

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 254

**FIEVRE DES MARECAGES :
INVINCIBLE ET MUTUELLE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Issam MOKFI

*Né le 16 Avril 1988 à Marrakech
De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Paludisme – Goutte épaisse – Lutte antivectorielle – Chimio prophylaxie.

JURY

Mr. M. Z. BICHRA

Professeur de Psychiatrie

Mme. S. EL-HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. H. KABBAJ

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAoui Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSI Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie

Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAoui Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. FERHATI Driss
 Pr. HASSOUNI Fadil
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. IBRAHIMY Wafaa
 Pr. MANSOURI Aziz
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 Pr. MOHAMMADI Mohamed

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne

Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. KARIM Abdelouahed
 Pr. KENDOSSI Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOURBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Btissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHARCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOU MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

****Enseignants Militaires***

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 02/05/2013

Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE HÉRITIÈRE

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

BENNANI Abdelaziz

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect,
notre profonde considération et sincère admiration*

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

MOUDENE Ahmed

Professeur De Traumatologie Orthopédie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre respect

A

A Monsieur le Médecin Colonel Major

DIMOU M'barek

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

MAHMOUDI Abdelkrim

Professeur de Réanimation.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

ISMAILI Hassan

Professeur de traumatologie orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA Abdelhamid

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel

BOUSNANE Abdelaziz

Commandant du groupement de formation et d'instruction

A Mon Père

Un grand homme, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que je réalise, qui m'a transmis la rage de vaincre et la soif de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, celui qui m'a appris à devenir un homme, et à qui revient le mérite de tout ce que j'ai réussis dans ma vie.

Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tous les sacrifices et tout le mal que tu as supporté pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.



A Ma Mère

الجنة تحت أقدام الأمهات

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez suffisante pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.



A ma petite et adorable Sœur

*Le chouchou de la famille, et la Soeur idéale,
je te remercie pour ta gentillesse et ta serviabilité,
je te dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères*

*de succès et de réussite
dans ta vie professionnelle et familiale*

*Que dieu te réserve le meilleur avenir
et beaucoup de bonheur.*



A l'amour de ma vie

Soukaina

*Il n'est de mots susceptibles d'exprimer
toute ma gratitude et mon affection.*

*Ta bonté, ta générosité, sont sans limites,
ton grand cœur, tes encouragements et ta présence
à mes côtés ont été pour moi d'un grand soutien moral.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement
et de mes sentiments les plus profonds.*



*A la mémoire de mes grands
parents MOKFI*

*Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.
J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.
Vous êtes dans mon cœur.*

A mes grands parents OULED ZAYNA

*Que dieu vous préserve et vous accorde
santé et prospérité.*

*Aux familles
MOKFI ET OULED ZAYNA*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection
la plus sincère.*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.



A mon professeur
EL Hamzaoui Sakina

Nous vous remercions pour la gentillesse avec laquelle vous avez dirigé ce travail.

Vous nous avez accordé votre attention, et guidé de vos conseils pour réaliser ce travail, en nous consacrons avec beaucoup d'amabilité une partie de votre précieux temps.

Une personne extraordinaire, toujours présente, disponible et surtout sincère, préparer ce travail avec vous était un pur moment de joie, je ne vous remercierai jamais assez pour le temps que vous m'avez accordé .Merci

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.



A mes amis (es)

Mohamed, Mohamed, Hamza, Bahya, Amine, Yassine...

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur*

Que notre amitié demeure pour toujours.

*A tous ceux qui m'ont aidé
dans la réalisation de ce travail.*



Remerciements



A notre maitre et Président de Jury :

Monsieur le Professeur BICHERA M.Z

Professeur de psychiatrie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration,
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre
estime et notre profond respect.*



A notre maître et Rapporteur de thèse

Madame S.EL HAMZAOU

Professeur de microbiologie

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi
votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens
du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde gratitude*



A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le professeur :
S.TELLAL Professeur de BIOCHIMIE.

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*



A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur N. MASSOUDI
Professeur d'hématologie Biologique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse
et à votre accueil très aimable.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous exprimer
notre admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maître, en nos sentiments
les plus respectueux,*



A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur H. KABBAL
Professeur de Microbiologie

Vous avez accepté avec amabilité de juger ce modeste travail.

*C'est pour nous un grand honneur de vous compter
parmi les membres du jury.*

*Vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent
un profond respect et une grande admiration.*

*Que ce travail soit le témoin de nos sincères remerciements
et notre profonde gratitude.*





Sommaire

I.INTRODUCTION	2
OBJECTIFS	5
II .HISTORIQUE ET ACTUALITES	7
III. EPIDEMIOLOGIE	17
1. Agent pathogène.....	17
2. Réservoir	23
3 .Transmission Vectorielle	23
3.1 Le vecteur.....	23
3.2 Le cycle biologique de l'anophèle.....	25
3 .3 Cycle du plasmodium chez l'anophèle femelle	27
3 . 4 Cycle du plasmodium chez l'homme (schizogonique)	28
A. La phase hépatique	28
B. La Phase de transfert.....	29
C. La Phase sanguine.....	29
4. Réceptivité	31
A. Immunité naturelle	31
B. Immunité acquise	31
5. Facteurs favorisants	32
A. Existence et persistance de l'endémie	32
B. Réceptivité de l'homme	34

C. Extension de l'endémie	34
6. Aspects épidémiologiques des paludismes.....	34
7. Répartitions géographiques	35
8. Facies épidémiologique des paludismes	40
A. Zone à paludisme stable	40
B. Zone à paludisme intermédiaire	41
C. Zone à paludisme instable	41
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	43
V.DIAGNOSTIC POSITIF	49
1. Clinique	49
A . Accès palustre de primo-invasion à p. falciparum	49
B. Accès palustre à fièvre périodique	50
C. Paludisme grave	53
D.Critères de gravité définis par l'OMS	56
E . Autres complications	61
F. Formes cliniques	63
2. Biologie.....	67
A . Non spécifique	67
B .Spécifique	68
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	81

VII .IMPACT DU PALUDISME SUR LE MILITAIRE	83
VIII. TRAITEMENT	89
1. Classification des antipaludiques	89
2. Traitement du paludisme chez l’adulte	100
3. Traitement du paludisme chez la femme enceinte	102
4. Traitement du paludisme chez l’enfant.....	103
5. Traitement du paludisme à P. falciparum résistant à l'artémisinine (Asie du sud-est)	105
6. Traitement présomptif du paludisme	105
IV. PROPHYLAXIE	107
1. Lutte antivectorielle	107
2. Chimio prophylaxie.....	120
3. Vaccination	127
CONCLUSION	128
ANNEXES	128
RESUMES	128
REFERENCES	128

LISTE DES TABLEAUX :

- **Tableau I** : Critères de gravité du paludisme grave (OMS 2000)
- **Tableau II** : Score de glasgow chez l'adulte
- **Tableau III** : Score de blantyre
- **Tableau IV** : Critères d'hospitalisation en réanimation du paludisme de l'adulte
- **Tableau V** : Distribution des cas de paludisme notifiés à la surveillance épidémiologique des armées en 2006 selon le type de paludisme et les lieux présumés de contamination
- **Tableau VI** : présentations, posologie, CI et ES de la quinine
- **Tableau VII** : présentations , posologie et ES des amino 4 quinoléines
- **Tableau VIII** : Présentation, posologie et CI des amino-alcools autres que la quinine
- **Tableau IX** : Caractéristiques des dérivés de l'artémisinine
- **Tableau X** : Caractéristiques de la Sulfadoxine-pyriméthamine
- **Tableau XI** :Arbre décisionnel de la prise en charge d'un paludisme de l'adulte en France. Si biparésitisme ou espèce non précisée traiter comme *P.falciparum* I.V : intraveineuse
- **Tableau XII** : Médicaments antipaludiques utilisables en traitement curatif chez l'adulte
- **Tableau XIII** : Traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte recommandé par l'OMS en 2010

- **Tableau XIV** :Traitement de l'accès palustre de l'enfant
- **Tableau XV** : Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant, associe au traitement Antipalustre
- **Tableau XVI** : DEET: diéthyl-toluamide; IR3535: éthyl-butyl-acétyl-amino propionate; KBR 3023: icaridine ou hydroxyléthyl isobutyl pipéridine carboxylate
- **Tableau XVII** : substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels en fonction des tranches d'âge et de la population
- **Tableau XVIII** : Pays d'endémie palustre et groupe de résistance
- **Tableau XIX** : Chimio prophylaxie de l'adulte selon les groupes de chimiorésistance
- **Tableau XX** : Chimio prophylaxie de l'enfant selon les groupes de chimiorésistance

LISTE DES FIGURES :

- **Figure 1** :Bitope favorable à la prolifération des anophèles
- **Figure 2** : Papyrus Ebers
- **Figure 4** : Gamétocytes de *P. falciparum* sur frottis sanguin vu au microscope optique
- **Figure 3** : Lavernan qui a découvert l'agent pathogène du paludisme en 1880
- **Figure 5** : Gamétocytes de *P.vivax* sur frottis sanguin vu au microscope optique
- **Figure 6** : Gamétocyte de *P. ovale* sur frottis sanguin vu au microscope optique
- **Figure 7** : Gamétocyte de *P. malariae* sur frottis sanguin vu au microscope optique
- **Figure 8** : Gamétocyte de *P.knowlesi* sur frottis sanguin vu au microscope optique
- **Figure 9** : cycle biologique de l'anophèle
- **Figure 10** : Cycle du plasmodium chez l'anophèle femelle
- **Figure 11** : cycle du plasmodium chez l'homme
- **Figure 12** : La répartition mondiale du paludisme en 2010 selon l'OMS
- **Figure 13** :physiopathologie du paludisme
- **Figure 14** : leucocyte mélanifère
- **Figure 15** : Score de glasgow chez l'adulte
- **Figure 16** : Goutte épaisse montrant des trophozoïtes de *P. falciparum*
- **Figure 17** : Frottis sanguin montrant des trophozoïte de *P .falciparum*

- **Figure 18** : Frottis sanguin montrant un schizonte de *P. ovale*
- **Figure 19** : Frottis sanguin montrant des trophozoïtes et des gamétocytes de *P. vivax*.
- **Figure 20** : Frottis sanguin montrant un schizonte en plaque équatoriale de *P. malariae*
- **Figure 21** : Tests de diagnostic rapide
- **Figure 22** : Recherche de plasmodium par la technique de QBC malaria
- **Figure 23** : Incidence mensuelle des cas de paludisme d'importation notifiés à la surveillance épidémiologique des armées en 2006 selon l'espèce plasmodiale
- **Figure 24** : Fleurs de *Cinchona pubescens* (Quinquina rouge), produisant de la quinine
- **Figure 25** : *Artemisia annua* (Armoise annuelle), utilisée en Chine depuis plus de 2 000 ans pour soulager les fièvres

LISTE DES PHOTOS :

- **Photo1** : l'anophèle femelle (*Anophèle balabacensis*) entrain de prendre son repas sanguin
- **Photo 2** : *Anophèle gambiae*
- **Photo 3** : la déforestation permettant l'installation des espèces héliophiles
- **Photo 4** : patient au stade de frissons
- **Photo 5** : patient fébrile
- **Photo 6** : patiente au stade de sueur
- **Photo 7** : Prélèvement par piquêre au doigt
- **Photo 8** : Confection d'une goutte épaisse
- **Photo 9** : pulvérisation intradomiciliaire
- **Photo 10** : Moustiquaires imprégnée d'insecticide
- **Photo 11** : Gestion des gîtes larvaires
- **Photo 12** : Démonstration de l'utilisation du DDT par un soldat américain



Introduction

I.INTRODUCTION :

La fièvre des marécages (marécage : terrain humide où l'on trouve des marais) ou paludisme ou fièvre intermittente ou malaria est une maladie parasitaire qui est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due au développement et à la multiplication chez l'homme d'hématozoaires du genre Plasmodium[1]

Les données parasitologiques obtenues lors de différentes études montrent que cinq espèces plasmodiales sont rencontrées :

Plasmodium falciparum (*P.falciparum*), Plasmodium malariae (*P.malariae*), Plasmodium ovale (*P.ovale*), Plasmodium vivax (*P.vivax*) et Plasmodium knowlesi (*P.knowlesi*). Le *P. falciparum* est la forme la plus répandue, et la seule meurtrière[2]

L'expression clinique de la maladie est extrêmement variable, allant d'un portage asymptomatique jusqu'au neuropaludisme avec un risque de décès accru dans les régions tropicales et intertropicales du globe où il sévit à l'état endémique avec des aspects épidémiologiques variables suivant les biotopes. (figure1)



Fig1 :Bitope favorable à la prolifération des anophèles[3]

Il reste en 2009 la première endémie parasitaire mondiale. En Afrique subsaharienne c'est le problème de santé publique le plus grave comme le montrent les données suivantes :

550 millions de personnes vivent en zones impaludées; 75 % peuplent les zones de forte endémies et 18% environ sont sous la menace d'une épidémie de paludisme; l'OMS rapporte qu'il s' y produit chaque année entre 270 et 480 millions de cas cliniques, et entre 1,5 et 2,7 millions de décès; un enfant de moins de cinq ans sur vingt meurt chaque année d'une maladie liée au paludisme; environ 5 à 40 % sont atteints de formes graves de paludisme décèdent, 80% des cas cliniques sont pris en charge au niveau communautaire, mais, par manque de ressources humaines et surtout financières, cette prise en charge n'est pas encore bien réalisée. Les conséquences économiques liées au paludisme sont énormes: le coût d'un cas de paludisme est évalué à l'équivalent de la perte de 12 journées de travail- production/homme[3]. Les dix dernières années ont été marquées par une expansion considérable du financement et de la

mise en œuvre des programmes de lutte contre le paludisme. Les financements internationaux débloqués pour lutter contre le paludisme se sont nettement accrus, passant d'un peu moins de 100 millions \$ en 2000 à 1,71 \$ milliard en 2010 et ont été estimés à 1,66 milliard \$ en 2011 et à 1,84 milliard \$ en 2012. Une analyse a permis de révéler qu'à mesure que les financements augmentaient, ces derniers ciblaient de plus en plus la région Afrique, notamment les pays au revenu national brut le plus faible par habitant, mais aussi les pays où les taux de mortalité dus au paludisme sont les plus élevés. Les financements accordés par les gouvernements nationaux pour les programmes de lutte contre le paludisme ont aussi augmenté entre 2005 et 2011. Ils ont été estimés à 625 millions \$ en 2011. Si ces financements restent insuffisants pour dégager les 5,1 milliards \$ nécessaires à la réalisation de la couverture universelle grâce à des interventions de lutte contre le paludisme, les financements alloués à la lutte contre le paludisme ont permis aux pays endémiques d'augmenter considérablement l'accès aux interventions de prévention antipaludiques mais aussi aux services de diagnostic et de traitement. L'incidence des cas de paludisme et la mortalité ont diminué plus rapidement dans les pays où le nombre initial de cas et de décès était plus faible. Cependant, un plus grand nombre de cas et de décès a été évité entre 2001 et 2010 dans les pays où la charge du paludisme était la plus élevée en 2000.

Si l'incidence du paludisme et les taux de mortalité en 2000 étaient restés stables au cours de la décennie, 274 millions de cas supplémentaires et 1,1 million de décès en plus auraient été à déplorer entre 2001 et 2010. La majorité des cas évités (52 %) et des vies sauvées (58 %) est située dans les dix pays où la charge estimée du paludisme était la plus élevée en 2000[4]

Dans l'armée, le paludisme, est toujours menaçant vu que les militaires sont projetés dans des biotopes ou il est difficile de se protéger. Certes en ville, le soldat ne court aucun risque mais souvent il opère en brousse ou en milieu rural, exemple: missions d'interposition réalisées par les militaires français et marocains, ainsi que la participation du Maroc dans des missions en Cote D'ivoire, en Jordanie , à Gaza et au Mali .

D'autres problèmes sont encore ignorant au paludisme, entre autre : à l'aube de 2014 le paludisme est toujours d'actualité.

La résistance de l'anophèle aux insecticides et celle du parasite aux antipaludéens évolue crescendo.

La vaccination tarde à venir malgré les essais à cause de la multiplicité des stades d'évolution du parasite

OBJECTIFS :

- Déterminer les facies épidémiologiques actuels du paludisme.
- Utiliser les méthodes diagnostiques actuelles.
- Appliquer correctement les mesures préventives.

*Historique
et actualités*

II .HISTORIQUE ET ACTUALITES :

Le paludisme affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans et était pathogène depuis le début de l'histoire de notre espèce [5] On trouve ainsi des parasites proches de celui de la malaria chez les chimpanzés, l'espèce la plus proche de l'homme[6]. Les chimpanzés abritent un parasite du paludisme, le *P.reichenowi*, proche parent du *P. falciparum*; les gorilles abritent quant à eux le *P. falciparum* qui pourrait être à l'origine du parasite humain (le séquençage de l'ADN du *P. falciparum* dans des fèces de gorille infecté montre par analyse phylogénétique que ce parasite primatophile serait l'ancêtre de la souche qu'on retrouve chez l'homme[7]). Il y a environ 10 000 ans, le paludisme a connu un impact majeur sur la survie humaine, ce qui coïncide avec le début de l'agriculture (révolution néolithique : Le Néolithique est une période de la préhistoire marquée par l'émergence des premières sociétés agricoles sédentaires. Le terme signifie «pierre nouvelle» en grec. Il s'oppose à l'âge qui l'a précédé, dit de la «pierre ancienne», ou Paléolithique, qui est l'époque où les sociétés humaines vivaient de chasse, de pêche et de cueillette c'est à dire 99% de la durée de l'histoire humaine [8]) donc à la sédentarisation. Une des conséquences (impact + modification du mode de vie) en est la sélection naturelle des gènes de la drépanocytose, des thalassémies, du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et de l'elliptocytose héréditaire (appelée dans certains cas ovalocytose). Ces maladies qui touchent les globules rouges, donnent un avantage sélectif envers le paludisme. Des fièvres mortelles dont le plus ancien est probablement le paludisme ont été rapportées depuis les premiers écrits concernant les infections dues à un parasite est le papyrus Ebers (figure2) rédigé à Louxor en 1500 avant J-C.

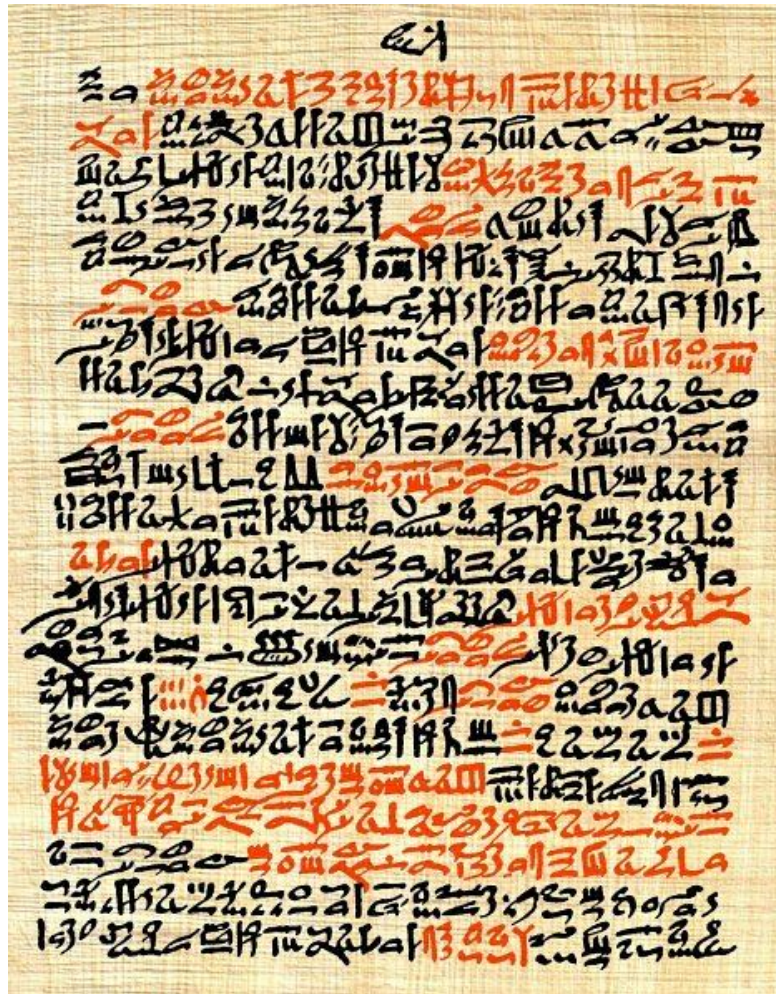


Fig 2 : Papyrus Ebers[9]

La découverte dans les momies de cette époque d'œufs calcifiés d'helminthes confirme le bien-fondé des observations.[10] En janvier 2010, une équipe de scientifiques égyptiens et américains ont prouvé, par l'analyse de l'ADN, que Toutânkhamon était atteint de paludisme au moment de son décès (vers 1327 avant J-C[11,12] En Inde, dès l'antiquité, les Veda «Textes de la connaissance» font état des fièvres paludiques; les médecins Charaka et

Sushruta (probablement V^e siècle av. J.-C.) en font une description et lui associent, déjà la piquûre de moustique. Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate qui lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types: febris tertiana (tous les trois jours), quartana (tous les quatre jours), et quotidiana ou continua (maintenant appelée tropica). Vers 186 avant J-C apparaît, dans certaines régions de Chine, l'utilisation de tisane, du qing hao su appelé plus tard artémisinine en Occident et extrait d'une plante médicinale utilisée comme antipyrétique appelée qing hao (*Artemisia annua* ou Armoise annuelle»). D'usage encore plus ancien, les racines du chángshān (*Dichroa febrifuga*) ont aussi d'indubitables effets médicaux. Des références ont été trouvées à des périodes de fièvre paludique en Chine et à des symptômes de cette maladie dans le Huangdi Neijing (« Le Canon de Médecine ») datant des environs du premier siècle avant notre ère[13,14]

Le paludisme était commun dans des endroits du monde d'où il a maintenant disparu, comme la grande majorité de l'Europe (la maladie d'origine africaine s'étant notamment diffusée dans l'Empire romain [15]) et de l'Amérique du Nord. Dans certains endroits d'Angleterre, la mortalité due à la malaria était comparable à celle de l'Afrique subsaharienne d'aujourd'hui. Même si William Shakespeare est né au début d'une période plus froide appelée le «petit âge glaciaire», il connaissait suffisamment les ravages de cette maladie pour les citer dans huit de ses pièces. *P. vivax* a sévi jusqu'en 1958 dans les polders de Belgique et des Pays-Bas.

Dans les années 1500, ce sont les colonisateurs européens et leurs esclaves qui ont probablement amené le paludisme sur le continent américain (il a été rapporté, que Christophe Colomb était atteint de cette maladie avant son arrivée dans les terres nouvelles). Les jésuites missionnaires espagnols virent que les Indiens riverains du lac de Loxa au Pérou utilisaient de la poudre d'écorce de *Cinchona* pour soigner les fièvres. Cependant, on ne trouve aucune référence au paludisme dans les ouvrages médicaux des Maya ou des Aztèques. L'utilisation de l'écorce de «l'arbre à fièvre» a été introduite dans la médecine européenne par les missionnaires jésuites dont Barbabe de Cobo qui l'expérimente en 1632 et l'exporte également; si bien que la précieuse poudre s'appela également «poudre des jésuites» [16] Une étude en 2012 sur des marqueurs génétiques de milliers d'échantillons de *P. falciparum* confirme l'origine africaine du parasite en Amérique du Sud (les Européens ayant été eux-mêmes affectés par cette maladie via l'Afrique): qu'il a emprunté entre le milieu du XVI^e siècle et le milieu du XIX^e les deux routes principales de la traite négrière, la première menant au nord du continent sud-américain (Colombie) par les Espagnols, la seconde aboutissant plus au sud (Brésil) par les Portugais[17].

En 1630 Don Francisco Lopez apprend aux indiens du Pérou les vertus de l'écorce de quinquina; les fièvres sont divisées en deux, selon la résistance à cette plante. Pelletier et Caventou (1820) en isolent l'alcaloïde actif, la quinine, que maillot utilise au cours de la campagne d'Algérie en 1830. L'agent pathogène est découvert en 1880 par Laveran à Constantine (figure 3).



Fig 3 : Laveran qui a découvert l'agent pathogène du paludisme en 1880

Marchiafava, Celli et Golgi distinguent bientôt trois espèces parasites de l'homme: *P. vivax*, *falciparum* et *malariae* .

La transmission de cette affection parasitaire par un moustique du genre anophèle femelle a été confirmée par Grassi en 1898. Stephens isole en 1922 une autre espèce plasmodiale: *P. ovale* pathologique pour l'homme. En 1948, Shortt et Garnham mettent en évidence l'existence de formes exoérythrocytaires tissulaires dans le foie, expliquant ainsi la phase prépatente et peut être la survenue des rechutes (accès de reviviscence schizogonique)

Le p.knowlesi proche génétiquement de *P.vivax*, et microscopiquement, de *P. malariae*[18] a été découvert en 1930 chez un macaque et on le croyait jusqu'à une date récente spécifique aux espèces simiennes est désormais à compter parmi les Plasmodiums affectant également les humains, de façon généralement bénigne également depuis 1965 où le 1^{er} cas de transmission naturelle à l'homme a été découvert en malaisie.[19]

De 1820 jusqu'à 1940, aucun progrès thérapeutique n'avait été réalisé, mais peut avant la seconde guerre mondiale, la chloroquine, premier antipaludique de synthèse, est préparé et ouvre la voie à toute une série de dérivés. La guerre du Pacifique à partir de 1942, privant les Etats Unis des plantations indonésiennes du quinquina, active les recherches. Contre le vecteur, les insecticides de contact à effet rémanent tel le DDT (DichloroDiphénylTrichloroéthane) sont dès la fin de la guerre largement utilisés. Grâce à ces nouvelles armes, l'éradication du paludisme paraît possible. En 1957 elle est entreprise à l'échelle mondiale par l'OMS. Après des succès rapides, surtout en zone subtropicale et tempérée, dans les pays développés et dans les îles, les progrès deviennent lents en particulier dans les pays déshérités.

En 1961, l'avenir s'assombrit à cause de la découverte de souches de *P. falciparum* résistantes aux Amino-4-quinoléines, l'antipaludique de synthèse le plus utilisé et leur extension mondiale est actuellement inquiétante.

Actuellement, la recherche demeure orientée vers la lutte anti vectorielle, le traitement curatif et prophylactique et la vaccination:

Contre le vecteur les problèmes sont d'ordre technique tel que la résistance aux insecticides, mais surtout économique, le coût des insecticides et de leur mise en œuvre est surtout exorbitant.

Le traitement du paludisme requiert de nouveaux produits efficaces contre les souches résistantes aux amino-4-quinoléines et des antipaludiques à visée exo érythrocytaire.

L'immunothérapie est sans doute la voie de l'avenir qu'il s'agisse d'immuno-stimulation non spécifique, ou d'un vaccin dont la mise au point quoique difficile ne paraît plus utopique en raison des succès obtenus en expérimentation animale, de la réussite de la culture in vitro des stades érythrocytaires ainsi qu'hépatiques du *P. falciparum* par Trager et Jensen en 1976.

En 2004, d'importants progrès en pharmacologies ont été réalisés, l'équipe du Dr Jonathan Vennerstrom de l'université du Nebraska d'Omaha réussit à synthétiser de l'acide artémisinique pouvant être converti en artémisinine plus efficace in vitro que celle produite naturellement. Cette molécule (nom de code : OZ-277 ou RBx11160) n'a à ce jour (avril 2011) induit aucune résistance connue de la part de Plasmodium.

En mars 2006, deux équipes internationales montrent l'efficacité de diverses plantes dont le Quassia. À la même date, des chercheurs de l'université de Lille développent une molécule, la «ferroquine», en greffant à un endroit précis de la molécule de chloroquine un ferrocène. La ferroquine serait jusqu'à 30 fois plus efficace que la chloroquine. Aucun cas de résistance chez *P. falciparum* n'est apparu (tant sur des isolats de terrain que sur des lignées de parasites entretenues au laboratoire) (avril 2011).

En septembre 2006, une équipe française isole un principe antipaludique (la simalikalactone D) de la tisane de Quassia amara utilisée en Guyane contre le paludisme.

En 2008, des biologistes du Georgia Institute of Technology d'Atlanta révèlent que certains composés fongicides naturels de l'algue rouge *Callophycus Serratus* inhibent l'action du Plasmodium; bien que le lien entre activité antifongique, antibactérien et antipaludique ne soit alors pas encore compris

En 2009, des chercheurs de l'institut de technologie d'Atlanta identifient des composés anti-infectieux dits «bromophycolides» très efficaces *in vitro* contre des mycoses et contre *le P. falciparum*.

En janvier 2010, GlaxoSmithKline annonce rendre gratuitement accessible à la communauté scientifique une liste de plus de 13 500 molécules ainsi que leurs structures chimiques potentiellement actives contre *P. falciparum* afin de stimuler le développement de nouveaux traitements contre la maladie.

En 2010, des chercheurs de l'école de santé publique Johns Hopkins Bloomberg de Baltimore ont découvert qu'une bactérie appartenant au genre *Enterobacter* et vivant dans la flore intestinale d'Anophèles tue *P. falciparum* au moyen de radicaux libres. Environ 25 % des anophèles capturés près du Johns Hopkins Malaria Research Institute à Macha (sud de la Zambie) contenaient cette souche bactérienne. L'étude a démontré que la bactérie inhibe la croissance de *P. falciparum* en culture in vitro d'origine humaine jusqu'à 99 % tout comme elle le fait dans le système digestif des anophèles.

En 2010 et 2011, deux nouvelles classes d'antipaludiques ont été découverts et sont en cours d'essais cliniques: les spiroindolones et les imidazolepipérazines.

En septembre 2012 est réussie la synthèse de l'artémisine, permettant à la production des traitements de ne plus être limitée par celle de l'armoise.



Epidémiologie

III. EPIDEMIOLOGIE :

1. Agent pathogène :

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre *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 *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces. En effet *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles. [20]

➤ *P. falciparum* :

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* (figure 4) surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme, qui est un orage dans un ciel serein.[20]

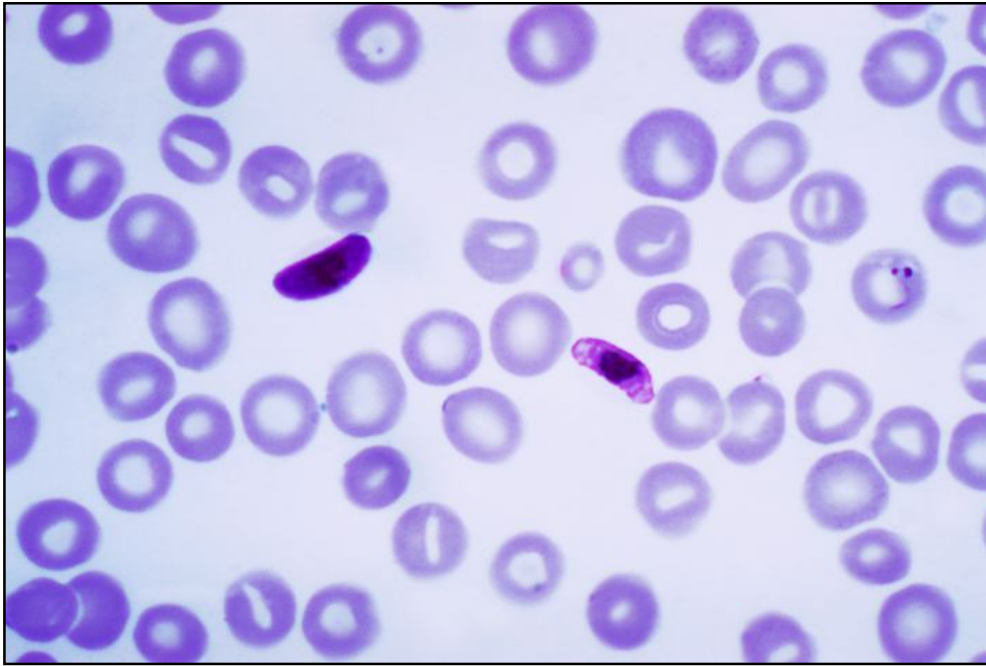


Fig 4 : Gamétocytes de *P. falciparum* sur frottis sanguin vu au microscope optique[21]

➤ ***P. 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 il a été constaté quelques résistances médicamenteuses de *P. vivax*. (figure 5) [20]

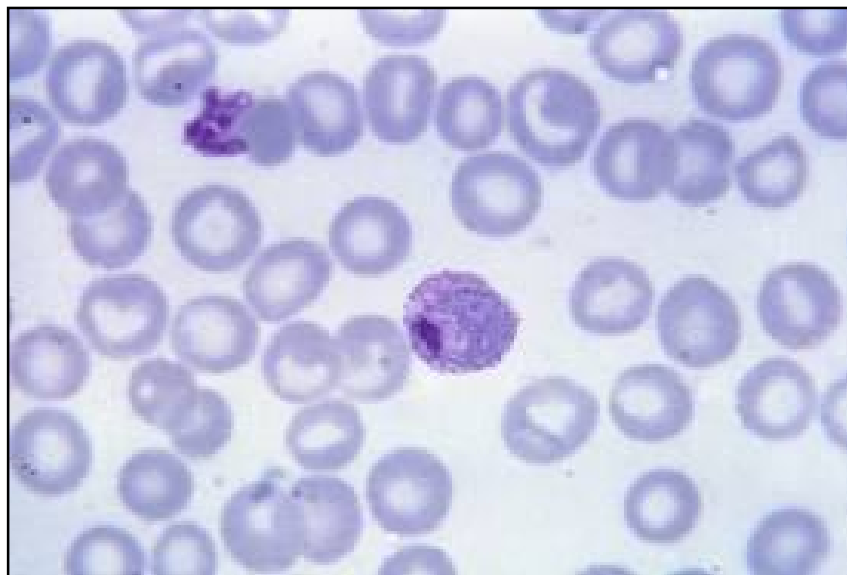


Fig 5 : Gamétocytes de *P.vivax* sur frottis sanguin
vu au microscope optique [21]

➤ *P. ovale* :

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique) et provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans.

Son évolution est bénigne mais, il a été observé, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement on dit que *P. ovale* (figure 6) remplace *P. vivax* là où cette dernière espèce n'existe pas. [20]

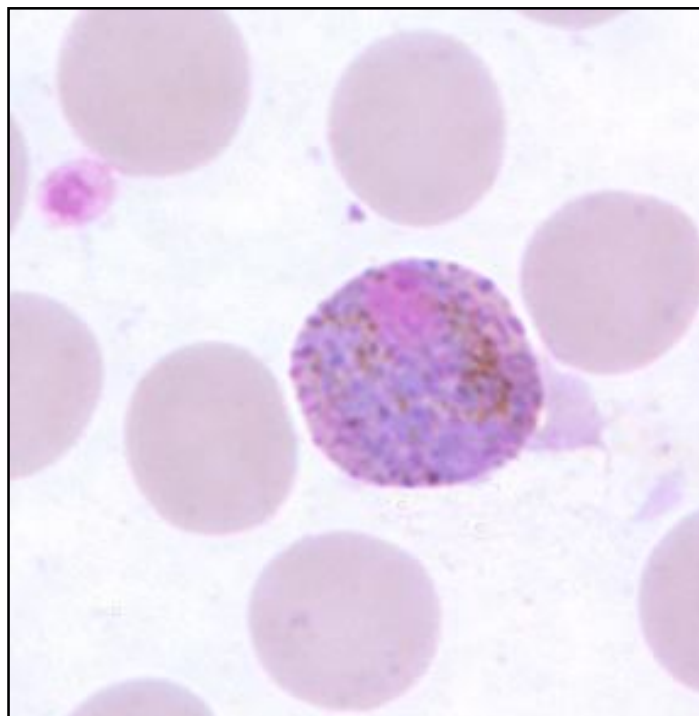


Fig 6 : Gamétocyte de *P. ovale* sur frottis sanguin
vu au microscope optique [22]

➤ *P. malariae* :

Il sévit en Afrique, 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 le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés. L'infection est bénigne mais *P. malariae* (figure7) peut parfois entraîner des complications rénales.[20]

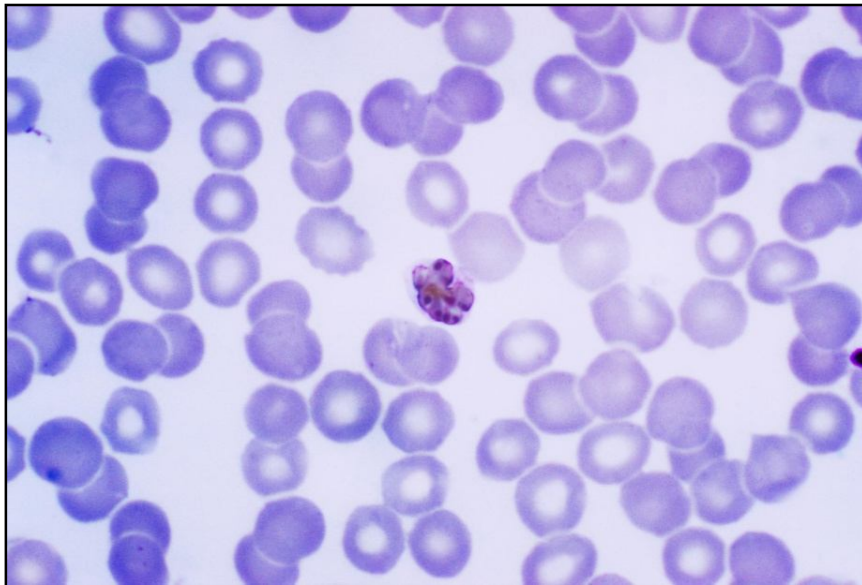


Fig 7 : Gamétocyte de *P. malariae* sur frottis sanguin vu au microscope optique [21]

➤ *P. knowlesi* :

P. knowlesi était seulement un parasite sinien (macaque) de l'Asie du Sud-Est. Actuellement, plusieurs centaines de cas ont été rapportés chez l'homme dont entre autre 5 cas au Philippines, dont 4 mortels. Au microscope, *P. knowlesi* (figure 8) ressemble au conventionnel *P. malariae*, mais le confondre pourrait être gravissime car, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme. Seul point positif, il est à ce jour, sensible à la simple chloroquine (qui constitue le traitement habituel de l'accès à *P. malariae*).[20]

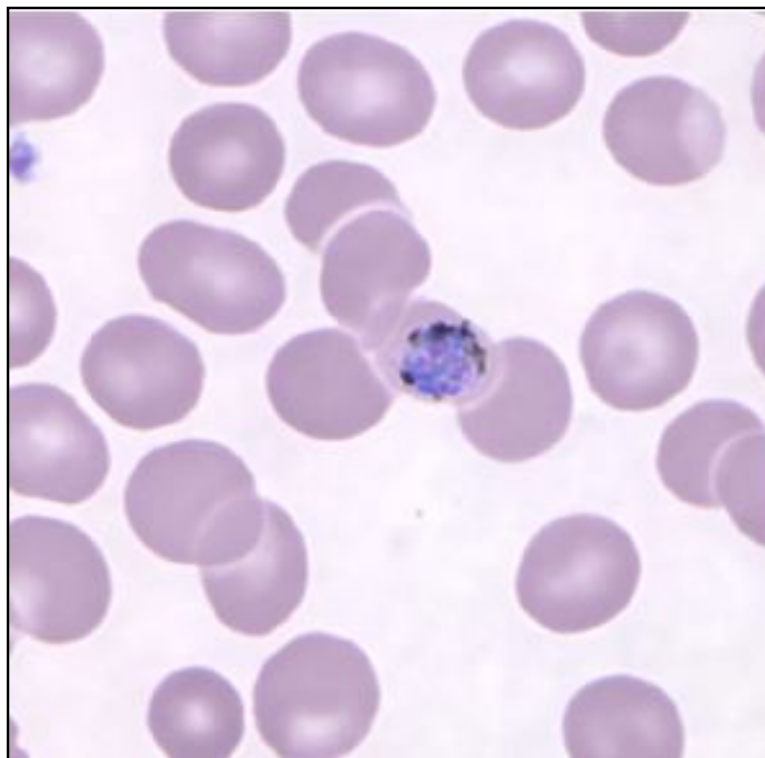


Fig 8: Gamétocyte de *P.knowlesi* sur frottis sanguin
vu au microscope optique[23]

2. Réservoir :

Il est exclusivement humain représenté par les sujets porteurs de gamétocytes, formes sexuées du parasite, infectantes pour l'anophèle femelle. En zone d'endémie palustre, le réservoir est constitué essentiellement par les sujets jeunes chez lesquels on observe les densités parasitaires sanguines de gamétocytes les plus élevées.[24]

3 .Transmission Vectorielle :

Il existe 2 modes de transmission :

- ✧ Le mode naturel par la pique d'un moustique, l'anophèle femelle, qui inocule à l'homme à l'occasion d'un repas sanguin nocturne, la forme infectante du parasite, le sporozoïte.
- ✧ Le mode accidentel à l'occasion d'une transfusion sanguine, voire exceptionnellement par injection (seringues ou aiguilles souillées) dans ce cas la phase hépatique est absente.

3.1 Le vecteur :

Les moustiques constituent la plus importante famille de vecteurs d'agents pathogènes. Un vecteur n'est pas une simple seringue récupérant un agent pathogène chez un vertébré pour l'injecter à un autre. C'est un point de passage obligatoire pour la diffusion de l'agent pathogène qui va soit « simplement » s'y multiplier (virus) ou y assurer une part de son cycle (parasites). Les moustiques ont une vie aquatique au stade larvaire puis aérienne au stade adulte. Parmi eux figurent les anophèles, vecteurs de Plasmodium . Il existe environ 500 espèces d'anophèles, dont une cinquantaine sont capables de transmettre le paludisme à l'homme et qui font partie de la famille des CULICIDAE.[25]

Dans la pratique, 20 espèces assurent l'essentiel de la transmission dans le monde. Les autres ne participent pas à la transmission soit parce qu'ils piquent de préférence l'animal, soit parce qu'ils sont réfractaires aux Plasmodiums ou à une souche de Plasmodium. Il existe une grande variation dans la capacité des différentes espèces d'anophèles à transmettre les différentes espèces plasmodiales.

Pour des espèces d'anophèle (Photo 1) et de plasmodium données, il existe aussi souvent des différences sensibles de capacité à transmettre, selon l'origine géographique. Cette capacité est déterminée génétiquement. Selon les zones géographiques, on distingue des vecteurs principaux à grande répartition géographique, des vecteurs d'importance locale et des vecteurs secondaires dont le rôle reste à préciser. [26]



Photo1 : l'anophèle femelle (*Anophele balabacensis*)
entraîné de prendre son repas sanguin [27]

3.2 Le cycle biologique de l'anophèle :

Les moustiques femelles ne s'accouplent généralement qu'une seule fois et conservent le sperme dans des spermathèques tout au long de leur vie pour féconder tous les lots d'œufs successifs. Elles ont besoin d'un repas sanguin pour porter leurs œufs à maturité. Le premier repas sanguin est pris entre le troisième et le sixième jour. Suivant la disponibilité d'un hôte, une femelle peut parcourir jusqu'à 3 km pour trouver un repas lui convenant. Si les hôtes sont abondants, les déplacements n'excèdent pas quelques centaines de mètres à un kilomètre. La recherche de l'hôte se fait à distance en remontant les émissions de gaz carbonique puis à proximité en fonction des odeurs corporelles. [28] Cela explique les différences d'attractivité existantes entre sujets. Selon une étude récente, les porteurs de gamétocytes (formes infectantes pour le moustique) seraient plus attractifs pour *Anophèle gambiae* .[29](photo2)



Photo 2 : *Anophèle gambiae*[30]

Après chaque repas sanguin, la femelle se réfugie dans un abri, appelé gîte de repos, jusqu'au développement complet des œufs (cycle gonotrophique), cela se fait généralement en 48 heures. Quand les œufs sont prêts, elle se met à la recherche d'une collection d'eau (gîte larvaire).

Les œufs sont pondus un par un sur la surface de l'eau, de chaque œuf sortira une larve qui a un mode de vie exclusivement aquatique. Après quatre stades larvaires, la larve donnera une nymphe d'où émergera un individu adulte (imago). De l'œuf à l'adulte, il s'écoule entre huit jours (à 31 °C) et 20 jours (à 20 °C).

Après l'émergence, les femelles sont fécondées puis partent à la recherche d'un repas de sang. Les mâles restent à proximité des gîtes larvaires attendant l'émergence de nouvelles générations de femelles pour les féconder (figure 9). Parmi les femelles, on distingue schématiquement celles qui préfèrent se nourrir à l'intérieur (endophagie), celles qui se nourrissent à l'extérieur (exophagie) et des femelles qui se reposent soit à l'intérieur (endophiles) soit à l'extérieur (exophiles). [31]

Les femelles piquent dès la tombée de la nuit jusqu'au lever du jour mais les pics d'agressivité varient selon l'espèce, selon l'endroit. Seules les espèces du sous-genre *Kerteszia* en Amérique du sud ont une activité diurne tels que : anophèle *cruzii* ou anophèle *bellator* .[32] Le vol des anophèles est silencieux et la piqure est décrite comme indolore par opposition aux piqures beaucoup plus prurigineuses des autres genres de moustiques.

En fin il faut savoir que la femelle anophèle doit avoir survécu à 4 ou 5 cycles de production avant de devenir infectante. Sa durée de vie qui varie selon les conditions, notamment climatiques est d'environ un mois.

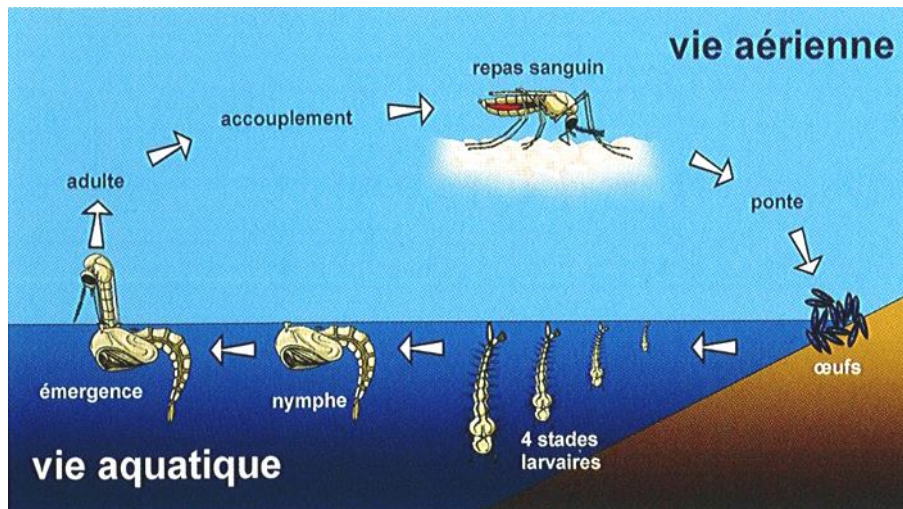


Fig 9 : cycle biologique de l'anophèle[33]

3.3 Cycle du plasmodium chez l'anophèle femelle :

C'est un cycle sporogonique à multiplication sexuée, l'anophèle femelle, ingère le parasite pour la première fois lorsqu'elle se nourrit du sang d'un sujet humain infecté. Le moustique infecté transporte ensuite les gamétocytes du Plasmodium dans leurs glandes salivaires. Une fois déglutis, ils passent dans le sang en traversant l'épithélium salivaire pour se différencier en gamètes mâles et femelles qui s'unissent pour former un zygote mobile appelé ookinète qui pénètre la paroi de l'estomac pour devenir un oocyste. Quand l'oocyste se rompt, il relâche les sporozoïtes qui migrent dans le corps du moustique jusqu'aux glandes salivaires d'où ils peuvent, lors d'un nouveau repas de sang, infecter un nouvel hôte humain, en traversant la peau.(figure 10)[34]

La durée de ce cycle chez le vecteur est directement lié a la température, et pour que le cycle sporogonique s’accomplisse il faut une température supérieure a 18 °C , cette durée est de l ordre de 15 jours.[35]

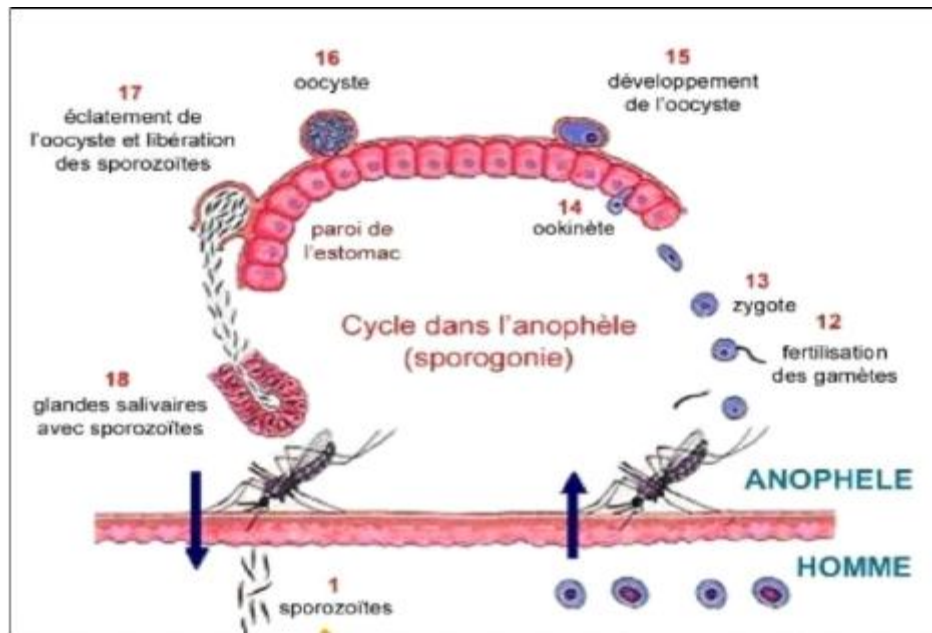


Fig 10 : Cycle du plasmodium chez l’anophèle femelle[36]

3 . 4 Cycle du plasmodium chez l’homme (schizogonique) :

Cette étape se passe en 3 phases (figure 11) :

A. La phase hépatique :

Après pique de l’anophèle femelle, selon l’abondance des sporozoïtes, ceux ci peuvent être soit immédiatement phagocytés soit atteindre en 30 à 60 minutes le parenchyme hépatique où ils vont subir une maturation ou rester quiescents. Cette maturation hépatique peut aboutir en un temps variable en

fonction d'espèces plasmodiales au développement et à la multiplication des sporozoïtes. Ces derniers repoussent en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multinuclée appelée schizonte ou corps bleu. La cellule éclate libérant ainsi de nombreux mérozoïtes. La forme quiescente est décrite sous le nom d'hypnozoïte pour le *P. vivax* et *P. ovale*. La présence des hypnozoïtes hépatiques explique les rechutes. [37]

B. La Phase de transfert :

Les vésicules sont libérées dans les sinusoides hépatiques pour rejoindre ensuite la circulation sanguine et y répandre un flot de jeunes mérozoïtes « pré-érythrocytaires » prêts à infecter les globules rouges.

Chaque cellule de foie infectée contient environ 100000 mérozoïtes (chaque schizonte est capable de produire 20000 mérozoïtes).

C. La Phase sanguine :

Durant la schizogonie érythrocytaire, très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïte puis en schizonte prend 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique: la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même

moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre de tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée: ils se transforment en gamétocytes mâles et femelles[38]

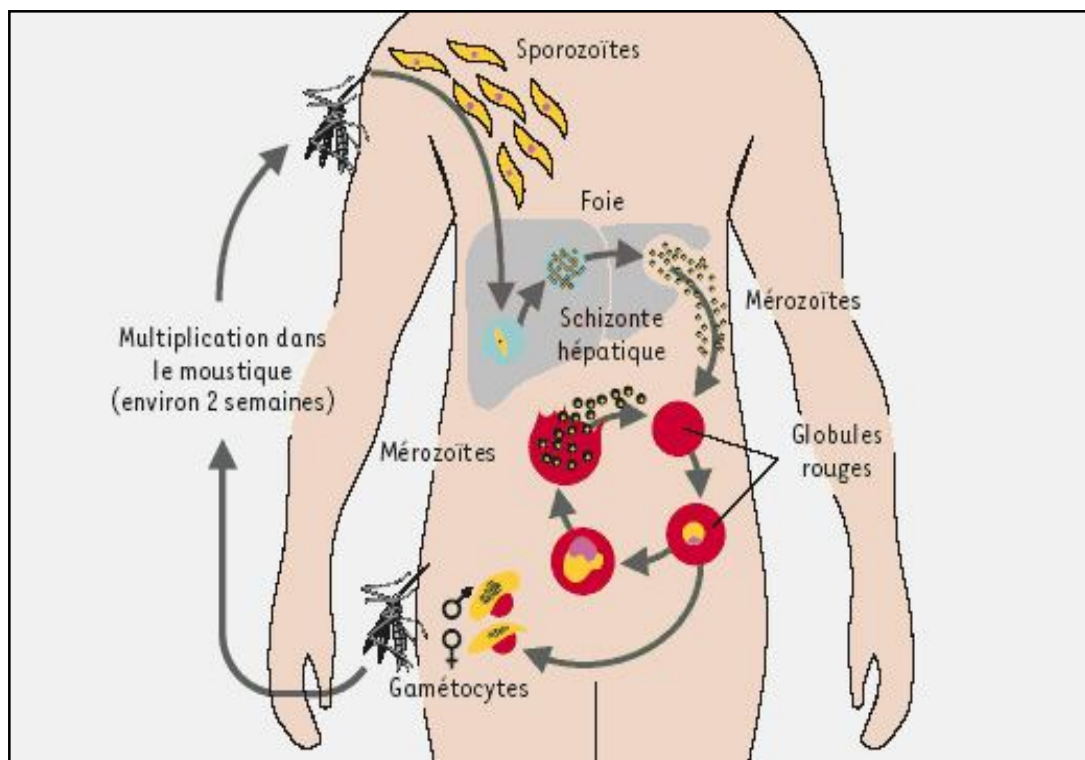


Fig 11 : Cycle du plasmodium chez l'homme [39]

4. Réceptivité :

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs. Un des facteurs extrêmement important est le rôle de l'immunité

A. Immunité naturelle :

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet AS), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune ou facteurs ethniques.

B. Immunité acquise :

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas 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. Cela explique que, en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie (à partir de l'âge de 4 mois / 1 an lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise). Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémiées de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte décède du paludisme.

Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible de la mère au nouveau-né. En revanche elle n'est jamais totale et jamais 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 d'un sujet « neuf » 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 quelque soit son âge.[40]

5. Facteurs favorisants :

A. Existence et persistance de l'endémie :

Elle implique la présence simultanée de l'eau, du vecteur et d'une température supérieure à 18 °C (zones intertropicales).

Les facteurs naturels de variation du paludisme se résument en les grands fleuves, les reliefs, l'altitude, les variations de la durée de la saison de pluie, les lagunes saumâtres, la perméabilité variable des sols.

L'homme participe par ses activités au développement du paludisme: la déforestation (photo 3) permet l'installation d'espèces héliophiles comme l'anophèle gambiae.



Photo 3 : la déforestation permettant l'installation des espèces héliophiles[41]

Les modifications des réseaux hydrographiques et la création de zones d'irrigation entraînent une prolifération de l'anophèle femelle.

L'action de l'homme peut au contraire amener une diminution de la transmission, tel que l'urbanisation qui diminue le nombre de gîte larvaire; le déboisement du sahel qui fait progresser la désertification.

B. Réceptivité de l'homme :

Favorisée par la transplantation de sujets neufs en zone impaludée et la pullulation vectorielle à l'âge épidémiologique dangereux, le déplacement d'une unité non immunisée, vers des régions impaludées à l'occasion par exemple, de projets de développement d'intervention militaire peut provoquer des épidémies spectaculaires si les mesures de prévention ne sont pas appliquées ; ce fut le cas d'une épidémie chez des travailleurs de plantations de canne à sucre de la région de Big Bend au Swaziland

C. Extension de l'endémie :

Elle est possible dans toutes les zones de réceptivité, elle peut être favorisée par l'insectisation des échanges et leur rapidité: absence désinsectisation des aéronefs, possible réimplantation du *P. falciparum* au Maghreb par des voyageurs commerciaux ou touristiques.

6. Aspects épidémiologiques des paludismes :

On distingue :

Paludisme endémique à transmission permanente dans la totalité des zones équatoriales, intertropicales et où la pluviométrie est importante.

Paludisme endémique à transmission saisonnière dans les zones subtropicales durant la saison des pluies et le début de la saison sèche en zone de Savane et Sahel.

Le paludisme à transmission sporadique avec expression épidémique:

Dans certaines régions où le paludisme ne sévit pas habituellement tel qu'en altitude, la transmission peut s'effectuer à la suite de circonstances climatiques particulières; le paludisme s'exprime alors sous forme d'épidémies.[38]

7. Répartitions géographiques :

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde (figure 12). En revanche il est important de comprendre qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie (distribution des anophèles, capacité vectorielle et 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.

➤ Europe :

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 (par exemple en Italie et en Corse)

➤ Afrique :

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique subsaharienne 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 et Maroc), 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 intense à Madagascar où coexistent les 4 espèces.

➤ **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.

➤ **Asie :**

Toute l'Asie du Sud-Est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos) est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes) et à *P. vivax*. 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 , à 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).

N'oublions pas maintenant l'existence de *P. knowlesi*.

➤ **Océanie :**

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

➤ **Proche et Moyen Orient :**

Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Jordanie, Liban, Koweït et Katar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres états (Syrie, Turquie, Emirats Arabes Unis et Oman)[42]

En Arabie-saoudite Il n'y a de transmission du paludisme que dans les zones rurales de la plaine côtière de la Mer Rouge (au dessous de 500 m) ; les grandes villes y sont cependant indemnes tels que La Mecque et Djeddah. La transmission est plus forte d'octobre à février.[43]

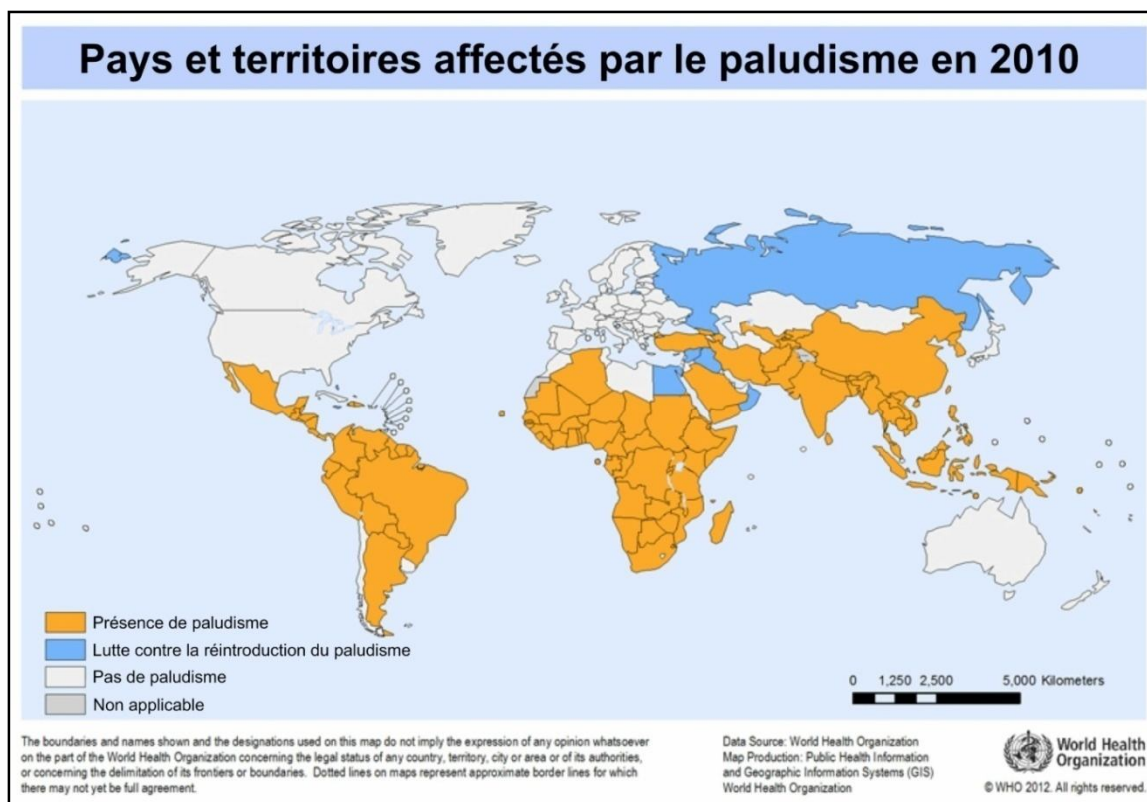


Fig 12 : La répartition mondiale du paludisme en 2010 selon l’OMS [44]

➤ **Au Maroc :**

Depuis des siècles, Le Maroc, pays très riche en milieux aquatiques, a connu de grandes endémies meurtrières du paludisme, allant jusqu'à 30 % de mortalité dans certaines localités. Pour faire face à cette situation, Le Maroc, en 1964 a mis en place un Programme national de la lutte contre le paludisme et en 1975, ce programme a pu permettre l'élimination du paludisme grave à *P. falciparum*. De plus, depuis 2005, aucun cas autochtone n'a été enregistré . Selon le rapport du Ministre de santé, le nombre de cas autochtones a chuté brutalement de 30.893 cas en 1964 à un cas en 2004. De ce fait, l'OMS a certifié le Maroc en Mai 2010, comme un pays indemne de paludisme autochtone, mais le Paludisme d'importation continue à sévir au Maroc vu l'augmentation des immigrants. Cependant, en Septembre 2010, 3 cas de paludisme autochtones ont été rapportés à l'hôpital de Casablanca mais les investigations épidémiologiques réalisées ont éliminé formellement toute présence du moustique anophèle. Le risque de sa réintroduction n'est pas écarté ; vu la persistance des facteurs de risque et de vulnérabilité, particulièrement en relation avec les conditions écologiques favorables à la pullulation du moustique vecteur. D'où le rôle capital et concerté entre les départements ministériels de la Santé, de l'Agriculture et de l'Intérieur pour intensifier les activités de surveillance pour pouvoir maintenir l'élimination du paludisme autochtone au Maroc.[45]

8. Facies épidémiologique des paludismes :

Un faciès épidémiologique est un ensemble de lieux et régions où le paludisme présente dans ses manifestations pathologiques des caractères communs liés aux modalités de transmission du parasite. En conséquence, dans ces lieux, la stabilité de la maladie, la prévalence parasitaire, l'incidence clinique et les paramètres entomologiques définis par l'indice de stabilité du paludisme (St) y sont similaires. St est une estimation du nombre de piqûres sur homme effectuées par un moustique pendant toute sa vie. [46]

Indice de stabilité du paludisme = $St = a / -\ln p = a / -\log(e) p$

a: nombre de personnes piquées/jour

e: 2,71828

p: probabilité de survie quotidienne d'un anophèle [47]

On distingue ainsi des «faciès primaires» stables, intermédiaires et instables[48]

A. Zone à paludisme stable :

- *Facies équatorial: forêts et savanes de l'Afrique Centrale :*

Dans les zones de transmission élevée (de l'ordre d'une centaine à quelques centaines de piqûres infectantes par personne et par an) et régulière, la morbidité et la mortalité sont concentrées chez les jeunes enfants. C'est la situation de « paludisme stable », $St > 2,5$, décrite par McDonald en référence à la difficulté d'arrêter la transmission et d'éradiquer le parasite[43]. Une prémunition est acquise tôt dans l'enfance.

B. Zone à paludisme intermédiaire :

- *Facies sahélien (savanes sèches et steppes) :*

Dans les zones où la transmission est habituellement moins importante (de l'ordre d'une à quelques dizaines de piqûres infectantes par personne et par an), St est compris entre 0,5 et 2,5, on parle de stabilité moyenne ou intermédiaire. Il peut exister de brefs pics de transmission intense et de grandes variations saisonnières dans l'aspect épidémiologique du paludisme. La morbidité et la mortalité touchent alors des enfants jeunes mais aussi plus âgés ; les adultes sont plus souvent malades. La prémunition est lente à s'établir.

C. Zone à paludisme instable:

- *Facies désertique (savanes sèches et steppes)*
- *Facies austral (plateau du sud de l'Afrique)*
- *Facies montagnard (zone située au dessus de 1000 mètres d'altitude)*

Dans les conditions où la transmission est très basse (moins d'une piqûre infectante par personne et par an) ou interrompue pendant plusieurs années, la prémunition ne peut s'établir durablement et le paludisme peut se manifester sur le mode épidémique. La morbidité et la mortalité concernent alors indistinctement toutes les classes d'âge de la population. C'est le « paludisme instable », $St < 0,5$.



Physiopathologie

IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du paludisme (figure13) est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

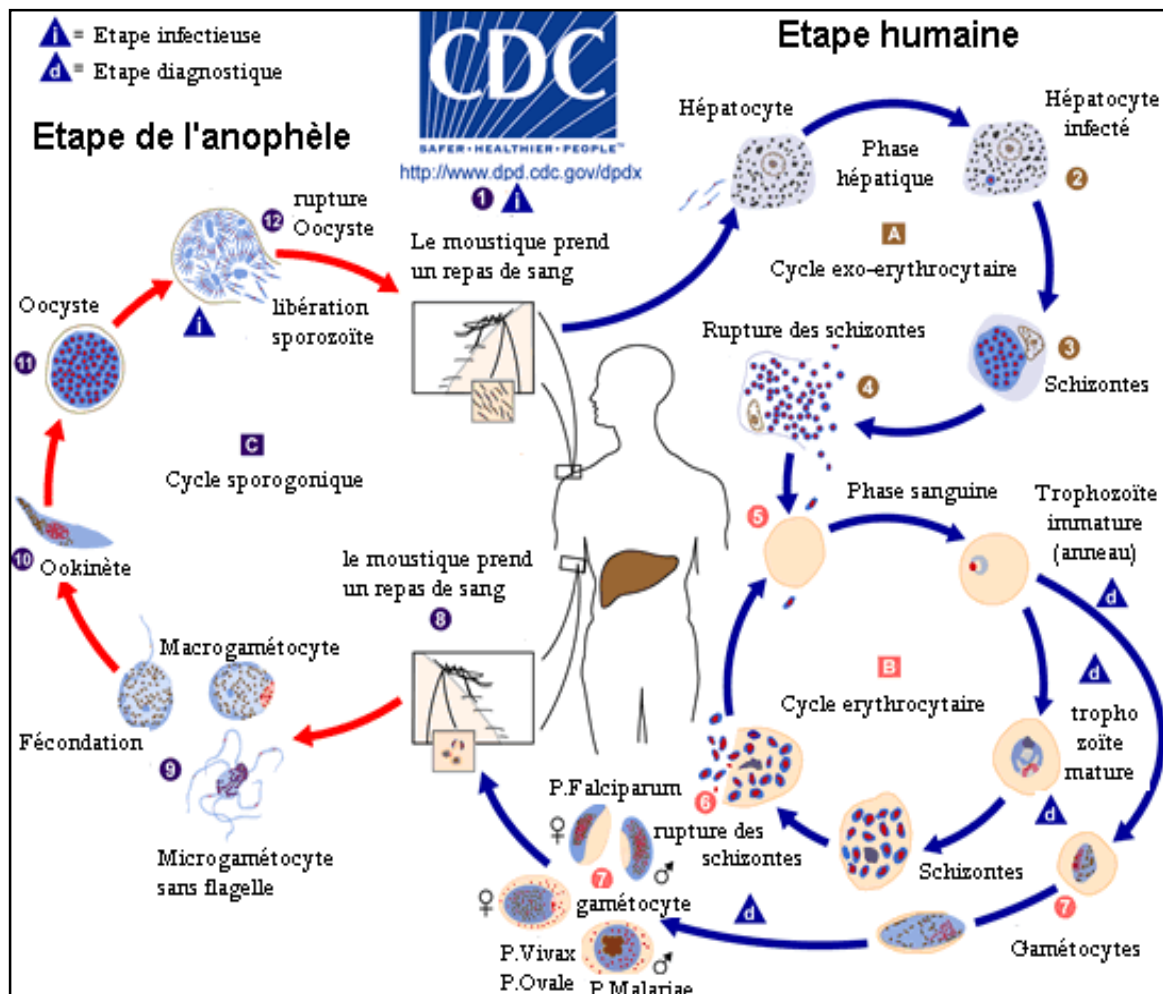


Fig 13 : physiopathologie du paludisme[49]

➤ **Le sang :**

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment appelés hémozoïne, 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 encore appelé leucocytes mélanifères. (figure 14)



Fig 14 : leucocyte mélanifère[50]

L'hémosidérine, de couleur jaune sombre, provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hémozoïne par les histiocytes. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précis, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie et une perturbation biologique fréquemment observée au cours du paludisme.[50]

➤ **La rate :**

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncée, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasités, les débris cellulaires et le pigment parasitaire. 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.[45]

➤ **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 Kupffer , 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[45]

➤ **L'accès palustre grave :**

Le neuro-paludisme ou accès pernicieux ou « cérébral malaria » des anglo-saxons est la complication majeure du paludisme à *P. falciparum*. Basées au départ sur des études anatomopathologiques post-mortem, réalisées chez des patients décédés de neuro-paludisme, de très nombreuses recherches ont été développées pour élucider sa physiopathologie. Plusieurs théories, probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium*, adhérant aux cellules endothéliales des micro-vaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs.

En effet, les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds tels que le cerveau mais aussi les reins et les poumons. Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cytoadhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires présents à la surface des globules rouges parasités et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales. Cette séquestration peut aussi être accentuée par des blocages dans les capillaires, due à une déformabilité moindre des hématies parasitées, et à la formation de « rosettes »: agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées.

Les Cytokines et autres médiateurs des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ , IL1, IL6) et différents produits métaboliques (acide lactique) sont produits, en cascade, au cours du neuro-paludisme. Leur action se conjugue probablement au phénomène de blocage circulatoire conséquence de la séquestration.

Les modèles expérimentaux étant forcément réducteurs, il est difficile de savoir comment s'articulent, in vivo, ces différents mécanismes. Ce qui a été décrit au niveau du cerveau est probablement vrai au niveau des autres organes (reins, poumon et placenta) expliquant la défaillance multi viscérale parfois observée lors d'un accès grave.

Il apparaît évident maintenant que la physiopathologie du paludisme grave est probablement beaucoup plus complexe qu'on a pu le penser initialement.[45]



Diagnostic positif

V. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. Clinique :

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité, elles dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire). Elles vont de l'accès fébrile aigu, avec ou sans défaillance viscérale grave, au parasitisme sanguin prolongé asymptomatique, en passant par un paludisme subaigu et chronique avec anémie et cachexie

A . Accès palustre de primo-invasion à *p. falciparum* :

Elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie elle est observée chez les jeunes enfants.

➤ Incubation :

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

➤ Invasion :

Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « d'embarras gastrique fébrile ». 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 » (c'est à dire non compliqué) 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. En conséquence le diagnostic du paludisme est une urgence médicale :

«Toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un PALUDISME jusqu'à preuve du contraire ».[51]

B. Accès palustre à fièvre périodique :

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial.

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 (photo 4) : 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.



Photo 4 : patient au stade de frissons [52]

- stade de chaleur (photo 5) : 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.

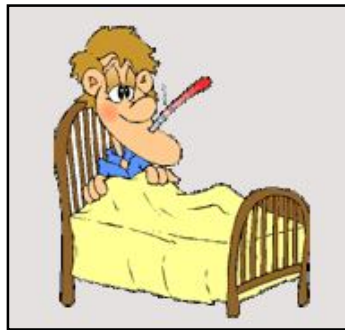


Photo 5 : patient fébrile [52]

- stade de sueurs (photo 6) : 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 2 à 4 heures et s'accompagne d'une sensation de bien-être et d'euphorie, concluant la crise.



Photo 6 : patiente au stade de sueur[53]

Cette crise typique correspond à la schyzogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3 et 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 et J7. Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*.

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition de ces accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissante. Cela explique que tout paludisme, même du à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants.[47]

C. Paludisme grave :

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié et voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions et ce parfois, même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade.

Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs. Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale.

On regroupe sous le terme de neuropaludisme (cerebral malaria chez les anglo-saxons) toutes les manifestations neurologiques conséquence de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions.

➤ **Le début peut être progressif ou brutal :**

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

L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave.

En pratique clinique : « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ».

L'accès pernicieux à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (< 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

➤ **Phase d'état :**

La fièvre atteint souvent 40 °C et le tableau neurologique se complète pouvant associer :

- ✧ 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 : nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ; elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être paucisymptomatiques (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 ($\geq 2 / 24$ heures) avec une phase post-critique > 15 mn.

- ✧ Troubles du tonus : le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic.

Les réflexes ostéo-tendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis, ils sont de mauvais pronostic.

- ✧ Autres signes cliniques associés : 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 avec risque d'œdème pulmonaire et le foie. Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde notamment chez l'enfant ou insuffisance rénale aiguë chez l'adulte.

➤ **Evolution :**

Non traité, le neuropaludisme est mortel 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.[54]

D. Critères de gravité définis par l'oms :

L'OMS a défini des critères de gravité du 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. Mais il est important de noter que ces critères, élaborés en zone d'endémie, n'ont pas été validés sur une population non-immune (tableau I) (cas de la majorité des paludismes d'importation observés en France) et notamment pas chez les enfants voyageurs[48]

Tableau I : Critères de gravité du paludisme grave (OMS 2000) [55]

<i>Critères cliniques</i>	
Prostration	extrême faiblesse
Trouble de la conscience	adulte : score de Glasgow * < 10 enfant : score de Blantyre < 3 **
Convulsions répétées	au moins 2/24 heures
Détresse respiratoire	respiration acidotique
Collapsus cardiovasculaire	pression artérielle systolique < 80 mmHg avec signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Œdème pulmonaire	définition radiologique
Ictère	ictère clinique ou bilirubinémie totale > 50 µmol / L
Saignement anormal	définition purement clinique
<i>Critères biologiques</i>	
Acidose	bicarbonates < 15 mmol / L ± pH < 7,35
Hyperlactatémie	lactates plasmatiques > 5 mmol / L
Hyperparasitémie	parasitémie ≥ 4 % chez le non immun
Hypoglycémie	glycémie < 2,2 mmol / L (< 0,4 g / L)
Anémie sévère	adulte : hématocrite < 20 % ou hémoglobine plasmatique < 7 g / dL enfant : hématocrite < 15 % ou hémoglobine plasmatique < 5 g / dL
Insuffisance rénale	adulte : créatininémie > 265 µmol / L (> 3,0 mg / dL) avec diurèse < 400 ml par 24 h après réhydratation enfant : diurèse < 12 mL /kg par 24 h ou créatininémie > 265 µmol / L (> 3,0 mg / dL) après réhydratation

* Le score de glasgow chez l'adulte est résumé dans le tableau II et la figure 15 :

Tableau II : Score de glasgow chez l'adulte [56]:

Score	Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1	Aucune	Aucune	Aucune
2	A la douleur	Sons	Décérébration
3	A l'appel	Mots	Décortication
4	Spontanée	Confuse	Flexion non orientée
5		Normale	Orientée
6			Sur ordre

- La décérébration c'est l'extension des bras, des poignets et des membres inférieurs. Au maximum il existe un opisthotonos.
- La décortication c'est la flexion lente de l'avant bras et du poignet et l'extension des membres inférieurs.
- Pour avoir le score de glasgow il faut coter chaque item puis faire la somme.

La normale est 15 , le minimum est 3, de 8 à 13 on parle de somnolence, de confusion et de 3 à 7 on parle de coma.

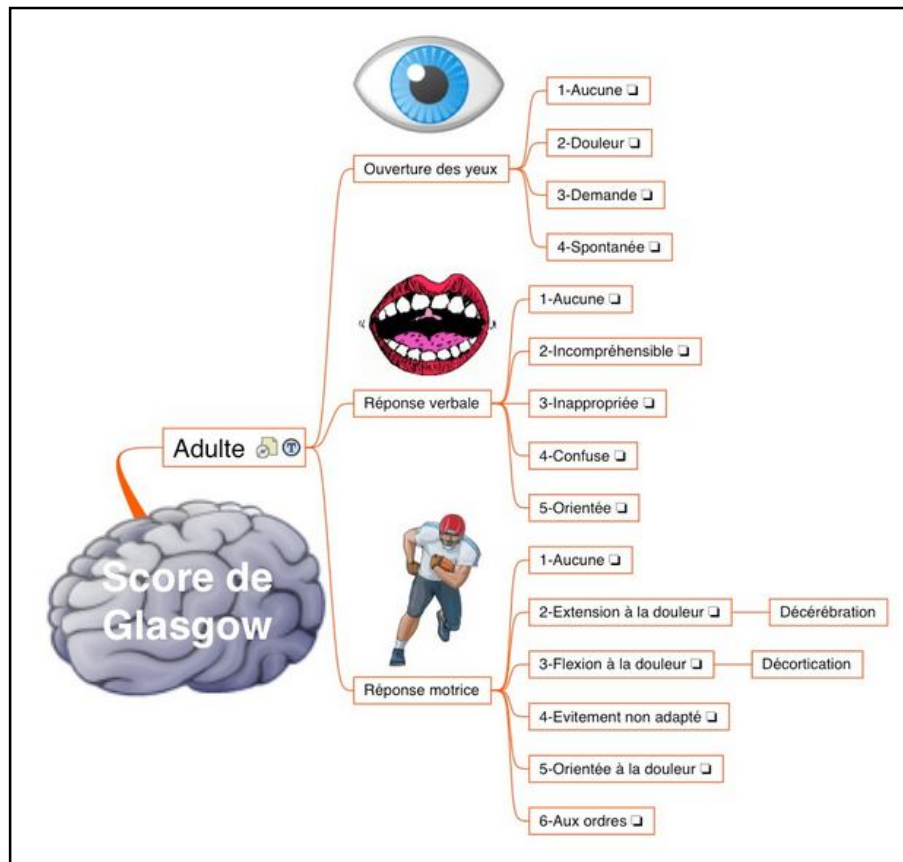


Fig 15 : Score de glasgow chez l'adulte[57]

** Le score de blantlyre est résumé dans le tableau III :

Tableau III : Score de blantlyre [58]

Mouvements des yeux	dirigés (suit le visage de la mère) non dirigés	Cotation 1 0
Réponse verbale	appropriée inappropriée ou gémissement aucune	2 1 0
Meilleure réponse motrice	localisation du stimulus douloureux retrait du membre à la douleur réponse non spécifique ou absente	2 1 0
	Total	0-5

Tableau IV : Critères d'hospitalisation en réanimation du paludisme de l'adulte.[49]

Dysfonctions d'organes	
Défaillance neurologique	score de Glasgow < 15 ± neuropaludisme = Score de Glasgow < 10
Défaillance respiratoire	PaO ₂ < 60 mmHg en air ambiant (FiO ₂ * = 21 %) ± ALI** = PaO ₂ /FiO ₂ < 300 ± ARDS*** = PaO ₂ /FiO ₂ < 200
Défaillance hépatique	bilirubinémie totale > 50 µmol / L
Défaillance cardiovasculaire	pression artérielle systolique < 80 mmHg ± choc septique = persistance après expansion volémique jugée adéquate
Défaillance rénale	diurèse < 0,5 mL / kg après réhydratation avec créatininémie > 265 µmol / L (> 30 mg / L)
Défaillance hématologique	hémoglobine plasmatique < 7 g / dL
Défaillance de l'hémostase	saignement anormal et plaquettes < 20 g / dL CIVD**** clinique ou biologique
Dysfonctions métaboliques	
Acidose métabolique	bicarbonates plasmatiques < 15 mmol / L ± acidémie = pH < 7,35
Acidose lactique	lactates plasmatiques > 5 mmol / L
Hypoglycémie	glycémie < 2,2 mmol · L ⁻¹ (< 0,4 g / L)
* FiO ₂ = C'est la fraction d'oxygène dans les gaz inspirés ** ALI = <i>Acute lung injury</i> (<i>L'atteinte pulmonaire aiguë</i>) ; *** ARDS = <i>Acute respiratory distress syndrome</i> (<i>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</i>) ; **** CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée.	

E . Autres complications :

L'infection palustre peut entraîner, de manière directe ou indirecte d'autres complications.

Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques et surviennent donc de manière exceptionnelle chez des sujets caucasiens. En revanche on peut encore observer ces tableaux en zone d'endémie ou, en Europe, chez des migrants ayant vécu de nombreuses années en zone d'endémie et ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante. Il faut citer le paludisme viscéral évolutif, la splénomégalie malarique hyperréactive et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

➤ Paludisme viscéral évolutif :

Il s'agit d'une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Cliniquement le tableau associe : une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et oedèmes), une splénomégalie importante, une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes et, chez l'enfant, un retard staturo-pondéral.

Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade (mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile), la sérologie anti-malarique est positive mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie malarique hyperréactive, le taux d'Immunoglobuline G (IgG) est élevé mais le taux d'Immunoglobuline M (IgM) est normal. L'évolution sous traitement antipaludique est spectaculaire.

➤ **Splénomégalie malarique hyperréactive (SMH) :**

Initialement décrit sous le nom de «Splénomégalie Tropicale Idiopathique », la SMH a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie des immuns-complexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des éléments réticulo-endothéliaux par des complexes immuns circulants. Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des 3 lignées sanguines et production d'IgG et IgM en quantité exagérée. La sérologie anti-malarique doit être fortement positive pour pouvoir retenir le diagnostic, qui face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. L'évolution est favorable sous traitement antipaludique mais très lente.

➤ **La fièvre bilieuse hémoglobinurique :**

Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immuno-allergique.

Classiquement elle survenait chez un ancien paludéen à *P. falciparum* soumis, plusieurs années auparavant, à une chimioprophylaxie, souvent irrégulière, par la quinine. Elle consiste en une hémolyse intravasculaire.

Le début est brutal marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent.

Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligo-anurie. 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.[59]

F. Formes cliniques :

➤ Paludisme chez l'enfant :

Dans les pays développés, du fait de la multiplication des transports aériens, le nombre de paludismes d'importation augmente régulièrement dans les services de pédiatrie, mais les formes graves sont rares chez l'enfant.

Les critères de gravité de l'OMS n'ont pas été évalués chez l'enfant voyageur. En pratique les signes de gravité les plus importants sont neurologiques : convulsions et troubles de conscience. Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. Il faut aussi se méfier des formes trompeuses particulièrement fréquentes chez l'enfant : inconstance de la fièvre, troubles digestifs dominant le tableau clinique, tableau abdominal pseudo-chirurgical.

En zone d'endémie les deux formes cliniques les plus fréquemment observées en pédiatrie sont l'anémie grave et le neuropaludisme. La prévalence respective de ces deux complications varie en fonction de l'intensité de transmission dans la région considérée. En zone de paludisme stable où la transmission est intense, on observe préférentiellement les anémies graves chez les plus jeunes enfants (< 2 ans) et le neuropaludisme chez les plus grands (2 - 5 ans). A partir de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de prémunition fait diminuer le risque d'accès grave. L'hypoglycémie et l'acidose métabolique, pouvant entraîner une détresse respiratoire sont deux autres critères importants chez l'enfant. Les autres signes de gravité sont beaucoup moins souvent retrouvés que chez l'adulte.

➤ **Paludisme chez la femme enceinte :**

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec un double risque :

- ✧ risque d'accès grave chez la mère
- ✧ risque pour le fœtus à type d'avortement spontané ou accouchement prématuré.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine (seule molécule utilisable). 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.

En zone d'endémie, le paludisme a des répercussions particulièrement graves chez les femmes enceintes, et ce, pour plusieurs raisons :

- ✧ Par des mécanismes physiopathologiques encore imparfaitement connus, les femmes enceintes sont plus exposées au risque d'accès palustre grave que le reste de la population (à âge égal dans une même région épidémiologique).
- ✧ Les accès palustres répétés majorent considérablement les anémies, déjà fréquentes dans ces populations souvent défavorisées (carences nutritionnelles ou multiparité) augmentant le risque de mort maternelle à l'accouchement.
- ✧ Le paludisme augmente le risque d'avortement, d'accouchement prématuré et d'insuffisance pondérale à la naissance.

- ✧ En revanche, le véritable paludisme congénital est une éventualité relativement rare. Par conséquent le paludisme est une importante cause de surmortalité maternelle et infantile.

➤ **Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation :**

Le paludisme post-transfusionnel est possible car les hématozoaires peuvent résister à une température de +4°C pendant 3 semaines.

De la même manière, des cas de paludismes transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Actuellement un dépistage systématique du paludisme est réalisé en cas de don d'organes.

➤ **Paludisme sous chimioprophylaxie :**

La survenue d'un paludisme sous prophylaxie médicamenteuse est actuellement une éventualité envisageable. Cela peut être la conséquence d'une chimioprophylaxie inadaptée à la zone géographique (niveau de résistance élevée) ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). Mais une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic.

Le tableau clinique peut être trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible ou morphologie parasitaire altérée) [53]

➤ **Interaction paludisme-VIH :**

Les infections par le VIH et *Plasmodium* sont deux problèmes majeurs de santé publique notamment en Afrique subsaharienne. L'infection par le VIH

augmente l'incidence des accès palustres d'autant plus que l'immunodépression est profonde. L'impact du paludisme sur l'infection par le VIH est moins bien établi. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale VIH, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé et que le patient est fébrile. L'impact d'une parasitémie infraclinique sur la charge virale reste incertain. Lors de la grossesse, l'existence d'une infection placentaire plasmodiale est associée à une charge virale plasmatique et placentaire plus importante, indépendamment du statut immunitaire. L'impact au niveau individuel et collectif de cette augmentation transitoire de la charge virale sur la progression de l'infection par le VIH reste indéterminé. Bien qu'il existe des arguments physiopathologiques en faveur d'une majoration du risque de transmission sexuelle ou maternofoétale du VIH au cours du paludisme, aucune étude clinique ne permet de l'affirmer. En revanche, l'anémie secondaire au paludisme chez les femmes enceintes et les enfants expose à un risque de transmission pertransfusion sanguine. Malgré un niveau de preuve insuffisant, la prévalence élevée de ces deux infections suggère qu'une augmentation même modérée du risque de transmission, voire de progression de l'infection par le VIH pourrait avoir des conséquences majeures en termes de santé publique. Le développement d'une prise en charge intégrée du paludisme et de l'infection VIH dans les régions où les deux infections coexistent est un enjeu de santé internationale[60,61]

2. Biologie :

A . Non spécifique :

➤ Intérêt diagnostique:

- ✧ Thrombopénie : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 / mm³ est une anomalie fréquente 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).
- ✧ Anémie : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primoinvasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.
- ✧ l'absence d'hyperleucocytose .
- ✧ Les alanines aminotransférase (ALAT) augmentées (< 2 x la normale)

➤ Intérêt pronostique:

La thrombopénie, l'acidose, l'insuffisance rénale et l'hypoglycémie conditionnent le pronostic de la maladie

B .Spécifique :

Différentes méthodes diagnostiques sont actuellement disponibles. L'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse demeure la méthode de référence en terme de sensibilité et de spécificité. Il permet de confirmer la maladie, d'identifier l'espèce plasmodiale en cause et d'évaluer la parasitémie, ce qui conditionne à la fois le pronostic et la conduite thérapeutique. Cependant, la fiabilité de cet examen exige une expérience dont ne disposent pas tous les biologistes. Les tests immunologiques récents de diagnostic rapide détectant les antigènes plasmodiaux sont simples, rapides et n'exigent pas de compétences particulières. En revanche, leurs performances sont dépendantes de la parasitémie du sujet infecté. Ces tests doivent donc être considérés complémentaires. L'amplification génique par PCR est actuellement la technique la plus sensible. Néanmoins, c'est une technique longue et onéreuse. Son indication se justifie principalement en cas de difficulté du diagnostic microscopique à cause de pauci parasitémies ou pour l'identification de l'espèce plasmodiale en cause et l'étude des gènes de résistance au traitement.[62]

1 - Techniques de référence : Diagnostic microscopique direct par frottis sanguin et goutte épaisse :

➤ *Le prélèvement :*

Le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqûre au doigt au niveau de la face latérale de l'annulaire(photo 7), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et/ou goutte épaisse) (photo 8)



Photo 7 : Prélèvement par piqûre au doigt[63]

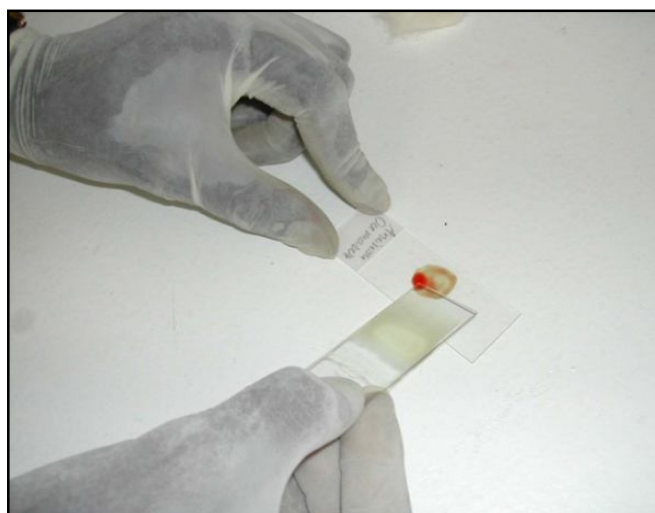


Photo 8 : Confection d'une goutte épaisse[63]

En pratique, si le préleveur n'est pas familiarisé avec ces techniques, il est préférable de faire parvenir au laboratoire un tube de sang prélevé par ponction veineuse sur anticoagulant (acide éthylène diamine tétraacétique ou EDTA)[63]

➤ *L'examen microscopique :*

La microscopie constitue aujourd'hui encore la technique de référence pour diagnostiquer le paludisme. Elle est largement utilisée sur le terrain, aussi bien pour le diagnostic individuel des malades que dans des essais cliniques ou encore des enquêtes épidémiologiques. Un frottis mince et/ou une goutte épaisse sont préparés avec quelques gouttes de sang prélevées au doigt puis colorés au Giemsa. Le diagnostic est établi sur la base de la goutte épaisse (figure 16) (minimum 100 champs de lecture avec un grossissement de 1000x), alors que le frottis (figures 17,18,19 et 20) est réservé à l'identification des espèces présentes. Les stades parasitaires et la parasitémie peuvent ainsi être déterminés avec une bonne précision[64,65]

La sensibilité de détection de la goutte épaisse est de l'ordre de 10 à 20 parasites par microlitre de sang, mais elle dépend beaucoup de la qualité de l'équipement et des réactifs, du temps consacré à la lecture ainsi que du niveau de formation et de l'expérience du microscopiste. Même si la mise en œuvre de cette technique est relativement simple et peu coûteuse, l'équipement et le niveau de technicité requis représentent une difficulté supplémentaire sur le terrain. Les limites de la microscopie sont liées aux faibles parasitémies et aux difficultés d'identification des espèces à partir de critères purement morphologiques.[58,66] En particulier, l'identification des espèces *P. malariae* et *P. ovale* est d'autant moins aisée que leurs densités parasitaires sont souvent faibles. Les changements morphologiques consécutifs aux traitements médicamenteux ou à l'hémolyse du prélèvement peuvent quelquefois conduire à des erreurs d'interprétation.

Des formes parasitaires présentant des morphologies naturellement atypiques ont également été décrites [67,68]

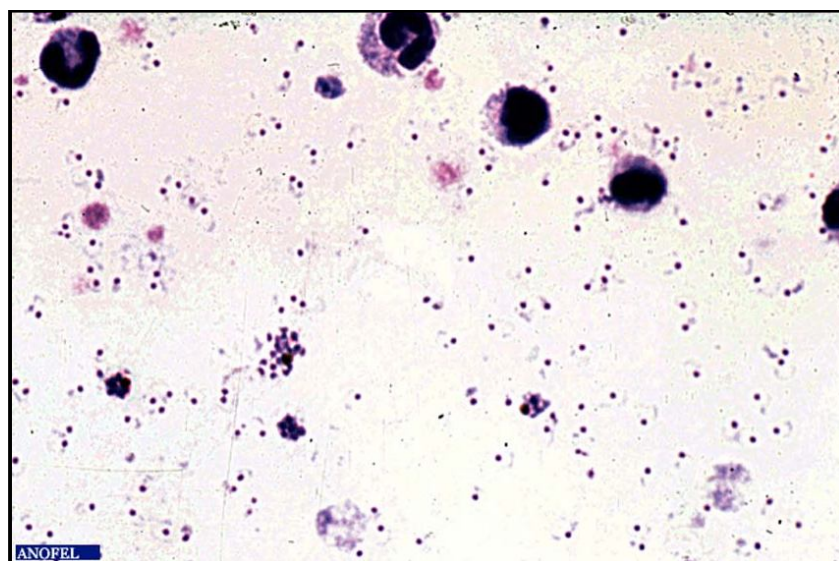


Fig 16 : Goutte épaisse montrant des trophozoïtes
de *P. falciparum*. [69]

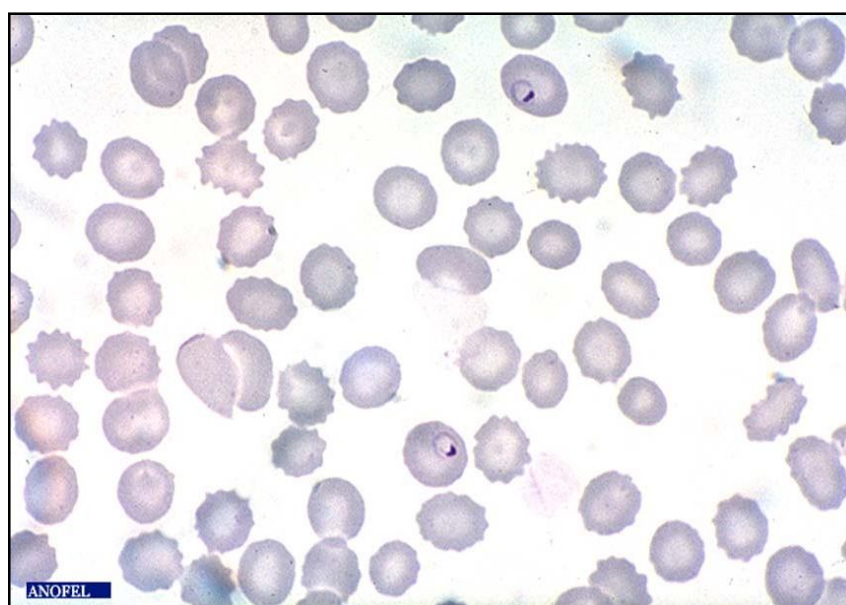


Fig 17 : Frottis sanguin montrant des trophozoïte
de *P. falciparum*. [69]



Fig 18 : Frottis sanguin montrant
un schizonte de *P.ovale*. [69]



Fig 19 : Frottis sanguin montrant des trophozoïtes
et des gamétocytes de *P. vivax*. [69]



Fig 20 : Frottis sanguin montrant un schizonte en plaque équatoriale de *P. malariae*. [69]

2. Tests de diagnostic rapide :

Les tests rapides (figure 21) ou tests immunochromatographiques, pour le diagnostic du paludisme, sont de développement plus récent. La première évaluation sur le terrain d'un test rapide, le Parasight F, date du début des années 1990[70]. Les tests rapides permettent de détecter des antigènes parasitaires dans le sang circulant des malades[58,71,72] Ils utilisent des bandelettes de nitrocellulose : après reconnaissance des antigènes par des anticorps monoclonaux marqués, les complexes antigéniques sont capturés par d'autres anticorps fixés sur une membrane pour former des bandes visibles à l'œil nu . Les antigènes ciblés sont essentiellement la protéine HRP-2 (« histidine-rich protein two »), spécifiquement rencontrée chez *P. falciparum*, et l'enzyme LDH (« lactate deshydrogenase ») présente sous différentes isoformes chez les quatre *Plasmodium* humains[73,74] Un nombre restreint de tests détecte également l'aldolase des *Plasmodium*, mais sans spécificité d'espèce. Enfin, un nouveau test récemment développé peut spécifiquement détecter *P. vivax*, mais l'antigène ciblé n'est pas décrit[75]

Ces dernières années, le nombre de tests commerciaux a considérablement augmenté : il existe actuellement une quarantaine de fabricants proposant entre 150 et 200 produits différents . Parmi les tests les plus utilisés, on peut mentionner le Parasight-Pf (Becton Dickinson), ICT-Pf (AMRAD ICT), PATH Falciparum Malaria IC (PATH) et Paracheck (Orchid) pour la détection de HRP-2, OptiMAL (DiaMed, Flow) pour la détection de HRP2 et de LDH, Binax NOW (Binax) et ICT-Pf/Pv (AMRAD ICT) pour la détection de HRP2 et l'aldolase, et Parasight Pf+Pv (Becton Dickinson) qui détecte un antigène spécifique de *P. vivax* . De nombreuses évaluations et études comparatives ont été publiées. Les résultats varient selon les tests, selon leur évaluation en zone endémique ou non, et selon la qualité de réalisation de l'étude.[76]

Les sensibilités les plus faibles sont généralement associées à des parasitémies faibles (<500 parasites par microlitre de sang). Des problèmes de spécificité ont été rapportés avec la protéine HRP-2 : des résultats faussement positifs peuvent être produits par des réactions croisées avec le facteur rhumatoïde, alors que le polymorphisme de la protéine HRP-2 peut être à l'origine de faux résultats négatifs [77,78]. La chaleur et l'humidité affectent la stabilité de nombreux tests rapides, ce qui pose un problème pour leur transport, leur stockage et leur utilisation dans les conditions climatiques sur le terrain. Par ailleurs, les fabricants de plus en plus nombreux n'assurent pas tous les mêmes standards de fabrication, il est fréquent d'observer des performances variables d'un lot à l'autre, et il existe potentiellement des copies illégales de tests rapides sur le marché.

Or l'OMS veut promouvoir l'utilisation des tests rapides afin de remplacer le fréquent diagnostic présomptif par un diagnostic parasitologique simple et rapide. Ceci permettrait de limiter au strict nécessaire la distribution des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) recommandées par l'OMS, plus coûteuses que les traitements classiques à base de chloroquine ou de sulfadoxine-pyriméthamine. Dans ce contexte, une fiabilité absolue des tests rapides est nécessaire : un diagnostic erroné peut retarder la prise d'un traitement et donc avoir des conséquences dramatiques pour le malade.



Fig 21 : Tests de diagnostic rapide[79]

- Test Positif(+): En plus du trait (C) il y a apparition d'un trait intensité (faible à fort) dans la zone (T) ; soit 2 traits (figure 22 : 264/24 et 263/11)
- Test Négatif(-): seulement le trait (C) apparait (Figure 22 : 279/28 et 279/21)
- Résultats invalides : Pas de trait rouge à la zone contrôle (C) quel que soit ce qui se passe dans la zone (T) : Refaire le test en utilisant une autre cassette.

3. Le QBC Malaria test ou Quantitative Buffy Coat :

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome, l'acridine orange, capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du Plasmodium se fait dans 50µl de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence[80]. La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/µl. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémies inférieures à 100 parasites/µl[81]. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces. Le QBC Malaria test (figure 22) est d'apprentissage facile et de réalisation rapide ; il constitue actuellement le meilleur test de dépistage pour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de Plasmodium. Malheureusement, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie .[80]

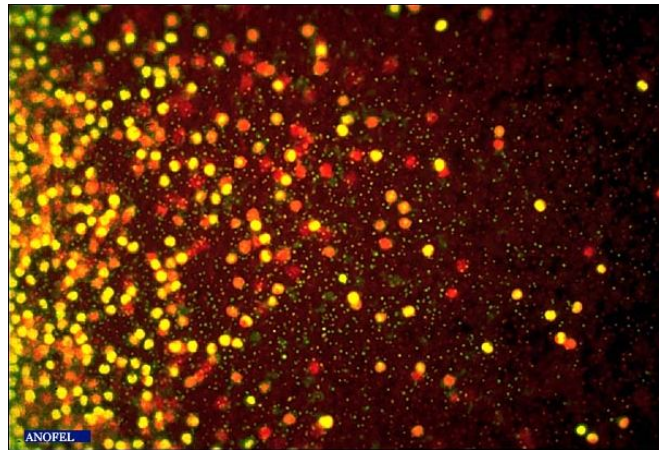


Fig 22 : Recherche de plasmodium
par la technique de QBC malaria[82]

4 . Détection des acides nucléiques par les techniques d'amplification génique :

L'amplification génique par PCR, est la technique la plus utilisée. C'est la technique la plus sensible, qui permet de détecter de très faibles parasitémies de l'ordre de 0.3 parasite/ μ l de sang, avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative[83,84] La PCR a également une excellente valeur prédictive négative avec une spécificité absolue, si elle est réalisée dans de bonnes conditions[76]. L'amplification du gène codant pour la petite sous unité 18S de l'ARN ribosomal permet aussi l'identification des espèces plasmodiales en cause en utilisant une "Nested" PCR [85]. En dépit de ses avantages, la biologie moléculaire ne peut remplacer en pratique courante les méthodes classiques de diagnostic du paludisme, en raison du temps de réalisation relativement long, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection des faibles parasitémies en cas de forte suspicion et de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie[86] . Elle est également d'un apport appréciable dans l'identification des espèces plasmodiales, le suivi post-thérapeutique et l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques[87,88] Ses exigences en matériel et son coût font qu'elle soit encore réservée aux laboratoires spécialisés.

5. Détection des anticorps antipalustres :

La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic de l'accès palustre ; une sérologie positive, signe uniquement un contact préalable avec le parasite.

De ce fait les indications de la sérologie sont :

- Le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre (exemple : patient traité en zone d'endémie sans argument biologique de certitude)
- Le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie malarique hyperréactive.
- Le contrôle des donneurs de sang et
- Les enquêtes épidémiologiques[89]

*Diagnostic
différentiel*

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le clinicien prenant en charge un patient au retour de voyage en pays tropical et ayant une présentation symptomatologique compatible avec un paludisme d'importation doit évoquer les diagnostics différentiels ayant en commun avec le paludisme un risque d'évolution péjorative, et imposant la réalisation d'une démarche diagnostique en urgence. Ces étiologies se partagent à part égale chez le voyageur immunocompétent en pathologies spécifiquement tropicales et pathologies cosmopolites.

L'évaluation inaugurale du patient associe à l'examen clinique la réalisation sans délai d'une exploration biologique et paraclinique de première intention, sans doute plus aisément conduite en milieu hospitalier. Le bilan comprend la prescription des hémocultures, un examen cytbactériologique des urines, une radiographie de thorax (à la recherche à la fois d'un foyer de condensation compatible avec une pneumopathie bactérienne et des images d'opacités ou d'infiltrat classant un éventuel accès de paludisme sévère ou compliqué). La destination du voyageur et le délai d'apparition des signes par rapport au voyage orientent le diagnostic. Devant une fièvre du retour avec recherche répétée de *Plasmodium* négative sont notamment recherchées et documentées une salmonellose, une arbovirose (dont la dengue), une rickettsiose, une borréliose, une leptospirose, une fièvre d'invasion larvaire, une méningite ou une méningoencéphalite, une pyélonéphrite ou encore une pneumopathie.

*Impact du paludisme
sur le militaire*

VII .IMPACT DU PALUDISME SUR LE MILITAIRE :

L'histoire du paludisme est intimement liée à la chronique militaire, et les armées ont payé un lourd tribut au paludisme. L'expédition française de Madagascar de 1895 fut un désastre sanitaire : sur 21 600 hommes débarqués, 5 756 sont morts, dont 25 tués au combat et 5 731 morts essentiellement de paludisme. Plus récemment, des épidémies de paludisme ont sévi dans les armées françaises et étrangères[90,91] Très tôt, le Service de santé des armées français a mis en place un programme de lutte contre le paludisme. Dès 1987, une surveillance épidémiologique spécifique a été mise en place.

La surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées françaises en 2006 a objectivé les résultats suivants :

Tout d'abord et pour mieux comprendre les résultats il faut savoir que :

Le taux d'incidence annuel a été calculé en divisant l'incidence déclarée du paludisme par les effectifs annuels déployés en zone d'endémie palustre déclarés par MEH (Message Epidémiologique Hebdomadaire). Il est exprimé en incidence pour 100 personnes déployées/an. Les personnels MCD/Opex (Mission de Courte Durée ou Opération extérieure) effectuent des missions d'environ quatre mois. Pour occuper un poste MCD/Opex toute l'année, il faut trois militaires différents effectuant chacun quatre mois de mission. Par ailleurs, chaque année, la moitié des militaires en séjour longue durée est remplacée. La moitié des postes de séjour longue durée est donc occupée par un même militaire alors que l'autre moitié est occupée par deux militaires différents. Pour occuper deux postes de séjour longue durée toute l'année, il faut trois militaires.

Donc, pour occuper un poste de séjour longue durée, il faut 1,5 militaire. Les effectifs annuels déployés correspondent à la somme des moyennes annuelles des militaires en MCD/Opex multipliée par trois et des militaires en séjour multipliée par 1,5.]

558 cas de paludisme ont été notifiés dans les armées. Dans 98,0 % des cas, le malade était un homme. Il effectuait une MCD/Opex dans 84,4 % des cas. L'âge médian était de 28,0 ans (extrêmes = [19 - 56 ans]). La moitié des cas était des paludismes d'importation. Cinq paludismes dont 4 cas importés concernaient des militaires ayant effectué des séjours touristiques en zone d'endémie palustre. Sur les 279 paludismes d'importation, 72,4 % concernaient des militaires ayant effectué une MCD/Opex.

Les effectifs moyens présents en zone d'endémie palustre étaient de 16 360 militaires, répartis en 6 301 militaires en séjour de longue durée et 10 059 en MCD/Opex. Le taux moyen d'incidence annuel du paludisme était égal à 3,4%.

Au total, 39 360 militaires français ont été déployés en zone d'endémie palustre.

Le taux d'incidence annuel était égal à 1,4 cas pour 100 personnes déployées/an. Il était plus élevé chez les militaires en MCD/Opex que chez ceux en séjour de longue durée (respectivement 1,6 et 0,9 % personnes déployées/an).

La proportion de formes graves était plus élevée pour les paludismes d'importation que pour les paludismes survenus en zone d'endémie (respectivement 1,1 et 3,9%).

La durée médiane d'indisponibilité était de sept jours (extrêmes = [1-180 jours]). Un décès par neuropaludisme et 2 cas avec d'importantes séquelles (séquelles neurologiques dans un cas et amputations des membres inférieurs dans un autre cas) ont été déclarés.[92]

Pour les paludismes d'importation, trois pics de survenue étaient observés en 2006 : mars, juin, juillet et octobre (figure 23). Le délai médian de survenue après le retour de zone d'endémie était de 15 jours pour les cas à *P. falciparum* (extrêmes = [0 - 379]) et de 65 jours (extrêmes = [0 -1772]) pour les cas dus à d'autres espèces plasmodiales.

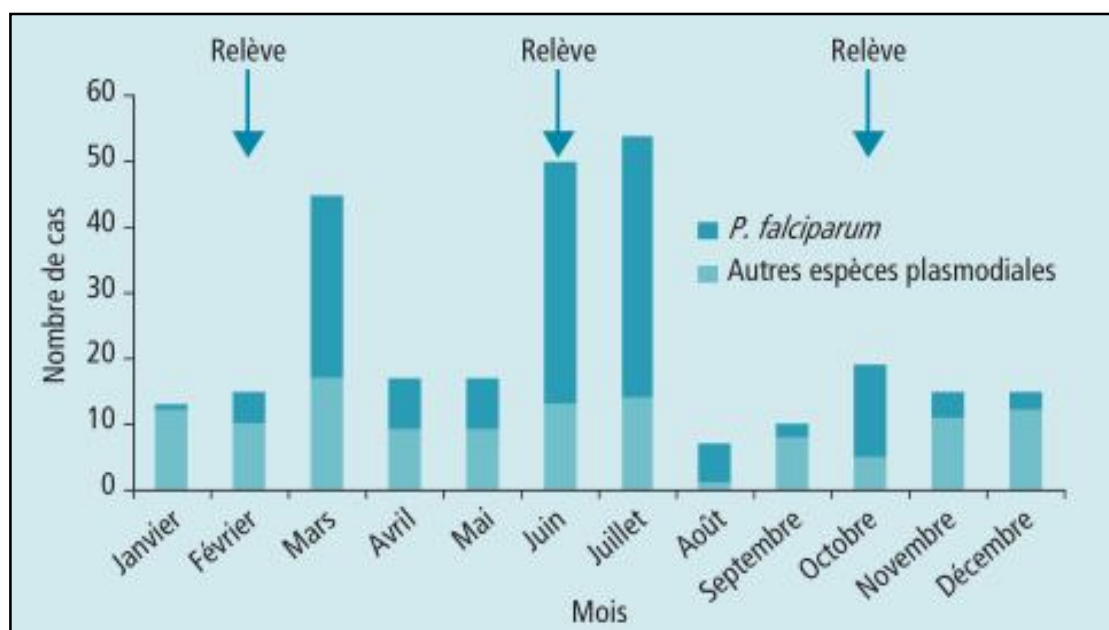


Fig 23 : Incidence mensuelle des cas de paludisme d'importation notifiés à la surveillance épidémiologique des armées en 2006 selon l'espèce plasmodiale [93]

La République centrafricaine, la République de Côte-d'Ivoire (RCI) et la Guyane étaient les pays ou territoires où l'incidence et le taux d'incidence annuel étaient les plus élevés (tableau V). Sur les 279 cas de paludismes d'importation, 76 (27,2 %) sont survenus au cours d'épidémies touchant trois régiments de l'armée de Terre revenant de RCI.[93]

Tableau V : Distribution des cas de paludisme notifiés à la surveillance épidémiologique des armées en 2006 selon le type de paludisme et les lieux présumés de contamination[93]

	Paludisme survenu en zone d'endémie palustre		Paludisme d'importation		Total		Effectifs déployés ^e	TI ^a
	n	%	n	%	n	%		
RCA ^b	13	4,7	10	3,6	23	4,1	696	3,3
RCI ^b	119	42,8	204	74,2	323	58,4	11 537	2,8
Guyane	103	37,0	46	16,7	149	26,9	7 260	2,1
Gabon	15	5,4	2	0,7	17	3,1	2 234	0,8
Sénégal	14	5,0	1	0,4	15	2,7	2 925	0,5
Tchad	5	1,8	6	2,2	11	2,0	3 669	0,3
Mayotte	1	0,4	0	0,0	1	0,2	1 178	0,1
Afghanistan	1	0,4	0	0,0	1	0,2	2 889	0,03
Tadjikistan, Djibouti, Cameroun	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6 972	0,0
Autres ^c	7	2,5	6	2,2	13	2,4	/	/
Total	278	100,0	275	100,0	553^d	100,0	39 630	1,4

^aTI : Taux d'incidence annuel pour 100 personnes déployées/an.
^bRCA : République centrafricaine, RCI : République de Côte-d'Ivoire.
^c5 cas de paludisme pour lesquels le lieu de contamination n'était pas clairement identifié et 8 cas contractés lors de missions dans des territoires où la France ne dispose pas de forces stationnées en permanence.
^dLes 5 accès palustres survenus chez des militaires ayant effectué des séjours touristiques ont été exclus du calcul des taux d'incidence annuel.
^eLes effectifs annuels déployés correspondent à la somme des moyennes annuelles des militaires en MCD/OPEX multipliée par trois et des militaires en séjour multipliée par 1,5.

P. falciparum était responsable de 55,9% des cas de paludismes d'importation notifiés dans les armées françaises en 2006, alors qu'il représentait 83,5 %des cas recensés en France entre 2001 et 2004 par le Centre national de référence du paludisme[94].

Cette différence pourrait être due à des lieux de séjours différents et à des échecs de diagnostic, dus à l'utilisation des tests de diagnostic rapide en zone d'endémie palustre. En effet, sur les 39 630 militaires déployés en zone d'endémie palustre en 2006, 18,4 % se trouvaient en Guyane, alors que l'Amérique latine ne représentait que 2,0 % des destinations hors de France en 2005. Ensuite, la sensibilité des tests de diagnostic rapide est inférieure à 50 % pour *P. ovale* ou *P. malariae*[95,96]

Le diagnostic peut être méconnu par test de diagnostic rapide (majoritairement utilisé en zone d'endémie) et n'être fait que lors d'un nouvel accès survenant après le retour en France métropolitaine par un frottis sanguin et une goutte épaisse.

Le monohydrate de doxycycline est la CPA (Chimioprophylaxie AntiPaludique) de référence pour les militaires français. Sa demi-vie inférieure à 24 heures impose une prise quotidienne à heure fixe. Or, l'observance des militaires français n'est pas satisfaisante. En 2006, 56,9 % des malades étaient mauvais observants pour la CPA. En 2004, sur une cohorte de 116 militaires sous monohydrate de doxycycline et revenant de la république de cote d'ivoire, 13 n'avaient pris aucun comprimé après leur retour en France et, sur les 103 militaires restants, 53 avaient arrêté la CPA avant la fin des 28 jours. Une autre étude, réalisée dans l'une des 3 unités où sévissait une épidémie de paludisme d'importation, a montré que 22 jours après le retour en France, 36,6 % des militaires ne présentant pas d'accès palustre avaient une doxycyclinémie compatible avec la prise régulière de la CPA [97]



Traitement

VIII. TRAITEMENT :

1. Classification des antipaludiques :

**(Paludisme Actualités 2013, Professeur Pierre Aubry
médecine tropicale. Mise à jour le 02/10/2013)**

Schizonticides érythrocytaires :

- Amino-4-quinoléines: chloroquine (*Nivaquine*®), amodiaquine (*Flavoquine*®), pipéraquline.
- Amino-alcools: quinine (*Quinimax*®, *Surquina*®, Quinine Lafranc®), méfloquine (*Lariam*®) halofantrine (*Halfan*®), luméfiantrine.
- Sesquiterpènes: artémisinine et ses dérivés: dihydroartémisinine, artéméther, artésunate.
- Antimétabolites
- Antifoliques: sulfadoxine, dapsonne,
- Antifoliniques: proguanil (*Paludrine*®), pyriméthamine (*Malocide*®),
- Antibiotiques: cyclines (*Doxypalu*®, *Granudoxy*®Gé, *Vibraveineuse*®), clindamycine (*Dalacine*®, *Zindacine*®),
- Analogues de l'ubiquinone: atovaquone.

Schizonticides intra hépatiques :

- Amino 8 quinoléines: primaquine (*Primaquine*®), tafénoquine.
- Antimétabolites: proguanil, cyclines.

Gamétocytocides :

Amino 8 quinoléines: primaquine (*Primaquine*®), tafénoquine.

Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide :

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum*.

Certaines de ces associations sont déjà anciennes:

- Quinine + tétracyclines en zones de quininorésistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie)
- Sulfadoxine + pyriméthamine (*Fansidar*®)
- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (*Fansimef*®, utilisé en Asie du sud-est)
- Chloroquine + proguanil (*Savarine*®, utilisée en chimioprophylaxie seulement)

Les nouveaux antimalariques sont tous associés, au moins en bithérapie:

- Soit en associations libres (2 sortes de comprimés):
 - ✧ artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (*Arsudar*®),
 - ✧ artésunate + amodiaquine (*Arsucam*®),
 - ✧ artésunate + méfloquine (*Artequin*®).

- Soit en associations fixes (FDC: fixed dose combination):
 - ✧ atovaquone + proguanil (*Malarone*®),
 - ✧ chlorproguanil + dapsonne (*Lapdap*®),
 - ✧ artéméther + luméfantrine (*Coartem*®/*Riamet*®),
 - ✧ artésunate + amodiaquine (*AS/AQ*®, *Coarsucam*®),
 - ✧ artésunate + méfloquine (*AS/MQ*®)

➤ **La quinine :**



Fig 24 : Fleurs de *Cinchona pubescens* (Quinquina rouge),
produisant de la quinine[98]

La quinine produite par les fleurs de cinchona pubescens (figure 24) est un schizonticide endo-érythrocytaire. Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *P.falciparum* .

Le tableau VI résume les présentations, la posologie, les contres indications (CI) et les effets secondaires (ES) de la quinine:

Tableau VI : présentations, posologie, CI et ES de la quinine [99]

Molécule	Présentation	Posologie		Contre indication	Effets secondaires
La quinine	ampoules, comprimés, et suppositoires	En cas d'accès simple: 24 mg/kg/j (en pratique: 8 mg/kg de quinine de base, toutes les 8 heures, pendant 7 jours injectable ou per os)	En cas de critères de gravité, dose de charge: 17 mg/kg de quinine de base en 4h, puis dose d'entretien de 8 mg/kg en 4 h, toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours.	Les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobininurique	Acouphènes et hypoglycémie sévère chez la femme enceinte

- Nécessité de calculer les doses de quinine base: le *Quinimax*® est directement exprimé en alcaloïdes bases .
- Si le paludisme est contracté en zone de quinino-résistance (Asie du sud-est, Amazonie): adjoindre la doxycycline, 200 mg/j ou la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures;

- Elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne: 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (*Quinimax*® solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]
- Il faut faire attention au surdosage en quinine, se méfier d'une cardiotoxicité avec torsade de pointe et collapsus: la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

Les autres antimalariques schizonticides utilisés en monothérapie :

➤ amino 4 quinoléines:

Le tableau VII résume Les caractéristiques des amino 4 quinoléines :

Tableau VII : présentations, posologie et ES des amino 4 quinoléines :[99]

Molécule	Présentation	Posologie	Effets secondaires
Chloroquine (<i>Nivaquine</i>)	Comprimés à 100 et à 300 mg Sirop pédiatrique à 5 mg/ml Ampoule injectable dosée à 100 mg/ml en intramusculaire	25 mg/kg en 3 jours J1 et J2: 10 mg/kg J3: 5mg/kg	Une toxicité cardiovasculaire en bolus
Amodiaquine (<i>Flavoquine</i>)	Comprimés à 153 mg	30 mg /kg en 3 jours	Une agranulocytose, et une hépatite grave essentiellement en chimioprophylaxie
NB: La chloroquino-résistance est présente actuellement dans pratiquement toutes les zones d'endémie, mais il persiste une relative efficacité clinique en Afrique de la chloroquine et de l'amodiaquine.			

➤ **Amino-alcools autres que la quinine:**

Le tableau VIII résume Les caractéristiques des amino-alcools autres que la quinine :

Tableau VIII : Présentation, posologie et CI des amino-alcools
autres que la quinine [99]

Molécule	Présentation	Posologie	Contre indication
Méfloquine (<i>Lariam</i>)	Comprimés de 250 mg	25 mg/kg en 2 ou 3 prises	Les antécédants psychiatriques, les convulsions et les vomissements
Halofantrine (<i>Halfan</i>)	Comprimés de 250 mg et Suspension buvable à 100 mg/5 ml	25 mg/kg en 3 prises, Nécessité d'une deuxième cure d'halofantrine 7 jours plus tard pour éviter une éventuelle rechute plasmodiale chez un sujet non immun	Patients à risque cardiaque d'où la réalisation préalable d'un électrocardiogramme avant une cure d'halofantrine à la recherche d'un éventuel allongement de l'espace QT,

➤ **Dérivés de l'artémisinine en monothérapie :**



Fig 25 : *Artemisia annua* (Armoise annuelle), utilisée en Chine depuis plus de 2 000 ans pour soulager les fièvre[100]

L'artémisinine est extrait des feuilles de l'*Artemisia annua* (Armoise annuelle) (figure 25) est une plante annuelle glabre originaire de Chine[101]

Le tableau IX résume les caractéristiques des dérivés de l'artémisinine :

Tableau IX : Caractéristiques des dérivés de l'artémisinine [99]

Molécule	Présentation	Posologie	Spécificités
Artéméther (<i>Paluther</i>)	Ampoules pour injection IM profonde (ampoules de 40mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à <i>P.falciparum</i> .	1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24 h), puis 1,6 mg/kg/24 h de J2 à J5	Il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.
Rectocaps d'artésunate	Gélule rectale utilisée seule par voie rectale, dosage de 50, 100 ou 200 mg	10 mg/kg/j	Le traitement par suppositoires d'artésunate est recommandé par l'OMS dans les zones où le délai pour atteindre un Centre de Santé est long en attendant de pouvoir être pris en charge dans une structure sanitaire.
Artésunate IV (<i>Malacef</i>)	Poudre et Solvant pour solution injectable en IV directe (vitesse d'injection: 3ml par minute)	2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et à toutes les 24 heures pendant 3 jours, le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours.	Paluther et Malacef sont des spécialités disponibles en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative.

Les anciens antimalariques utilisés en bithérapie:

➤ **Sulfadoxine-pyriméthamine (*Fansidar*®) :**

Le tableau X résume les caractéristiques de la Sulfadoxine-pyriméthamine :

Tableau X : Caractéristiques de la Sulfadoxine-pyriméthamine [99]:

Molécule	Présentation	Posologie
Sulfadoxine-pyriméthamine (<i>Fansidar</i>)	Comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine	3 comprimés en une prise pour un adulte. 1 cp/10 kg de poids pour l'enfant.
NB: Il a été noté des résistance au Fansidar de souches de <i>P. falciparum</i> d'Asie, d'Afrique et de l'est d'Amérique du sud avec toxicité hématologique et cutanée.		

Les « nouveaux » antimalariques utilisés en bithérapie :

➤ **Association atovaquone + proguanil (*Malarone*®) :**

Le dosage pour l'adulte et l'enfant au-delà de 40 kg : les comprimés à 250 mg d'atovaquone et à 100 mg de proguanil.

Le dosage pour l'enfant de 11 à 40 kg: les comprimés à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil.

Elle est prescrite dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* et en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum*. La posologie dans le traitement de l'accès simple est de 20/8 mg/kg/j pendant 3 jours en prise unique quotidienne, soit 4 cp adulte par jour si plus de 40 kg de poids, soit 3 cp adulte de 31 à < 40 kg de poids, soit 2 cp adultes de 21 à < 30 kg de poids, soit 1 cp adulte de 11 à < 20 kg de poids.

Chez l'enfant de moins de 11 kg: soit 2 cp enfant/j de 5 à < 9 kg de poids, soit 3 cp enfant/j de 9 à < 11 kg de poids. Cette association a une action sur les souches hépatocytaires de *P. falciparum*, elle est bien tolérée, hormis quelques troubles digestifs sont signalés.

- Association chlorproguanil + dapsone (*Lapdap*®) se présente en comprimés de chlorproguanil (C) de 80 mg, et de dapsone (D) de 100 mg, et en comprimés enfants: C 15 mg et D 18,75 mg. Ce médicament peut déclencher des hémolyses en cas de déficit en G6PD et nécessite des précautions d'emploi chez les patients anémiques.

- Association artéméther + luméfantrine (*Coartem*®/*Riamet*®) se présente en comprimés à 20 mg d'artéméther et à 120 mg de luméfantrine et est prescrit pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum*: 4 comprimés en 2 prises par jour pendant 3 jours chez l'adulte. Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie. Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs et un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité.

- Association artésunate + amodiaquine en association libre (*Arsucam*®) ou en association fixe ((*AS/AQ*®, *Coarsucam*®)) est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il y a quatre dosages selon l'âge: De 3 à 11 mois, 1 comprimé AS/AQ de 25 mg/67,5 mg; de 1 à 6 ans, 1 comprimé de 50 mg/135 mg; de 7 à 13 ans, 1 comprimé de 100 mg/270 mg et de 14 ans et au-dessus, 2 comprimés de 100 mg/270 mg.

- Association artésunate + méfloquine: en association libre (Artequin®) ou en association fixe (*AS/MQ*®), qui est recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il se présente en comprimés de AS/MQ de 25 mg/50 mg et de 100mg/200 mg.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTAs):

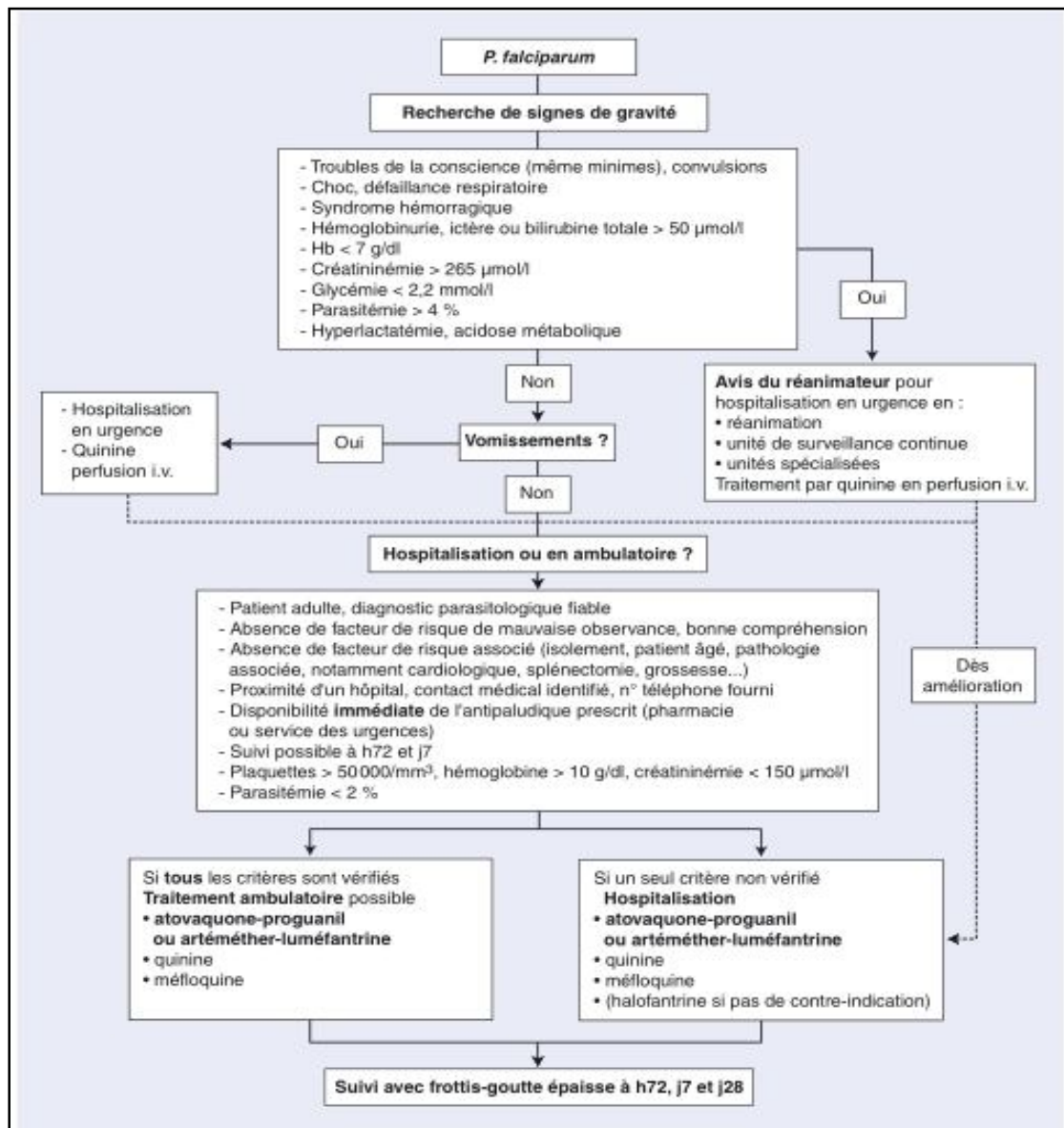
Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de demi-vie. Les associations fixes: artésunate + amodiaquine (*AS/AQ*®, *Coarsucam*®), artésunate + méfloquine (*AS/MQ*®) et artéméther + luméfantrine (*Riamet/Coartem*®) favorisent la compliance du traitement.

De nouveaux CTAs vont être à la disposition des praticiens, dont les combinaisons dihydroartémisinine + pipéraquline (*Eurartesim*®, *Duo-cotecxin*®), artésunate + pyronaridine (*Pyranax*®) et artémisinine + naphthoquine (*Arco*®). Ces nouvelles combinaisons efficaces et bien tolérées sont prescrites dans le traitement du paludisme simple. Administrés en prise unique, elles constituent une thérapie de choix permettant de réduire les problèmes d'observance et de faciliter la prise en charge communautaire.

2. Traitement du paludisme chez l'adulte :

Le traitement du paludisme chez l'adulte est résumé dans les tableaux XI et XII :

Tableau XI : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un paludisme de l'adulte en France.μ
Si biparésitisme ou espèce non précisée traiter comme *P.falciparum* I.V : intraveineuse [102] :



**Tableau XII : Médicaments antipaludiques utilisables
en traitement curatif chez l'adulte[99]:**

Médicaments (spécialités)	Accès à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	Accès simple à <i>P. falciparum</i> Chloroquino-sensible	Accès simple à <i>P. falciparum</i> Chloroquino-résistant	Accès grave à <i>P. falciparum</i> Quinino-sensible	Accès grave à <i>P. falciparum</i> Quinino-résistant
Quinine QUINIMAX®	-		8mg/kg/j toutes les 8 heures X 7 j	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge + cyclines
Chloroquine NIVAQUINE®	25 mg/kg en 3 jours, 10, 10, 5 mg /kg/j	Idem ou 500 mg/j x 5 j			
Amodiaquine FLAVOQUINE®		30 mg/kg en 3 j			
Sulfadoxine Pyriméthamine FANSIDAR®			3 cp en une prise x 1j enfant : 1 cp/10 kg		
Méfloquine LARIAM®			25 mg/kg en 2 ou 3 prises x 1 j		
Halofantrine HALFAN®			24 mg/kg en 3 prises x 1j 2 ^{ème} cure à J7		
Doxycycline DOXYPALU® VIBRAVEINEUSE®					200 mg/j + quinine IV
Arthéméter Luméfantrine RIAMET® COARTEM®			4 cp /prise en 6 prises à H0, H12, H24, H36, H48, H60 dose adulte		
Atovaquone Proguanil MALARONE®			4 cp en 1 prise x 3 j dose adulte		
Artéméter IM PALUTHER®				3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j	3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j
Artésunate- amodiaquine AS/AQ®, Coarsucam®			AS : 4 mg/kg/j AQ : 10 mg/kg/j x 3 j		
Artésunate- méfloquine AS/MQ®			AS : 4 mg/kg/j MQ : 25 mg/kg x 3 j		
Artésunate IV Malacef®				2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours	2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours

3. Traitement du paludisme chez la femme enceinte :

A l'exception de la quinine et de l'artémisinine, les médicaments antipaludiques sont contre-indiqués chez la femme enceinte au premier trimestre de la grossesse en cas d'accès grave. Les autres médicaments utilisables en cas d'accès simple sont la méfloquine utilisable au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre et l'atovaquone-proguanil utilisable pendant toute la grossesse (tableau XIII). La doxycycline est contre indiquée pendant toute la durée de la grossesse.

Tableau XIII : Traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte recommandé par l'OMS en 2010 [99]:

	Premier trimestre	Deuxième et troisième trimestres
<i>Plasmodium falciparum</i> Accès non compliqué	Quinine per os + clindamycine pendant 7 jours ou artémisinine + clindamycine si échec	Artémisinine + clindamycine pendant 7 jours ou quinine per os + clindamycine pendant 7 jours
<i>Plasmodium falciparum</i> Accès grave	Artésunate IV ou Quinine avec dose de charge et relais par quinine per os, pendant au total 7 jours si l'accès à l'artésunate n'est pas possible	Artésunate IV ou Quinine avec dose de charge et relais par quinine per os, pendant au total 7 jours si l'accès à l'artésunate n'est pas possible
<i>Plasmodium vivax, malariae, ovale</i>	Chloroquine per os pendant 3 jours	Chloroquine per os pendant 3 jours

4. Traitement du paludisme chez l'enfant :

Le traitement du paludisme chez l'enfant est résumé dans les tableaux XIV et XV :

Tableau XIV : Traitement de l'accès palustre de l'enfant[103]:

Antipaludique	Choix	Posologie	Précautions d'emploi
Méfloquine Lariam® cp à 250 mg	Première ligne	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg h0 et 10 mg/kg h12 ou 8 mg/kg h0, h6- 8, h12-16	Traitement préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Écraser le comprimé avant 6 ans Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Atovaquone-proguanil Malarone® cp adulte à 250 mg/100mg cp enfant à 62,5 mg/25 mg	Première ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-8 kg : 2 cp enfant/j > 8-10 kg : 3 cp enfant/j > 10-20 kg : 1 cp adulte/j > 20-30 kg : 2 cp adulte/j > 30-40 kg : 3 cp adulte/j > 40 kg : 4 cp adulte/j	Écraser le comprimé avant 6 ans Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Artéméther-luméfantrine Riamet® ou Coartem® cp à 120 mg/20 mg	Première ligne	6 prises orales à h0, h8-12, h24, h36, h48, h60 5-15 kg : 1 cp/prise > 15-25 kg : 2 cp/prise > 25-35 kg : 3 cp/prise > 35 kg : 4 cp/prise	Écraser le comprimé avant 6 ans Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Halofantrine Halfan® Sirop à 100 mg/5 ml cp à 250 mg	Deuxième ligne	Première cure : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à h0, h6, h12 Deuxième cure à j7 (si pratiquée, faire une dose réduite)	Respect strict des contre-indications Électrocardiogramme avant et sous traitement lors des deux cures
Quinine orale Quinimax® (cp à 500 et 125 mg) Surquina® (cp à 250 mg)	Deuxième ligne	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Écraser le comprimé avant 6 ans Nécessité d'une compliance parfaite Limiter le recours à la voie injectable

cp : comprimé.

Tableau XV : Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant, associé au traitement Antipalustre[99] :

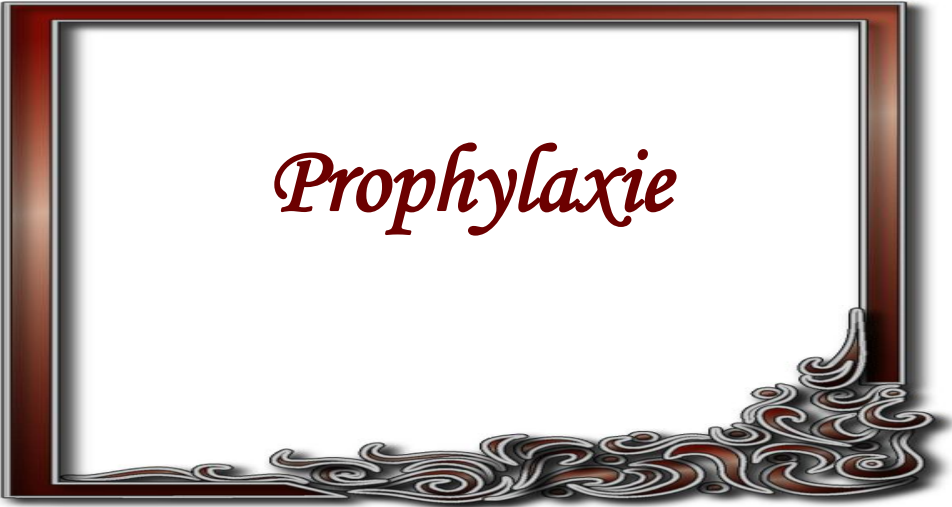
Symptômes	Traitement
Acidose métabolique	Oxygénothérapie et correction de la cause : hypoglycémie, anémie, déshydratation, collapsus, septicémie.
Anémie grave	Transfusion si mauvaise tolérance.
Collapsus	Remplissage vasculaire prudent.
Coma	Nursing, ventilation mécanique si score de Glasgow < 8. Hypertension intracrânienne : oxygénation et correction des facteurs adjuvants, mannitol déconseillé.
Convulsions	Pas de prévention systématique. Traitement des crises : diazépam IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, puis dose de charge de phénobarbital 10-20 mg/kg Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique
Hémorragie par CIVD	Plasma frais congelé.
Hyper parasitémie	Quinine IV. Exsanguino-transfusion non indiquée.
Hyperthermie	Mesures physiques et paracétamol 60 mg/kg/j. Salicylés contre-indiqués.
Hypoglycémie	Sérum glucosé à 50% : 1 ml/kg IV, puis perfusion de sérum glucosé à 5%.
Insuffisance rénale	Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra-rénale.

5. Traitement du paludisme à *P. falciparum* résistant à l'artémisinine (Asie du sud-est) :

La résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine en Asie du sud-est a pour risque l'introduction de parasites pharmaco-résistants dans d'autres zones d'endémie dans le monde. Le remède est l'adjonction d'une monodose de primaquine par voie orale (0,75 mg base/kg pour une dose maximale de 45 mg base pour un adulte) au traitement pour accélérer l'élimination des gamétocytes.

6. Traitement présomptif du paludisme :

Un traitement antipaludique sans avis médical doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures. L'abandon du traitement présomptif du paludisme au profit du traitement exclusif des cas confirmés est recommandé. La pratique des TDR de type HRP2 doit permettre l'application d'une politique de traitement exclusif des cas de paludisme confirmé.



Prophylaxie

IV. PROPHYLAXIE :

1. Lutte antivectorielle :

La lutte antivectorielle est un élément essentiel de la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme actuellement suivie. Il est prouvé que les interventions de lutte antivectorielle permettent de réduire ou d'interrompre la transmission de la maladie quand la couverture est suffisamment large. La pulvérisation intradomiciliaire (PID) et les moustiquaires à imprégnation durable (MID) sont les deux mesures de lutte antivectorielle les plus importantes pour protéger l'homme contre les piqûres de moustiques vecteurs du paludisme.

Dans des endroits donnés et dans des circonstances particulières, ces interventions de base contre les vecteurs peuvent être complétées par d'autres méthodes telles que la gestion des gîtes larvaires, la technique de l'insecte stérile, et le renforcement des mesures de protection individuelle. Partout, on peut aussi faciliter la lutte contre les vecteurs du paludisme en aménageant les habitations de telle sorte qu'elles présentent des conditions moins propices aux moustiques locaux[104]

A. Pulvérisation intradomiciliaire :

La pulvérisation intradomiciliaire (photo 9) réduit la transmission du paludisme en réduisant le temps de survie des moustiques qui pénètrent dans les habitations et plus particulièrement les chambres à coucher. Elle consiste à pulvériser une dose efficace d'insecticide, en général une ou deux fois par an, sur les surfaces intérieures des murs où les vecteurs du paludisme sont susceptibles de se poser après leur repas sanguin. Il s'agit d'une méthode de protection communautaire qui demande, pour produire tous ses effets, un taux de couverture élevé dans l'espace et dans le temps. On estime que 5% de la population à risque dans le monde est protégée par cette méthode.

Le système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES) recommande actuellement 12 insecticides appartenant à quatre classes chimiques pour la pulvérisation intradomiciliaire. Les programmes nationaux de lutte antipaludique doivent sélectionner les insecticides pour une zone donnée en fonction de l'efficacité résiduelle du produit, de son coût, de son innocuité et du type de surface à pulvériser ainsi que des dernières données sur la résistance aux insecticides. Le DDT a une efficacité résiduelle plus longue que d'autres produits, d'une durée supérieure à six mois, et pour cette raison il est encore largement utilisé pour la pulvérisation intradomiciliaire.

La Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants interdit d'utiliser le DDT pour l'agriculture. En revanche, les pays peuvent s'en servir pour la lutte antipaludique à condition de respecter les lignes directrices et les recommandations de l'OMS ainsi que la Convention de Stockholm, et ceci jusqu'à ce qu'il existe d'autres solutions adaptées à la situation locale pour remplacer durablement le DDT.[104]



Photo 9 : pulvérisation intradomiciliaire[105]

B. Moustiquaires imprégnée d'insecticide de longue durée :

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (photo 10) réduisent les contacts entre l'homme et les moustiques en associant une barrière physique à un effet insecticide. L'effet insecticide des moustiquaires à imprégnation durable est plus rémanent que celui des moustiquaires imprégnées d'insecticide ordinaires. Celles-ci doivent cependant être remplacées dès qu'elles sont déchirées de manière irréparable. Les moustiquaires ont également un effet communautaire important, car leur utilisation par l'ensemble de la communauté permet de tuer un nombre significatif de moustiques, particulièrement ceux qui sont les vecteurs de la maladie.

Entre 2000 et 2012, la proportion de ménages qui possédaient au moins une moustiquaire est passée de 3% à 53% en Afrique subsaharienne. Mais ces deux dernières années, le nombre de moustiquaires distribuées en Afrique subsaharienne a considérablement baissé, faisant craindre une possible recrudescence du paludisme dans les années qui viennent si l'on ne prend pas des mesures correctives urgentes[106]



Photo 10 : Moustiquaires imprégnée d'insecticide[107]

C. Gestion des gîtes larvaires :

Les gîtes larvaires varient beaucoup selon les espèces d'anophèles et les mesures de lutte contre les larves sont très spécifiques du lieu et de l'écologie. Les traitements larvicides (photo 11), par exemple, ne sont recommandés que dans les zones où les gîtes larvaires sont *peu nombreux, fixes et identifiables*, et où les sites sont faciles à localiser, cartographier et traiter. Ces interventions peuvent être particulièrement utiles dans les zones urbaines et périurbaines, mais elles risquent de manquer d'efficacité dans les zones rurales d'Afrique, où les sites de reproduction sont innombrables, changeants et très dispersés.

D'après les informations communiquées par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme, 27 pays d'endémie palustre dans le monde mènent des opérations larvicides dans certains foyers de transmission de la maladie. Seize pays déclarent utiliser à cet effet des traitements chimiques, 13 autres indiquent recourir à la lutte biologique. Actuellement, le système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES) recommande 10 composés et préparations pour lutter contre les larves.[108]



Photo 11 : Gestion des gîtes larvaires [109]

D. Technique de l'insecte stérile : (TIS) :

C'est une lutte ciblée sans insecticides.

Cette méthode apparaît aujourd'hui comme une alternative sérieuse et propre des méthodes classiques de lutte contre les vecteurs. Le principe est des plus simples, sa réalisation bien qu'efficace est plus compliquée. Il est important de connaître un facteur biologique important sur les moustiques : seules les femelles piquent. Cette connaissance est importante pour permettre d'accepter une technique pour laquelle un grand nombre de mâles devrait être relâché.

Le principe de la TIS est très simple. Un grand nombre de mâles stériles est lâché quotidiennement à plusieurs endroits. Ces mâles stériles vont féconder les femelles sauvages. Les femelles sauvages vont pondre des œufs non viables. La population de moustiques sauvages va alors diminuer. Et le fait de maintenir des lâchers de mâles stériles fréquents va augmenter la proportion mâles stériles/mâles sauvages en faveur des mâles stériles, augmentant ainsi la probabilité de rencontres entre femelles sauvages et mâles stériles. La population de moustiques sauvages va diminuer d'autant plus. Ainsi, cette lutte impacte dans l'environnement seulement sur l'espèce cible et peut permettre, à terme, son éradication si un grand nombre d'individus stérilisés est lâché sur un grand territoire sur une longue période.

La technique repose sur la capacité d'élever un grand nombre d'individus de l'espèce ciblée, les exposer à des radiations gamma qui induiront une stérilité maximale, et ensuite les relâcher dans le milieu. Le point crucial de cette méthode est de réussir à trouver le meilleur équilibre entre un taux de stérilité

efficace (>99.9%) et une compétitivité des mâles stériles auprès des femelles sauvages. Si le taux de stérilité est trop faible, relâcher des mâles dans la nature n'aura pas les résultats escomptés, et certains mâles relâchés serviront à augmenter la génération suivante. Si les mâles stériles ne sont pas compétitifs du fait d'une trop forte dose d'irradiation (faible attraction pour les femelles, mauvais vol, longévité courte, mauvais chants et petit genitalia) par rapport aux mâles sauvages, le lâcher n'aura pas non plus le résultat escompté .[110]

E. Ports de vêtements imprégnés d'insecticides (utilisés par les armées (photo 12)) :

L'étude sur l'observance des militaires américains en Afghanistan [111] révèle une bien meilleure acceptabilité des uniformes imprégnés de perméthrine: 82 %.

La protection passive qu'offre l'imprégnation des vêtements par la perméthrine permet donc une meilleure observance, grâce notamment à la rémanence de l'insecticide malgré plusieurs lavages. Et le niveau de preuve de l'efficacité de vêtements imprégnés de perméthrine est assez élevé. Une étude randomisée en double aveugle chez 172 militaires pendant plus d'un mois a montré qu'en Colombie le seul port de vêtements imprégnés permettait de prévenir le paludisme dans 75 % des cas:[112] 3 cas de paludisme à *P. vivax* dans le bras perméthrine, alors qu'il y eut dans le bras placebo 9 cas à *P.vivax* et 1 cas à *P.falciparum*. Mais le port de vêtements imprégnés par les militaires français en Côte d'Ivoire, s'il a permis une certaine protection des piqûres d'anophèles, n'a pas diminué l'incidence du paludisme.[113] En pratique, la dose de perméthrine efficace sur un vêtement vis-à-vis de l'anophèle est de 150 mg/m², sachant qu'un pantalon, ou une chemise, ou 10 paires de chaussettes représentent environ 1 m².

Si l'on vise une efficacité persistante après 5 lavages, il faut partir d'une concentration initiale de 1 g/m². Chez l'enfant, les vêtements imprégnés ne peuvent être conseillés que pour de brèves périodes, car on ne dispose d'aucune étude épidémiologique. Cela dit, le profil toxicologique de la perméthrine est bien connu et rassurant:[114]

il existe aux États-Unis et en Espagne une crème scabicide dosée à 5% de perméthrine (Elimit), qui n'est pas contre indiquée chez le nourrisson et la femme enceinte.[115]

Aussi et pour une meilleure prévention les vêtements doivent être longs, amples, à couleur claire et à manche longue.

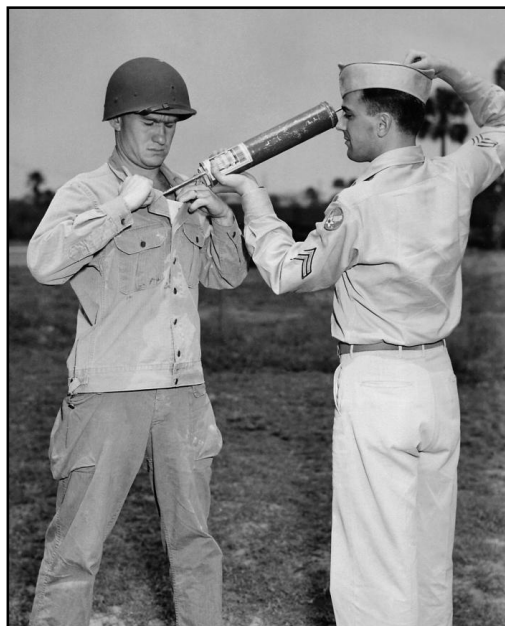


Photo 12 : Démonstration de l'utilisation du DDT
par un soldat américain [116]

F. Répulsifs :

Les principales matières actives répulsives cutanées de synthèse sont, par ordre chronologique de mise sur le marché:

- Le diméthylphtalate (1920, d'origine nord-américaine)
- L'éthyl-hexanediol (EHD) [1930, d'origine nord-américaine]
- Le diéthyl-toluamide (DEET) [1950, d'origine nord-américaine]
- L'éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate (IR 3535) [1970, d'origine allemande]
- L'icaridine ou hydroxyléthyl-isobutyl pipéridine carboxylate (HIPC ou KBR 3023) [1990, dérivé de la pipéridine d'origine allemande]
- Le citriodiol ou p-menthane diol (PMD) ou Mosiguard (1990, d'origine anglaise).

Du point de vue réglementaire, les répulsifs relevaient jusqu'à présent, en France, de la peu contraignante classe des cosmétiques: pas de test d'efficacité exigé, dossier toxicologique a minima que les formulateurs doivent tenir à la disposition des autorités sanitaires. Cela est en train de basculer du fait de la nouvelle réglementation européenne sur les biocides, comprenant insecticides et répulsifs, qui se met progressivement en place. C'est ainsi que le diméthylphtalate et l'éthyl-hexanediol sont amenés à disparaître en 2006, car ces produits n'ont pas été «notifiés» par les fabricants auprès des autorités européennes.

Sont surtout présents sur le marché français l'IR 3535, le DEET et le citriodiol .

Une impressionnante étude de terrain portant sur 8 sujets pendant 96 nuits au Burkina Faso, avec plus de 49000 moustiques collectés dont 95% d'*Anophèle gambiae*, vient d'être publiée (tableau XVI) : elle compare l'efficacité du DEET, de l'IR 3535 et de l'icaridine/KBR 3023.[117] L'ED95, c'est-à-dire la dose de répulsif à appliquer sur la peau pour repousser efficacement 95 % d'*Anophèle gambiae*, est proche et minime pour le DEET et l'icaridine/KBR 3023 : respectivement 0,09 et 0,08 mg/cm² contre 0,2 mg/cm² pour l'IR3535 – ce qui traduit clairement la moindre sensibilité d'*Anophèle gambiae* à l'IR 3535, surtout, la rémanence sur la peau de l'icaridine/KBR 3023 est supérieure à celles du DEET et de l'IR 3535, avec une demi-vie d'environ 4heures pour l'icaridine/KBR 3023 contre 3 heures pour le DEET et l'IR 3535. L'icaridine/KBR 3023 se révèle globalement plus efficace vis-à-vis des différentes espèces d'anophèles.

Tableau XVI : DEET: diéthyl-toluamide; IR3535: éthyl-butyl-acétyl-amino propionate; KBR 3023: icaridine ou hydroxyléthyl isobutyl pipéridine carboxylate[117] :

Nombre total d'anophèles se posant sur l'homme en fonction du répulsif utilisé, lors de tests de terrain menés chez 8 sujets pendant 96 nuits au Burkina Faso

ESPÈCE D'ANOPHÈLE	SUJETS AVEC RÉPULSIF			SUJETS TÉMOINS	TOTAL
	DEET	IR 3535	KBR 3023		
■ <i>An. funestus</i>	133	162	60	272	627
■ <i>An. gambiae</i>	6 454	8 891	3 485	27 231	46 061
■ <i>Anopheles nili</i>	217	274	117	1259	1867
■ <i>An. pharoensis</i>	13	18	8	65	104
■ Total	6 817	9 345	3 670	28 827	48 659

La toxicité du DEET est la plus documentée, notamment chez l'enfant.

Les recommandations publiées par la Société de pédiatrie canadienne sont très prudentes et préconisent de n'utiliser que des concentrations de DEET inférieures à 10 % jusqu'à l'âge de 12 ans.

- De 6 mois à 2 ans: une seule application par jour. Une 2^{ème} application est possible si l'enfant est exposé pendant plus de 4 heures, si le risque de maladie est important, si l'enfant s'est baigné.
- De 2 ans à 12 ans: jusqu'à 3 applications par jour.

Notons que ces recommandations visent d'abord Culex, Aedes et la prévention locale du West Nile; or, nous avons vu que le DEET à une concentration de 10 % est peu efficace contre l'anophèle.

Quant à la grossesse, une étude randomisée en double aveugle incluant 897 femmes enceintes en Thaïlande a montré que l'application de DEET n'avait aucune incidence négative aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse [118] Et les recommandations des CDC (Centers for diseases control and prevention) d'Atlanta pour les voyageurs, sont beaucoup plus larges que celles des autorités canadiennes: le DEET y est conseillé à la concentration optimale de 50 % tout au long de la grossesse, dont le premier trimestre, lors de l'allaitement, et dès l'âge de 2 mois, en évitant l'application sur les mains que l'enfant porte facilement à la bouche.[119] Le DEET est d'ailleurs commercialisé aux États-Unis jusqu'à une concentration de 100 %.

D'autre part, des éruptions bulleuses ont été décrites après application de DEET au niveau du pli du coude et du creux poplité [120,121] notamment après une nuit passée avec le membre en flexion. Dernier inconvénient: le DEET est

un solvant, il peut dissoudre les verres de montres, les vernis et les filtres solaires. En cas d'utilisation conjointe, le DEET s'applique en second, et l'indice de protection du produit solaire diminue d'environ un tiers.[122]

Toutefois, 40 ans d'utilisation et environ 8 milliards d'applications humaines plaident en faveur du profil de sécurité du DEET.[123]

Tous les autres répulsifs sont beaucoup moins documentés. Les publications sur la toxicité de l'IR 3535 et du citriodiol sont rares. Celui-ci est commercialisé en France sans limite d'âge, il n'y a pas d'étude épidémiologique sur son application cutanée et son ingestion.[124] Il s'agit d'un métabolite du menthol, utilisé comme additif alimentaire et présent dans de nombreuses préparations: les autorités sanitaires canadiennes sont rassurantes mais, même si la forme commercialisée localement est concentrée à 10 %, elles recommandent de l'utiliser à partir de l'âge de 3 ans et de limiter à 2 le nombre d'applications quotidiennes.[125]

Les concentrations des substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels ont été traitées en fonction des tranches d'âge et de la population (tableau XVII) (d'après les recommandations de bonne pratique clinique sur la « Protection personnelle antivectorielle » publiées par la Société de Médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS).

Tableau XVII : substances actives entrant dans la composition de répulsifs corporels en fonction des tranches d'âge et de la population (d'après les recommandations de bonne pratique clinique sur la « Protection personnelle antivectorielle » publiées par la Société de Médecine des voyages et et la Société française de parasitologie, label HAS) :

Catégorie d'âge et de population	Nombre maximum d'applications par jour	Substance active	Concentration
De 6 mois à l'âge de la marche	1 1 1	DEET PMDRBO IR3535	20, 25 et 30% 25% 20%
De l'âge de la marche à 24 mois	2 2 2	DEET PMDRBO IR3535	20, 25 et 30% 25% 20%
De 24 mois à 12 ans	2 2 2 2	DEET KBR3023 PMDRBO IR3535	20, 25 et 30% 20% 25% 20%
Plus de 12 ans	3 3 3 3	DEET KBR3023 PMDRBO IR3535	20, 25, 30, 34 et 50% 20 et 25% 25% 20, 25, 35%
Femmes enceintes	3 3 3	DEET KBR3023 IR3535	20, 25 et 30% 20% 20%

Les répulsifs ne doivent pas être utilisés en cas d'antécédents d'allergie cutanée, ne pas les appliquer sur les endroits où la peau est très fine, sur des blessures ou abrasions de la peau, sur le pourtour des yeux et des lèvres.

Il convient de se laver les mains après application des répulsifs, pour ne pas risquer de se frotter les yeux, car les produits sont irritants. Enfin, il ne faut pas faire plus de trois applications par jour.

Les effets secondaires des répulsifs, telles les irritations de la peau, sont assez fréquents mais disparaissent généralement en quelques heures après l'arrêt de l'application. Les personnes allergiques ou à la peau sensible doivent appliquer un peu de produit sur une petite zone pour tester leur réaction. Les effets secondaires plus graves sont très rares et principalement liés à une mauvaise utilisation du répulsif: surdosage du à une quantité appliquée trop importante ou à des applications trop rapprochées, application autour de la bouche, dans les plis du coude ou sur les paumes de mains, ingestion accidentelle par l'enfant .[99]

Le DEET et la perméthrine restent les deux produits de référence pour traiter, respectivement, la peau et les vêtements, car il s'agit des produits les plus documentés[126]

2. Chimio prophylaxie :

Sauf cas particuliers tels que les femmes enceintes, la chimio prophylaxie n'est plus utilisée actuellement pour les populations autochtones des zones d'endémie. Par contre elle doit être envisagée, de manière systématique, pour tout sujet non immun se rendant en zone impaludée.

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. Le choix de la chimio prophylaxie doit être discuté et adapté à chaque voyageur. Il dépend de la zone visitée (intensité de transmission et niveau de résistance aux antipaludiques), de la saison et du sujet concerné (âge, femme enceinte, mode de vie et antécédents médicaux).

En France, les zones impaludées sont classées en 3 groupes (tableau XVIII) en fonction des données épidémiologiques fournies par le Centre National de Référence du Paludisme permettant d'adapter la prophylaxie à la zone géographique.

On distingue ainsi :

- **Groupe 1** : zone sans chloroquinorésistance
- **Groupe 2** : zone de chloroquinorésistance
- **Groupe 3** : zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistance.[127]

Tableau XVIII : Pays d'endémie palustre et groupe de résistance[128]:

Pays	Groupe	Pays	Groupe
Afghanistan	Groupe 3	Mexique	Groupe 1
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3	Mozambique	Groupe 3
Arabie Saoudite	Sud, ouest : groupe 3	Myanmar	Groupe 3
Argentine	Nord : groupe 1	Namibie	Groupe 3
Bangladesh	Tout le pays à l'exception de Dacca : groupe 3	Népal	Teraï : groupe 2
Belize	Groupe 1	Nicaragua	Groupe 1
Bénin	Groupe 3	Niger	Groupe 3
Bhoutan	Groupe 3	Nigeria	Groupe 3
Bolivie	Amazonie : groupe 3	Ouganda	Groupe 3
	Reste du pays : 1		
Bostwana	Groupe 3	Pakistan	Groupe 3
Brésil	Amazonie : groupe 3	Panama	Ouest : groupe 1
			Est : groupe 3
Burkina Faso	Groupe 3	Papouasie-Nouvelle-Guinée	Groupe 3
Burundi	Groupe 3	Paraguay	Est : groupe 1
Cambodge	Groupe 3	Pérou	Amazonie : groupe 3
			Reste du pays : 1
Cameroun	Groupe 3	Philippines	Groupe 3
Chine	Yunnan et Haina : 3	République Dominicaine	Groupe 1
	Nord-Est : groupe 1		
Colombie	Amazonie : groupe 3	République Centrafricaine	Groupe 1
	Reste du pays : 2		
Comores	Groupe 3	République démocratique du Congo	Groupe 3
Congo	Groupe 3	Rwanda	Groupe 3
Costa-Rica	Groupe 1	El Salvador	Groupe 1
Côte d'Ivoire	Groupe 3	São Tomé et Príncipe	Groupe 3
Djibouti	Groupe 3	Salomon Iles	Groupe 3
Equateur	Amazonie : groupe 3	Sénégal	Groupe 3
Erythrée	Groupe 3	Sierra Leone	Groupe 3
Ethiopie	Groupe 3	Somalie	Groupe 3
Gabon	Groupe 3	Soudan	Groupe 3
Gambie	Groupe 3	Sri Lanka	Groupe 2
Ghana	Groupe 3	Surinam	Groupe 3
Guatemala	Groupe 1	Swaziland	Groupe 3
Guinée	Groupe 3	Tadjikistan	Groupe 2
Guinée-Bissau	Groupe 3	Tanzanie	Groupe 3
Guinée équatoriale	Groupe 3	Tchad	Groupe 3
Guyana	Groupe 3	Thaïlande	Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3
Guyane française	Fleuves : groupe 3	Timor-Oriental	Groupe 3
Haïti	Groupe 1	Togo	Groupe 3
Honduras	Groupe 1	Vanuatu	Groupe 2
Inde	État d'Assam : 3	Venezuela	Amazonie : groupe 3
	Reste du pays : 2		Reste du pays : 1
Indonésie	Groupe 3	Vietnam	Groupe 3 (sauf bande côtières et deltas : pas de prophylaxie)
	Bali : pas de prophylaxie		Groupe 3 (sauf Ile Socotra : groupe 1)
Iran	Sud-Est : groupe 3	Yémen	
	Reste du pays 1		
Iraq	Groupe 1	Zambie	Groupe 3
Jamaïque	Groupe 1 (Kingston)	Zimbabwe	Groupe 3
Kenya	Groupe 3		
Laos	Groupe 3		
Libéria	Groupe 3		
Madagascar	Groupe 2		
Malaisie	Groupe 3 (sauf zones urbaines et côtières)		
Malawi	Groupe 3		
Mali	Groupe 3		
Mauritanie	Groupe 3		
Mayotte	Groupe 3		

A. Chimio prophylaxie de l'adulte : (Paludisme Actualités 2013, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 02/10/2013) :

- Pays du groupe 1: La chloroquine (Nivaquine®) à la dose de 100 mg/j pendant le séjour + 4 semaines après le retour.
- Pays du groupe 2: L'association chloroquine à la dose de 100 mg/j) + proguanil à la dose de 200 mg/j (*Savarine*®) 1 comprimé par jour, pendant le séjour + 4 semaines après le retour; ou association atovaquone + proguanil (*Malarone*®): la dose chez les sujets de plus de 40 kg est de 1 comprimé adulte (250 mg/100 mg) par jour, pendant le séjour + une semaine après le retour.
- Pays du groupe 3: trois choix sont possibles:
- choix n°1: *Lariam*® à des comprimés de 250 mg : 1 comprimé par semaine, à prendre 10 jours avant le séjour + pendant le séjour + 3 semaines après le retour;
- Choix n°2: *Malarone*® à même dose que pour les pays du groupe 2, pendant le séjour puis une semaine après le retour;
- Choix n°3: doxycycline (*Doxypalu*®, *Granulodoxyl*®Gé), à des comprimés de 100 et 50 mg, la posologie est de 100 mg chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 8 ans ou pesant plus de 40 kg, et de 50 mg chez l'enfant de plus de 8 ans pesant moins de 40 kg, le traitement doit être pris pendant le séjour puis 4 semaines après le retour.

Schéma prophylactique chez la femme enceinte suivant le groupe 1, 2 ou 3:

- Pays du groupe 1: La chimioprophylaxie est à base de *Nivaquine*®;
- Pays du groupe 2: La chimioprophylaxie est à base de *Savarine*® ou *Malarone*®;
- Pays du groupe 3: Le séjour déconseillé, si séjour indispensable: La chimioprophylaxie est à base de *Lariam*® ou *Malarone*®

La chimioprophylaxie de l'adulte est résumé dans le tableau XIX

Tableau XIX : Chimioprophylaxie de l'adulte
selon les groupes de chimiorésistance[99]:

Groupe	Adulte	Femme enceinte
Groupe 1	Chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/j à prendre pendant le séjour et au retour pendant 4 semaines	Nivaquine® 100 mg/j Séjour + 4 semaines au retour
Groupe 2	Chloroquine + Proguanil (Nivaquine® 100 mg/j + Paludrine® 200 mg/j) ou Savarine® Séjour + 4 semaines au retour ou Atovaquone 250 mg + Proguanil 100mg (Malarone® 1cp/j) Séjour + 1 semaine au retour	Savarine® Séjour + 4 semaines au retour ou Malarone® (peut être envisagée si nécessaire)
Groupe 3	Malarone® ou Méfloquine 250 mg (Lariam® 1 cp/semaine) Séjour + 3 semaines au retour ou Doxycycline (Doxypalu® 100 mg/j, Granudoxy®Gé 100 mg/j) Séjour + 4 semaines au retour	Malarone® (peut être envisagée si nécessaire) ou Lariam®

B. Chimio prophylaxie de l'enfant : (Paludisme Actualités 2013, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 02/10/2013) :

- Pays du groupe 1: La chimio prophylaxie est à base *Nivaquine*® à la dose de 1,5 mg /kg/j
- Pays du groupe 2: Association de la chloroquine (*Nivaquine*®) à la dose de 1,5 mg/kg/j + proguanil (*Paludrine*®) à la dose de 3 mg suivant le poids: 1 cp/j de 11 à 20 kg, 2 cp/j de 21 à 30 kg et 3 cp/j de 31 à 40 kg à heure fixe et en prise unique.
- Pays du groupe 3: Si le poids > 15 kg ou l'âge > 3 ans: la chimio prophylaxie de 1ère lignée est le *Lariam*®; l'alternative est la doxycycline si l'âge > 8 ans ou *Malarone*® si le poids est entre 11 kg et 40 kg: de 11 à 20 kg la posologie est de 1cp/j, de 21 à 30 kg: la posologie est de 2cp /j, de 31 à 40 kg: la posologie est de 3 cp/j. Si enfant < 11 kg, la posologie est de ½ cp/j de 5 < 7 kg (hors AMM) et ¾ cp/j pour un poids de 7 < 11kg .

La chimio prophylaxie doit être poursuivie pendant 4 semaines après le retour, sauf pour le *Lariam*® pendant 3 semaines et pour la *Malarone*® pendant une semaine seulement, ce court délai s'expliquant par l'activité schizonticide de la *Malarone*® dans les formes tissulaires de *P. falciparum* en développement transitoire dans le foie.

La chimio prophylaxie de l'enfant est résumé dans le tableau XX

Tableau XX : Chimio prophylaxie de l'enfant selon les groupes de chimiorésistance [99] :

Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires, durée, indications
Nivaquine®	Sirop à 25 mg = 5 ml Cp sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j 8,5 à 16 kg : 25 mg/j 16 à 33 kg : 50 mg/j 33 à 45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles A prendre pendant le séjour et les 4 semaines qui suivent Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le Proguanil)
Paludrine®	Cp sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9 à 16 kg : 50 mg/j 16 à 33 kg : 100 mg/j 33 à 45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine Séjour + 4 semaines au retour Pays du groupe 2
Lariam®	Cp sécables à 250 mg	5 mg/kg/ semaine 15 à 19 kg : 1/4 cp/sem 19 à 30 kg : ½ cp/sem 30 à 45 kg : ¾ cp/sem	Contre-indications : convulsions, troubles neuropsychiatriques Déconseillé : pratique de la plongée A commencer 10 jours avant le départ, pendant le séjour et les 3 semaines qui suivent Pays du groupe 3
Malarone-enfants®	Cp à 62,5 mg/25 mg	5 à < 7 kg : ½ cp/j (hors AMM) 7 à <11 kg : ¾ cp/j (hors AMM) 11 à <21 kg : 1 cp/j 21 à <31 kg : 2 cp/j 31 à <40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée A prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit Durée : 3 mois consécutifs maximum
Malarone®	Cp à 250 mg/100 mg	1 cp/j si poids > 40 kg	Pays du groupe 2 et 3

«Lors du premier séjour, la chimio prophylaxie, adaptée au niveau de résistance, devrait être impérativement poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et sachant que la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance et paraît irréaliste, la chimio prophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements 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».[129]

C. Traitement Préventif Intermittent (TPI) des femmes enceintes et des enfants des pays en développement :

Le traitement préventif intermittent (TPI) consiste dans l'administration intermittente et systématique d'antipaludiques (amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine [SP], associés ou non à un dérivé de l'artémisinine) à titre prophylactique. La chimioprophylaxie est recommandée par l'OMS pendant la grossesse, associée aux moustiquaires imprégnées, dans les zones de haute transmission d'endémie palustre. Le SP est utilisé préférentiellement lors des visites prénatales (femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée). Deux doses de TPI séparées d'au moins un mois, 3^{ème} dose si la femme enceinte est séropositive. Trois comprimés de SP en prise unique. Efficacité largement prouvée, mais des résistances apparaissent.

Le traitement préventif intermittent chez les enfants (TPIe) réduit la prévalence de l'infection palustre. Un essai clinique randomisé au Mali montre que si on associe le TPIe: SP + amodiaquine en trois occasions à un mois d'intervalle pendant la saison de transmission (août à novembre) et l'utilisation des moustiquaires imprégnées, on réduit de façon substantielle le paludisme maladie, le paludisme infection et l'anémie. La réduction de la prévalence de l'infection palustre est de 88% et celle de l'anémie de 48%.

D. Effets indésirables des médicaments antimalariques en chimioprophylaxie:

Tous les médicaments antimalariques utilisés en chimioprophylaxie: chloroquine, méfloquine, doxycycline, chloroquine + proguanil, atovaquone + proguanil ont des effets indésirables, neuropsychiques, digestifs, cutanés, en règle non graves. La méfloquine a la plus haute proportion de manifestations neuropsychiques surtout chez les femmes (céphalées, vertiges, troubles psychiques: tendance dépressive, confusion, obnubilation, anxiété, hallucinations). L'association chloroquine + proguanil a la plus haute proportion de troubles cutanés (prurit, éruptions). Tous entraînent des troubles digestifs. La photosensibilité à la doxycycline est dose dépendante non significative à 50 mg, peu significative à 100 mg, fréquente à 200 mg. Une des complications potentielles de la doxycycline est la diarrhée à *Clostridium difficile*, elle est très rare et ne doit pas faire éliminer ce médicament dans cette indication.

3. Vaccination :

Il n'y a actuellement aucun vaccin antipaludique homologué. Des essais cliniques sont en cours pour plus d'une vingtaine de projets. Parmi eux, le vaccin au stade le plus avancé est évalué dans le cadre d'un essai clinique en phase 3. Ce produit s'appelle RTS,S/AS01 et a été mis au point sur la base d'un partenariat entre GlaxoSmithKline Biologicals et l'Initiative pour un vaccin antipaludique (MVI) de PATH, avec des fonds de la Fondation Bill & Melinda Gates. L'essai clinique du RTS,S a au moins 5 à 10 ans d'avance sur les autres vaccins candidats. Le RTS,S/AS01 est un vaccin contre *P. falciparum* qui ne devrait pas conférer de protection contre le paludisme à *P. vivax*.

L'essai en phase 3 du RTS,S/AS01 porte sur 15 460 nourrissons et jeunes enfants dans sept pays d'Afrique subsaharienne, à savoir : le Burkina Faso, le Gabon, le Ghana, le Kenya, le Malawi, le Mozambique et la République-Unie de Tanzanie. La diversité des situations de la transmission palustre dans ces pays permet de déterminer l'utilité du vaccin dans différents cas. Il y a deux groupes d'âge : le premier, constitué de nourrissons recevant trois doses du vaccin antipaludique en même temps que d'autres vaccinations systématiques aux âges de 6, 10 et 14 semaines, et le second, composé d'enfants plus âgés, ayant entre 5 et 17 mois au moment de l'administration de la première dose de RTS,S/AS01. En novembre 2012, on disposait de deux séries de résultats de l'essai en phase 3. Les premiers ont été publiés en octobre 2011 et concernaient les enfants âgés de 5 à 17 mois à la primo-vaccination. L'efficacité globale a été estimée à 55 % de diminution de l'ensemble des accès palustres au cours des 12 mois de suivi, avec une efficacité de 47 % contre les accès sévères, potentiellement mortels selon les estimations pour ce groupe d'âge. Les données pour les enfants vaccinés de 6 à 14 semaines, avec administration concomitante d'autres vaccins, ont été publiées en novembre 2012. Selon les estimations, l'efficacité moyenne dans ce groupe au cours des 12 mois de suivi a été de 33 % pour l'ensemble des accès palustres et de 37 % pour les accès sévères, potentiellement mortels.

Jusqu'à présent, ce sont les données du suivi des enfants pendant un an après la vaccination qui ont été publiées. Il y a des indications selon lesquelles, dans les deux groupes d'âge, la protection décline sur cette durée et l'on ignore combien de temps elle perdure au-delà d'un an. En outre, nous ne savons pas si une dose de rappel sera nécessaire pour renforcer la protection. Aucune donnée

existante ne permet pour l'instant de savoir si le niveau de protection varie entre les pays ayant différents niveaux d'intensité de la transmission. On devrait avoir d'avantage de réponses à toutes ces questions en 2014, à la fin de l'essai en phase 3.

Il n'y a pas encore eu d'analyse détaillée pour étudier les raisons possibles de l'efficacité apparemment plus faible lorsque le vaccin est administré à des nourrissons plutôt qu'à des enfants un peu plus âgés. Les facteurs éventuels pouvant être en lien avec ces différences sont l'administration concomitante avec d'autres vaccins, les anticorps provenant de la mère, l'intensité de la transmission et la saisonnalité.

On a observé initialement que le vaccin administré chez des nourrissons âgés de 6 à 14 semaines induit une plus faible réponse immunitaire que chez les enfants âgés de 5 à 17 mois.

Ces différences apparentes dans le niveau de protection selon l'âge auquel le vaccin est administré impliquent entre autres la nécessité de procéder à une évaluation minutieuse de la faisabilité, de l'innocuité et de l'efficacité des différents calendriers et stratégies vaccinales possibles. Actuellement, il n'existe aucune consultation vaccinale dans les pays d'endémie du paludisme pour administrer toutes les doses entre 5 et 17 mois. Les derniers résultats mettent aussi l'accent sur l'importance d'une part de l'efficacité selon le site et, d'autre part, des informations sur l'innocuité et l'efficacité d'une dose de rappel, qui seront connues en 2014.[130]



Conclusion

Le paludisme reste, au début du XXI^{ème} siècle, une des causes majeures de morbidité et de mortalité, surtout chez l'enfant africain de moins de 5 ans, il est transmis à l'homme par la pique d'anophèle femelle.

Le paludisme est une maladie évitable dont on guérit ; la chimioprophylaxie et la lutte antivectorielle sont les principales bases de prévention.

Aucune chimioprophylaxie même respectée n'est efficace à 100%.

Aucun accès palustre bien traité suffisamment tôt ne devient fatal.

Le vaccin tarde à venir malgré les nombreux essais cliniques en cours, mais l'aube de 2014 serait prometteuse en matière d'efficacité et d'innocuité du RTS,S /AS01 qui est le vaccin au stade le plus avancé (phase 3 de l'essai clinique) .

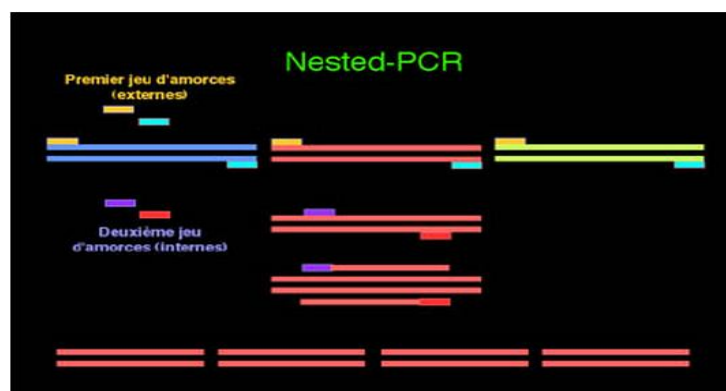
Pour toutes ces raisons, la lutte contre le paludisme constitue, avec la lutte contre le SIDA et la tuberculose, un des «Objectifs Du 3eme Millénaire » définis par les Nations-Unies, et le Fond Mondial.



ANNEXES :

➤ Annexe 1 : Principe de Nested-PCR :

- Les amorces spécifiques sont essentielles dans les techniques de PCR car elles seules vont déterminer le fragment à amplifier. Lorsqu'il existe des séquences homologues cette spécificité n'existe plus et la technique doit être modifiée pour mieux cibler le fragment à amplifier.
- On utilise deux couples d'amorces. Des amorces externes dont la spécificité peut permettre d'amplifier à la fois un petit nombre de séquences homologues et des amorces internes permettant d'amplifier spécifiquement une des séquences révélées par le couple d'amorces externes.
- Cette technique dite de *nested-PCR* (PCR nichée) se pratique comme la PCR avec le couple d'amorces externes pour dix cycles d'amplification. A cette étape on ajoute un excès d'une ou de deux amorces internes avant de prolonger l'amplification pour encore 25 cycles environ. Cette procédure permet le plus souvent d'obtenir l'amplification spécifique d'un seul fragment



➤ **Annexe 2 :**

Les recommandations de bonne pratique clinique sur la « Protection personnelle antivectorielle (PPAV) » publiées par la Société de Médecine des voyages et la Société française de parasitologie, label HAS :

Recommandation 1 : Il est fortement recommandé, en raison de la gravité de certaines maladies à transmission vectorielle, d'analyser le risque et d'envisager des mesures de protection personnelle antivectorielle suffisamment simples pour être applicables. La hiérarchisation de ces mesures dépend du voyage ou du séjour (lieu, saison, durée, modalités), et de la personne (âge, grossesse, pathologie sous-jacente).

Recommandation 2 : Il est fortement recommandé d'utiliser comme répulsifs cutanés uniquement ceux dont les substances actives font actuellement l'objet d'une évaluation de leur innocuité (toxicité animale et humaine, génotoxicité, écotoxicité) et de leur efficacité dans le cadre de la réglementation européenne biocide (directive 98/8/CE) et d'en respecter les préconisations d'utilisation. Les substances actives actuellement en cours d'évaluation et susceptibles d'être contenues dans des produits biocides sont : le DEET, la picaridine (icaridine ou KBR3023), l'IR3535 et le citriodiol. A terme, les formulations commerciales seront soumises à autorisation de mise sur le marché en Europe.

Recommandation 3 : Pour se protéger des *Anopheles* lors d'un séjour en zone impaludée, il est recommandé d'utiliser une formulation commerciale dont la concentration en substance active assure une protection efficace pendant au moins 4 heures en condition de terrain, en se rapportant aux données suivantes (Grade A) :

Les concentrations efficaces selon le produit sont :

- DEET : 30-50 %
- IR3535 : 20-35 %
- Picaridine : 20-30 %
- Citriodiol : 20-30 %

A ces concentrations, l'efficacité des molécules est également montrée pour une durée plus longue vis-à-vis des *Aedes* et des *Culex*.
Les modalités d'utilisation doivent être adaptées à l'âge et aux conditions physiologiques (enfant, femme enceinte : voir recommandations infra).

Recommandation 4 : En raison de leur durée d'efficacité en général inférieure à 20 minutes vis-à-vis des principaux vecteurs et des risques allergiques et photosensibilisant reconnus, il est fortement recommandé de ne pas utiliser des huiles essentielles comme répulsif cutané (Grade B).

Recommandation 5 : Il est fortement recommandé de ne pas appliquer sur la peau un produit répulsif en même temps qu'une protection antisolaire. Le répulsif ne devrait être appliqué que 20 minutes après la protection antisolaire (Grade B).

Recommandation 6 :

a - Il est fortement recommandé, pour les voyageurs et les résidents, d'utiliser des moustiquaires de lit imprégnées pour se prémunir du paludisme. L'utilisation des moustiquaires de lit et/ou de berceau est la mesure de PPAV qui doit être privilégiée avant l'âge de la marche (Grade A) ;

b - Au mieux, il convient d'utiliser une moustiquaire imprégnée de façon industrielle, de type longue durée. A défaut, il pourra être utilisé une moustiquaire imprégnée de façon conventionnelle (hors longue durée) ou imprégnée par l'utilisateur au moyen de kits de réimprégnation disponibles dans le commerce, en tenant compte des règles de précaution d'usage à cette manœuvre, validés (Grade A).

c - L'attention est attirée sur la possibilité d'irritation pulmonaire ou oculaire lors de l'ouverture des emballages des produits préimprégnés ou lors de l'imprégnation manuelle. Ces manœuvres doivent être effectuées dans un endroit aéré.

Recommandation 7 :

a - Il est fortement recommandé, pour les voyageurs et les résidents, d'utiliser des moustiquaires de lit imprégnées pour se prémunir d'autres maladies à transmission vectorielle, en particulier arboviroses, maladie de Chagas et leishmanioses (Grade B).

b - L'utilisation des moustiquaires de lit et/ou de berceau est la mesure de PPAV qui doit être privilégiée avant l'âge de la marche.

Recommandation 8 : Il est fortement recommandé que les voyageurs indiquent sur leurs catalogues ou brochures la présence ou non de moustiquaires dans les structures d'hébergement des touristes. Dans ce cadre, le groupe de travail suggère que la fiche de suivi des moustiquaires (molécule utilisée et validité de l'imprégnation) soit disponible pour le client.

Recommandation 9 : Il est fortement recommandé de porter des vêtements amples et couvrants pour se protéger des piqûres de vecteurs.

Recommandation 10 :

a - En particulier chez les militaires, les forestiers (Grade B), les chasseurs, les pêcheurs (Grade C) mais aussi chez les voyageurs, il est recommandé d'utiliser des vêtements imprégnés par la perméthrine en privilégiant des vêtements pré-imprégnés à la fabrication ;

b - Ces vêtements doivent être utilisés en complément de l'utilisation d'un répulsif cutané sur les parties découvertes (Grade B), et ne devraient jamais remplacer pour le sommeil une moustiquaire imprégnée ;

c - L'attention des utilisateurs doit être attirée sur la durée d'efficacité de l'imprégnation et sa résistance au lavage, limitées en cas d'imprégnation manuelle ;

d - Il est fortement recommandé que les firmes proposant des vêtements et tissus imprégnés indiquent les arthropodes ciblés et la durée d'efficacité de l'imprégnation.

Recommandation 11 : En particulier chez les résidants, il est recommandé de poser des rideaux imprégnés de pyréthrinoïdes aux ouvertures, en complément de la moustiquaire de lit imprégnée ou lorsqu'une moustiquaire n'est pas disponible (Grade B).

Cette recommandation 11 s'applique également aux complexes touristiques.

Recommandation 12 : Lorsque d'autres moyens (moustiquaires ou hamacs moustiquaires) ne sont pas utilisables, il est recommandé d'utiliser :

- pour les voyageurs en conditions extrêmes ou pour des campements provisoires, des bâches de polyéthylène imprégnées lors de leur fabrication à des concentrations $\geq$ à 360 mg/m² de deltaméthrine ou des tentes imprégnées de perméthrine à la dose de 1 000 mg/m² pour une tente intérieure imprégnée et protégée par un double toit ou 2 000 mg/m² pour une tente à toit simple (Grade B) ;

- pour les populations nomades, des draps, des pièces de tissu ou des couvertures imprégnés avec de la perméthrine à un dosage de 1 000 mg/m² (Grade B).

Il convient de prévoir une ré-imprégnation à l'aide des kits de réimprégnation validés, disponibles dans le commerce, en tenant compte des règles de précaution d'usage à cette manœuvre.

Recommandation 13 : Il est fortement recommandé de ne pas utiliser d'insecticide « à l'aveugle » contre un arthropode inconnu. Une lutte insecticide doit être adaptée à un ou des arthropodes identifiés.

Recommandation 14 : Il est fortement recommandé d'accompagner ou de faire précéder toute lutte insecticide chimique par une lutte mécanique (destruction des gîtes larvaires, mise en place de moustiquaires de fenêtres ou de portes).

Recommandation 15 : En les considérant seulement comme des mesures d'appoint dans la PPAV, il est possible d'utiliser les moyens insecticides suivants : aérosols pour une utilisation ponctuelle, insecticides à diffusion continue sous forme de plaquettes chauffantes (prises électriques) ou sous forme liquide (diffuseurs électriques) pour l'intérieur (Grade B). Les serpentins fumigènes doivent être réservés à un usage extérieur et de courte durée.

Recommandation 16 : Il est recommandé de ne pas utiliser la climatisation et la ventilation comme seuls moyens de PPAV. Elles doivent être associées à une bonne qualité d'étanchéité des locaux et à l'usage d'insecticides pour réduire le contact homme-vecteur à l'intérieur (Grade C).

Recommandation 17 : Il est fortement recommandé de ne pas utiliser les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques ou des tiques (Grade A).

Recommandation 18 : Il est fortement recommandé de ne pas utiliser les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1 (Grade A), l'homéopathie, les raquettes électriques, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide.

Recommandation 19 :

a - Chez la femme enceinte, il est fortement recommandé d'utiliser une moustiquaire imprégnée, de privilégier les moyens physiques de protection et de limiter les périodes d'exposition aux vecteurs, en particulier en fin de journée et la nuit (Grade A) ;

b - Les données de toxicologie de la reproduction et les données cliniques et/ou le recul d'usage n'ayant pas mis en évidence à ce jour de signal inquiétant, il est recommandé, chez les femmes enceintes, que les répulsifs cutanés soient utilisés quel que soit le terme de la grossesse en cas de risque élevé de maladies graves à transmission vectorielle. Dans ce contexte, on veillera à utiliser la concentration minimale efficace de la substance active. Pour mémoire, une efficacité de 4 heures vis-à-vis des *Anopheles* en condition de terrain est obtenue avec les concentrations suivantes : DEET : 30 %, picaridine : 20 %, IR3535 : 20 %, citriodiol : 20 % ;

c - L'utilisation de répulsifs par une femme qui allaite est recommandée, en respectant les mêmes précautions que pour tout autre adulte en veillant à la non application au niveau du sein et au lavage des mains avant la mise au sein.

Recommandation 20 :

Chez l'enfant, il est fortement recommandé dès l'âge de 6 mois d'utiliser les répulsifs cutanés dans les zones à risque de maladie grave à transmission vectorielle.

Age	Nb max d'applications par jour	DEET* ¹	Picaridine	Citriodiol	IR3535 ²
6 mois-âge de la marche	1	10-30 %		20-30 %	20 %
âge de la marche-24 mois	2	10-30 %		20-30 %	20 %
24 mois-12 ans	2	20-30 %	20-30 %	20-30 %	20-35 %
> 12 ans	3	20-50 %	20-30 %	20-30 %	20-35 %

* En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30 %.

Recommandation 21 : Pour les enfants, il est fortement recommandé de prendre les précautions suivantes :

a - limiter les périodes d'expositions aux vecteurs, en particulier en fin de journée et la nuit ;

b - privilégier les mesures de protection physiques (moustiquaires de lit ou de berceau (Grade A), vêtements longs et amples, imprégnés) ;

c - ne pas placer des insecticides d'ambiance près du lit d'un nouveau-né ou d'un nourrisson ;

d - en raison des risques de projections oculaires ou d'ingestion, empêcher les enfants de manipuler des formulations sous forme de spray, ne pas laisser l'enfant appliquer lui-même le répulsif ou manipuler tout insecticide (Grade B) ;

e - ne pas appliquer de répulsif sur les mains des enfants ;

f - laver les zones enduites de répulsifs avant que l'enfant soit placé sous la moustiquaire imprégnée (protection contre les moustiques) ou après l'arrêt de l'exposition au risque (par ex. retour d'une promenade en forêt avec risque de morsure de tiques) ;

g - examiner attentivement le cuir chevelu, site fréquent de morsure des tiques chez les enfants comme chez les adultes.

Recommandation 22 : En cas de lésions cutanées étendues, il est recommandé de privilégier l'utilisation de vêtements imprégnés (en fonction du risque vectoriel). Dans le cas d'application de répulsifs sur des lésions cutanées localisées, il est recommandé de rincer soigneusement les répulsifs et notamment le DEET dès la fin de l'exposition.

Recommandation 23

a - Pour les personnes présentant une pathologie pulmonaire, asthme en particulier, il est fortement recommandé de ne pas utiliser les fumigènes, les pulvérisations de répulsifs ou d'insecticides, et d'utiliser les plaquettes ou les diffuseurs d'insecticides, en surveillant la tolérance (Grade B) ;

b - Il leur est recommandé d'éviter la manipulation de perméthrine et de privilégier les textiles (vêtements et moustiquaires) préimprégnés.

Recommandation 24 : Il est fortement recommandé aux porteurs de lentilles cornéennes de ne pas manipuler les lentilles de contact après application d'un répulsif en raison du risque irritatif des produits et de l'altération possible des lentilles, notamment par le DEET (Grade A).

Recommandation 25 : Il est fortement recommandé de prendre en compte la large supériorité du risque « maladie » sur le risque « toxicité » des produits répulsifs et/ou insecticides, lorsque ceux-ci sont utilisés selon les règles prescrites.

Recommandation 26 : Pendant les périodes épidémiques, il est fortement recommandé que les mesures de PPAV soient renforcées tant pour les résidants que pour les visiteurs. Ces mesures permettent également de diminuer le risque d'installation en zone non endémique de la transmission de certaines maladies à transmission vectorielle.

Dans les zones impaludées, ces mesures doivent également être renforcées, particulièrement en l'absence de chimioprophylaxie.

Dans les régions françaises particulièrement exposées, le groupe de travail suggère que les autorités sanitaires puissent surveiller l'exposition des résidants (volumes de produits consommés, contrôles analytiques d'exposition).

Recommandation 27 : Il est fortement recommandé que tous les produits utilisés dans le cadre d'une PPAV :

a - aient fait l'objet non seulement d'une étude d'efficacité mais aussi d'une étude écotoxicologique ;

b - ne soient pas rejetés dans la nature en fin d'usage ou en cas d'excédent (cas des produits de réimprégnation).

Recommandation 28 : La pathologie cutanée la plus fréquente observée au retour de zone tropicale correspond à la surinfection de lésions de grattage faisant suite à des piqûres d'arthropodes, particulièrement celles de moustiques. Des répulsifs ont été testés seuls ou en association et à des concentrations variables, contre certains arthropodes nuisants autres que les *Culicidae* : *Reduviidae*, *Ceratopogonidae*, *Phlebotominae*, *Pulicidae* et tiques. Des protections parfois supérieures à 6h00 ont été obtenues, mais ces tests nécessitent d'être standardisés pour permettre une meilleure comparaison des résultats et une meilleure évaluation de l'efficacité réelle.

Il est fortement recommandé, pour se prémunir contre les nuisances connues :

- a** - de porter des vêtements protecteurs pouvant jouer le rôle de barrière (éventuellement des vêtements imprégnés) ;
- b** - de dormir sous moustiquaire, si possible imprégnée (Grade B) ;
- c** - et, si ces méthodes sont insuffisantes ou inadaptées selon les circonstances, d'utiliser des insecticides ou des répulsifs cutanés, si leur efficacité a été démontrée contre l'arthropode nuisant en cause, et en respectant les préconisations d'emploi (Grade A).

Les répulsifs actuellement disponibles ne sont pas efficaces pour une protection contre les piqûres d'hyménoptères (Grade B).

Recommandation 29 : Pour la prévention du paludisme, il est fortement recommandé de considérer la PPAV comme indissociable de la chimioprophylaxie préconisée par les autorités de santé (Grade A).

Recommandation 30 : La protection contre la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques repose sur la vaccination. En cas de contre-indication vaccinale ou de non vaccination et si le voyage ne peut être reporté, il est fortement recommandé de mettre en œuvre des mesures de PPAV (Grade C). La PPAV doit alors faire l'objet d'une prescription écrite.

Recommandation 31 : En raison du faible niveau de connaissances des voyageurs et des résidents, il est fortement recommandé de les informer sur les maladies à transmission vectorielle et les méthodes de protection lors des séances de vaccination ou des visites médicales préalables à un départ. Ainsi, pour le choix des mesures de PPAV optimales, il est fortement recommandé de recourir aux 2 arbres décisionnels ci-après, en privilégiant la simplicité des messages pour en optimiser l'acceptation et l'observance (tableaux 10.1, 10.2) (Grade C).



Résumés

RESUME

Titre : Fièvre des marécages : invincible et mutuelle

Auteur : MOKFI Mohamed Issam

Mots clés : Paludisme, goutte épaisse, lutte antivectorielle, chimioprophylaxie.

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante, c'est une endémie parasitaire majeure provoquée par un hématozoaire du genre plasmodium.

Il sévit principalement dans les zones tropicales et intertropicales du globe. L'OMS déclare qu'il s'y produit chaque année entre 270 et 480 millions de cas cliniques, et entre 1,5 et 2,7 millions de décès ; un enfant de moins de 5 ans sur 20 meurt de paludisme, ainsi le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant tout ictère fébrile au retour d'une zone d'endémie.

Le diagnostic positif qui varie d'un accès palustre simple à un neuro-paludisme, est confirmé par la présence, à n'importe quel stade, de l'hématozoaire dans le sang. Il est objectivé par le frottis sanguin et la goutte épaisse, technique de concentration de référence, remplacée par de nouvelles méthodes telles que la détection d'antigènes palustres par le TDR, le QBC malaria test, Ainsi que la détection des acides nucléiques par les techniques d'amplification génique.

La prophylaxie reste la meilleure technique de lutte contre la paludisme, cette prophylaxie comprend deux volets : La chimioprophylaxie qui dépend de la zone, de la saison et du sujet, et la lutte antivectorielle qui consiste en plusieurs mesures tels que : la pulvérisation intradomiciliaire, les moustiquaires imprégnées d'insecticides, les répulsifs, les vêtements imprégnés d'insecticides, la gestion des gîtes larvaires et la technique de l'insecte stérile.

Sous traitement antipaludique, la guérison peut être obtenue sans séquelles, cependant, au cours de l'infestation par le *plasmodium falciparum*, le pronostic vital est mis en jeu du fait de la multiplication des schizogonies au niveau des capillaires de l'organisme dans un tableau d'hyperthermie.

ABSTRACT

Title: fever swamps: invincible and mutual

Author: Mohamed Issam MOKFI

Keywords: Malaria, thick film, vector control, chemoprophylaxis.

Malaria is a febrile erythrocytopathy and hemolyzing, it is a major parasitic endemic caused by a hematozoan of the Plasmodium.

It is found mainly in tropical and intertropical zones of the world. The WHO declare that each year there is between 270 and 480 million clinical cases, and between 1.5 and 2.7 million deaths; a child under 5 years in 20 dies of malaria, thus the diagnosis of malaria should be considered in all febrile icterus returning from an endemic area .

The positive diagnosis varies from uncomplicated malaria to cerebral malaria, is confirmed by the presence, at any stage of the hematozoan in the blood. It is objectified by the blood smear and thick film , technical concentration of reference, replaced by new methods such as malaria antigen detection by TDR, the QBC malaria test, thus the detection of nucleic acids by the technical gene amplification.

Prophylaxis remains the best technical fight against malaria prophylaxis that has two components: Chemoprophylaxis which depends on the area, season and subject, thus the vector control which consists of several steps such as: indoor pulverization, Insecticide-treated nets, repellents, insecticides impregnated clothing, management of larval coverts and the sterile insect technique.

In malaria treatment, healing can be achieved without sequels, however, during the infestation by Plasmodium falciparum, the vital prognosis is due to the multiplication of schizogony in the capillaries of the body in a table hyperthermia.

ملخص

العنوان: حمى المستنقعات: لا تقهرو متبادلة

المؤلف: محمد عصام موقفي

الكلمات الرئيسية: الملاريا، قطرة سميكة، مكافحة ناقلات الأمراض، الوقاية الكيميائية

تعتبر الملاريا حمى تستهدف الكريات الحمراء، وهو مرض طفيلي يسببه طفيل من جنس متصورة منجلية.

وتنتشر أساسا في المناطق الاستوائية والمدارية. وحسب المنظمة العالمية للصحة تسجل سنويا ما بين 270 و 480 مليون حالة سريرية وبين 1.5 و 2.7 مليون حالة وفاة. وتقتل الملاريا خمسة أطفال من عشرين طفلا تحت خمس سنوات، لدى ينبغي النظر في تشخيص الملاريا في جميع حالات اليرقان الحموية عند الوافدين من المناطق الموبوءة.

يعتمد التشخيص الإيجابي باختلاف الملاريا من الحالات غير معقدة وصولا للملاريا الدماغية على وجود الطفيليات في الدم، في أي مرحلة من مراحل الحمى. ويتم تجسيده عن طريق مسحة الدم والقطرة السميكة ويتم اعتماد أساليب جديدة مثل الكشف عن مستضدات الملاريا، اختبار الملاريا و الكشف عن الأحماض النووية عن طريق تقنية التضخيم الجيني.

تبقى الوقاية أفضل أداة لمحاربة الملاريا وتعتمد على عنصرين: الوقاية الكيميائية المرتبطة بالمنطقة الجغرافية، الموسم والفرد، و مكافحة ناقلات الأمراض التي تتكون من عدة خطوات كالرش الثمالي داخل المباني، الناموسيات المعالجة بمبيدات الحشرات، المواد الطاردة، الملابس المشربة بالمبيدات الحشرية، مراقبة مواقع التكاثر وتقنية الحشرات العقيمة.

في علاج الملاريا، يمكن أن يتحقق الشفاء دون آثار، ومع ذلك، يعتبر التكهّن على المحك من خلال غزو المتصورة المنجلية، وذلك لانتشار تكاثر انشطاري في الشعيرات الدموية في الجسم محققا فرط الحرارة.



Références

- [1] Bruce-Chwatt L.J. Epidemiology of malaria. IN “Essential malarialogy”. Second Edition: William Heinemann Medical Books, London. 1985.
- [2] OMS Grands lignes du plan d’action de l’OMS pour la lutte contre le paludisme. 1993 - 2000. Conférence ministérielle sur le paludisme. Amsterdam. 27 octobre 1992.
- [3] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/2.html>
- [4] http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_summary_and_keypoint_fr.pdf
- [5] « Early origin and recent expansion of Plasmodium falciparum ». Par Joy D, Feng X, Mu J, et al. dans Science, vol. 300, issue 5617, p. 318-21, 2003
- [6] <http://www.pnas.org/cgi/content/full/95/14/8124> « The evolution of primate malaria parasites based on the gene encoding cytochrome b from the linear mitochondrial genome ». Par A. Escalante, D. Freeland, W. Collins et A. Lal, dans Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 95, issue 14, p. 8124-9, 1998.
- [7] « Origin of the human malaria parasite Plasmodium falciparum in gorillas » » Consulté le 2013-03-29. Par Weimin Liu, Yingying Li, Learn GH et al., Nature, 2010 ; 467 :p. 420–425.
- [8] Naissance des divinités, Naissance de l’agriculture Jacques Cauvin, 1997, rééd. CNRS, 2010.
- [9] <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhad/vol5/art07/corps.htm>

- [10] « History of human parasitology » par F. Cox, dans Clin Microbiol Rev, vol. 15,no 4, p. 595-612, 2001.
- [11] «Toutânkhamon aurait succombé au paludisme et à une maladie des os » - article dans Le Monde du 17 février 2010
- [12] Ancestry and pathology in King Tutankhamun's family. . Article dans JAMA, février 2010, 17;303(7):638-47.
- [13] Paul U. Unschuld, Medicine in China : A History of Ideas (Comparative Studies of Health Systems and Medical Care), University of California Press, 2010-04-16, 2e éd., Revised edition, 464 p.(ISBN 0520266137 et 978-0520266131)
- [14] The History of Malaria, an Ancient Disease . Dans le site de Center for Disease Control and Prevention.
- [15] R. Sallares, A. Bouwman, C. Anderung, « The Spread of Malaria to Southern Europe in Antiquity : New Approaches to Old Problems », Medical History, vol. 48, no 3, 1 juillet 2004, p. 311–28
- [16] « The quest for quinine : those who won the battles and those who won the war ». Par T. Kaufman et E. Rúveda, dans Angew Chem Int Ed Engl, vol. 44, no 6, p. 854-885, 2005.
- [17] E. Yalcindag et al, « Multiple independent introductions of Plasmodium falciparum in South America », Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 109, no 2,,**2012 janvier 10** p. 511-516

- [18] Pascale Gueirard, Joana Tavares, Sabine Thiberge, Florence Bernex, Tomoko Ishino, Genevieve Milon, Blandine Franke-Fayard, Chris J. Janse, Robert Ménard & Rogerio Amino ; Development of the malaria parasite in the skin of the mammalian host, PNAS, 4 octobre 2010
- [19] Antoine Berry, Service de Parasitologie-Mycologie CHU Toulouse ; Plasmodium knowlesi La 5 ème espèce de Plasmodium humain, janvier 2011
- [20] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html>
- [21] Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library
- [22] Coatney GR, Collins WE, Warren M, Contacos PG. The Primate Malarias. Bethesda: U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1971.
- [23] Coatney GR, Collins WE, Warren M, Contacos PG. The Primate Malarias. Bethesda: U.S. Department of Health, Education and Welfare; 1971.
- [24] institut de médecine tropicale du service de santé des armées Marseille, service de médecine des collectivités, DOMINIQUE Baudon Médecin Chef des services professeur titulaire de la chaire de médecine des collectivités Hopital val de grace

- [25] Harbach R. Review of the internal classification of the genus *Anopheles* (Diptera : Culicidae): the foundation for comparative sytematics and phylogenetic research. Bull Entomol Res 1994;84:331–42.
- [26] Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J, Manguin S, RichardLenoble D, et al. Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris: John Libbey Eurotext; 2004
- [27] <http://www.slate.fr/story/26589/moustique-mortel-aiguille-volante>
- [28] Smallegange RC, Qiu YT, van Loon JJ, Takken W. Synergism between ammonia, lactic acid and carboxylic acids as kairomones in the hostseeking behaviour of the malaria mosquito *Anopheles gambiae sensu stricto* (Diptera: Culicidae). Chem Senses 2005;30:145–52
- [29] Lacroix R, Mukabana WR, Gouagna LC, Koella JC. Malaria infection increases attractiveness of humans to mosquitoes. PLoS Biol 2005;3:298
- [30] F. Pages et al. / Médecine et maladies infectieuses 37 (2007) 153–161
- [31] Chapter 7 The *Anopheles* vector M.W. Service in Bruce-Chwatt's essential malariology editions Edward Arnold London.
- [32] Murillo DC, Astarza VR, Fagardo OP. Biology of *Anopheles* (Kerteszia)vneivai H, D, K, 1913 (diptera: culicidae) on the pacific coast of Colombia III; Light intensity measurements and biting behaviour. Rev SaudevPublica 1988;22:102–12.
- [33] http://www.ars.corse.sante.fr/fileadmin/CORSE/documentations/CHIK_ET_DENGUE/cycle_vie_moustique.jpg

- [34] Talman A, Domarle O, McKenzie F, Arieu F, Robert V, «Gametocytogenesis: the puberty of Plasmodium falciparum », dans Malar J, vol. 3, p. 24.
- [35] Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs; Trans. du paludisme (pages 7 et 8)-OMS 2003
- [36] http://www.memoireonline.com/11/11/4966/m_Dynamique-de-la-faune-culicidienne-sur-le-campus-de-luniversite-de-Yaounde-I-Cameroun7.html
- [37] Gentillini M. Médecine Tropicale. 4ème Edition: Flammarion, Paris; 1986
- [38] M.C. Baudon (Chef des services, professeur titulaire de la chaire de médecine des collectivités) (2001), Institut de médecine tropicale du service de santé des armées Marseille Les paludismes
- [39] O. Silvie et al. (2003) MEDECINE/SCIENCES 19 : 169-71, Ed. EDK
- [40] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/5.html>
- [41] http://naturendanger.blogspot.com/2011/01/la-deforestation-en-amazone_02.html
- [42] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/4.html>
- [43] Edisan - ADIMI - CD Conseil Mis à jour par collectif d'auteurs Edisan - ADIMI - CD Conseil le 26/11/2010
- [44] World Health Organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94(suppl 1):1 – 90

- [45] Laboratoire régional de diagnostic épidémiologique et d'hygiène du milieu direction régionale de la sante hôpital El-Ghassani Fès, Maroc. Le paludisme importe' dans le Centre Nord du Maroc entre
- [46] Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J, Manguin S, Richard-Lenoble D, et al. Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris: John Libbey Eurotext; 2004.
- [47] Jean Mouchet, P. Carnevale, M. Coosemans, J. Julvez, S. Manguin, D. Richard-Lenoble, J. Sircoulon BIODIVERSITE DU PALUDISME DANS LE MONDE, Edition John Libbey EUROTTEXT
- [48] 48MacDonald G. The epidemiology and control of malaria. London: Oxford University Press; 1957 (33 pages).1997 à 2007
- [49] [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malaria_LifeCycle\(French_version\).GIF](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Malaria_LifeCycle(French_version).GIF)
- [50] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/6.html>
- [51] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/7.html>
- [52] http://www.formationambulancier.fr/1_cours/130_hygiene_m3/1300_hygiene_20_infection.htm
- [53] http://fr.impact-malaria.com/web/formation_paludisme/algorithmes_cliniques
- [54] http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/7_2.html
- [55] http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07_20/ca07_20.htm

- [56] <http://www.adrenaline112.org/urgences/DUrg/DNeur/GCS.html>
- [57] http://www.novamind.com/connect/nm_documents/show_branch/thelenje/F21412F6-E0C8-4BBB-8DF2-2B71CB4F5205/1718890987
- [58] Gachot B. et al. Paludisme grave. Rev Prat 2001 ; 51: 638-43.
- [59] http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/7_3.html
- [60] Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Purpan, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France
- [61] Service de parasitologie-mycologie, hôpital de Rangueil, 1, avenue du Pr-Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France
- [62] Cuzin L, Delpierre C. Épidémiologie des maladies infectieuses. Encyc Med Chir - Maladies Infectieuses, 2005 ; 2 : 157-62.
- [63] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/8.html>
- [64] Moody, A., Rapid diagnostic tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev, 2002. 15(1): p. 66-78.
- [65] Payne, D., Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level. Bull World
- [66] Maguire, J.D., et al., Production and validation of durable, high quality standardized malaria microscopy slides for teaching, testing and quality assurance during an era of declining diagnostic proficiency. Malar J, 2006. 5: p. 92.

- [67] Kawamoto, F., et al., How prevalent are Plasmodium ovale and P. malariae in East Asia? Parasitol Today, 1999. 15(10): p. 422-6.
- [68] Vasallo Matilla, F., et al., Atypical P. vivax and P. ovale morphology in two imported cases of malaria in Spain. Parasitologia, 1997. 39(1): p. 33-5.
- [69] http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/8_2.html
- [70] Shiff, C.J., Z. Premji, and J.N. Minjas, The rapid manual ParaSight-F test. A new diagnostic tool for Plasmodium falciparum infection. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1993. 87(6): p. 646-8.
- [71] Murray, C.K., et al., Rapid diagnostic testing for malaria. Trop Med Int Health, 2003. 8(10): p. 876-83.
- [72] Wongsrichanalai, C., Rapid diagnostic techniques for malaria control. Trends Parasitol, 2001. 17(7): p. 307-9.
- [73] Parra, M.E., C.B. Evans, and D.W. Taylor, Identification of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 in the plasma of humans with malaria. J Clin Microbiol, 1991. 29(8): p. 1629-34.
- [74] Makler, M., R. Piper, and W. Milhous, Lactate Dehydrogenase and the diagnosis of malaria. Parasitol Today, 1998. 14(9): p. 376-7.

- [75] Forney, J.R., et al., Devices for rapid diagnosis of Malaria: evaluation of prototype assays that detect Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 and a plasmodium vivax specific antigen. J Clin Microbiol, 2003. 41(6): p. 2358-66.
- [76] Bell, D., C. Wongsrichanalai, and J.W. Barnwell, Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? Nat Rev Microbiol, 2006. 4(9): p. 682-95.
- [77] Baker, J., et al., Genetic diversity of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 (PfHRP2) and its effect on the performance of PfHRP2-based rapid diagnostic tests. J Infect Dis, 2005. 192(5): p. 870-7.
- [78] Iqbal, J., A. Sher, and A. Rab, Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2-based immunocapture diagnostic assay for malaria: cross-reactivity with rheumatoid factors. J Clin Microbiol, 2000. 38(3): p. 1184-6.
- [79] http://www.memoireonline.com/02/12/5342/m_tude-comparative-dun-Test-de-Diagnostic-Rapide-du-paludisme-TDR-avec-la-Goutte-Epaisse-GE-a3.html
- [80] Lecamus JL, Raphenon G. Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy using QBC capillary tubes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992 ; 86 : 460.
- [81] Adeoye G O, Nga I C. Comparison of Quantitative Buffy Coat technique(QBC) with Giemsa-stained thick film (GTF) for diagnosis of malaria.Parasitol Int 2007 ; 56 : 308-312.

- [82] http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/8_3.html
- [83] Hänscheid T, Grobusch MP. How useful is PCR in the diagnosis of malaria? Trends in Parasitology 2002 ; 18 : 395-8.
- [84] De Monbrison F, Angei C, Staal A, Kaiser K and Picot S. Simultaneous identification of the four human Plasmodium species and quantification of Plasmodium DNA load in human blood by real-time polymerase chain reaction. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003 ; 97 : 387-90.
- [85] Kimura M, Kaneko O, Liu Q et al. Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene. Parasitol Int 1997 ; 46 : 91-5
- [86] Ciceron L, Jaureguiberry G, Gay F, Danis M. Development of a Plasmodium PCR for monitoring efficacy of antimalarial treatment. J Clin Microbiol 1999; 37 : 35-8
- [87] De Monbrison F, Raynaud D, Latour-Fondanaiche C et al. Détection des marqueurs moléculaires de la rés Candolfi E. Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. Transfus
- [88] Candolfi E. Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. Transfus Clin Biol 2005 ; 12 : 107-13.
- [89] http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/8_3.html
- [90] Migliani R, Pagès F, Josse R, Michel R, Pascal B, Baudon D. Épidémies de paludisme sur les théâtres d'opérations extérieures. Causes et déduction pour la prévention. Médecine et armées. 2004; 32(4):293-9.

- [91] Porter W. Imported Malaria and Conflict: 50 Years of experience in the US Military. *Milit Med*.2006;171(10):925-8
- [92] Olivier Romand¹, Vincent Pommier de Santi¹, Alain Todesco¹, Frédéric Pages¹, Rachel Haus-Cheymol², Catherine Verret², Franck Berger², Antoine Mayet², Benjamin Queyriaux¹, Rémy Michel¹, Gaétan Texier¹, Xavier Deparis², André Spiegel², Bruno Massit³, René Migliani¹, Jean-Paul Boutin¹.2008 ;209 :p 207
- [93] Olivier Romand¹, Vincent Pommier de Santi¹, Alain Todesco¹, Frédéric Pages¹, Rachel Haus-Cheymol², Catherine Verret², Franck Berger², Antoine Mayet², Benjamin Queyriaux¹, Rémy Michel¹, Gaétan Texier¹, Xavier Deparis², André Spiegel², Bruno Massit³, René Migliani¹, Jean-Paul Boutin¹.2008 ;209 : p 208
- [94] Legros F, Vaugier I, El'Minouni B, Arnaud A, Danis M. Paludisme d'importation en France métropolitaine: Données épidémiologiques 2001-2004. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006;32:235-6.
- [95] Grobush M, Hänscheid T, Zoller T, Jelinek T, Burchard G. Rapid immunochromatographic malarial antigen detection unreliable for detecting *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*. *Eur J Clin Infect Dis*. 2002 Nov; 21(11):818-20.
- [96] Bigaillon C, Fontan E, Cavallo J, Hernandez E, Spiegel A. Ineffectiveness of the Binax NOW malaria test for diagnosis of *Plasmodium ovale* malaria. *J Clin Epidemiol*. 2005 Feb; 43(2):1011

- [97] Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahé P, Romand O, Todesco A, et al. Chemoprophylaxis compliance in a French battalion after returning from malaria endemic area. J Travel Med 2008; in press
- [98] http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde
- [99] Paludisme Actualités 2013, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 02/10/2013
- [100] http://en.wikipedia.org/wiki/File:Artemisia_annua.jpeg
- [101] http://fr.wikipedia.org/wiki/Armoise_annuelle
- [102] Collectif. conférence de consensus. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à P.falciparum. Recommandations du jury. Texte long. Med mal infect 2008;38 :68-117
- [103] Collectif. conférence de consensus. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à P.falciparum. Recommandations du jury. Texte long. Med mal infect 2008;38 :68-117
- [104] http://www.who.int/malaria/areas/vector_control/complementary_methods/fr/index.html
- [105] http://apporteurdaffaire.blogspot.com/p/blog-page_27.html
- [106] http://www.who.int/malaria/areas/vector_control/core_methods/fr/index.html
- [107] <http://abdel-aziz-hali.blogspot.com/2011/08/lutte-contre-la-proliferation-des.html>

- [108] http://www.who.int/malaria/areas/vector_control/complementary_methods/fr/index.html
- [109] <http://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/paludisme/actualites/une-etude-conclut-que-la-lutte-anti-larvaire-reduit-la-prevalence-du-palu.html>
- [110] Bulletin de veille sanitaire — N° 9 / février 2011
- [111] Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA et al. An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. JAMA 2005; 293 (6): 678.
- [112] Soto J, Medina F, Dember N et al. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniosis in colombian soldiers. Clin Inf Dis 1995; 21: 599-602.
- [113] Deparis X, Frere B, Lamizana M et al. Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with DEET topical repellents for protection of French military troops in Côte d'Ivoire. J Med Entomol 2004; 41 (5): 914-237.
- [114] Taplin D, Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. Arch Dermatol 1990; 126: 213-21
- [115] Judge MR, Kobza-Black A. Crusted scabies in pregnancy. Br J Dermatol 1995; 132: 116-9.
- [116] http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

- [117] Costantini C, Badolo A, IlboudoSanogo E. Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535, and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 644-52
- [118] 26.Mc Gready R, Hamilton KA, Simpson JA et al. Safety of the insect repellent DEET in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 285-9.
- [119] 27.<http://www.cdc.gov/travel/bugs.htm>
- [120] Lamberg SI, Mulrennan JA. Bullous reaction to DEET. *Arch Dermatol* 1969; 100: 582-86.
- [121] Reuveni HR, Yagupsky P. DEET-containing insect repellent, adverse effects in worldwide use. *Arch Dermatol* 1982; 118: 582-3
- [122] Montemarano AD, Gupta RK, Burge JR et al. Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *Lancet* 1997; 349: 1670-1
- [123] Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002;347 (1): 13-18
- [124] Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *Jamc* 2003; 169 (3): 209-12.
- [125] <http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla>
- [126] Young D. Safety and efficacy of DEET and permethrin in the prevention of arthropod attack. *Military Med* 1998; 163 (5): 324-30

- [127] <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/10.html>
- [128] BEH (bulletin épidémiologique hebdomadaire) n° 25-26,24 juin 2008 : recommandations sanitaires pour le voyageur 2008
- [129] Extrait du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 21/22/2010
- [130] http://www.who.int/vaccine_research/development/WHO_malaria_vaccine_q_and_a_Fr.pdf

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بألجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بأوانزع من ضميري وشر في أأعالصحة مررضي هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بأكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أأقوم بأواجبي بأخو مرضاي بأدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بأكل أأحزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بأطرق يضر بأحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بأكل هذا أتعهد عن كامل أأختيار ومقسما بأشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 254

سنة: 2013

حمى المستنقعات:

لا تقهر ومتبادلة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد عصام موقفي

المزاد في: 16 أبريل 1988 بمراكش

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الملاريا - قطرة سميكة - مكافحة ناقلات الأمراض -
الوقاية الكيميائية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: محمد زكرياء بشرة

أستاذ في الطب النفسي

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: نزهة السعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: حكيمه قباج

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة