

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 56

ACCES PALUSTRE A PLASMODIUM OVALE AVEC  
RUPTURE DE LA RATE ET ECHAPPEMENT THERAPEUTIQUE  
(A PROPOS D'UN CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Chaimae STITOU  
Née le 12 Mai 1991 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : *Plasmodium ovale* – Primaquine – Rupture splénique –  
Chimioprophylaxie.

JURY

Mr. I. LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Mr. B. E. LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie et Mycologie

Mr. M. BOUCHRIK

Professeur de Parasitologie et Mycologie

Mme. H. KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**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 étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET**  
**PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

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

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
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. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **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. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

## Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
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  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
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 \*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **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. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZA OUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### 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. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
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. ZAHRA OUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 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

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 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



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

## **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
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. 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 \*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
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  
Pédiatrie  
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

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

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

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\*Enseignants Militaires**



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*



# *DEDICACES*



*A Allah*  
*Tout puissant*  
*Qui m'a inspiré*  
*Qui m'a guidé dans le bon chemin*  
*A qui je dois ce que je suis devenue*  
*Louanges à Lui Seul*  
*Pour Sa Clémence et Sa Miséricorde*



*A mon très cher papa Mohamed Stitou*

*Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement  
que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi  
et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières  
et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez  
de m'offrir...*

*A ma très chère mère, Khadija Boukhar*

*Vous avez toujours été à mes côtés, votre amour et votre confiance en moi m'ont  
poussé vers l'avant et j'espère être  
à la hauteur de vos espérances.*

*Que dieu vous protège, vous préserve du mal et vous comble  
de bonheur et santé.*

*Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.*



*A mes chères sœurs Sara, Hajar et leurs maris, Rachid & Reda*

*Pour l'affection qui nous lie,  
pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien,  
votre compréhension et vos encouragements.*

*Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie.  
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont  
vous serez fier.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les  
plus sincères et les plus affectueux,*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*Je vous adore ....*

*A mon cher frère Mouad*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te  
porte et de l'attachement qui nous unit.*

*Je te souhaite tous le bonheur, la santé et la prospérité.*



*A ma chère grande mère Hajja Aicha boukfizar*

*Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler  
dans tes prières.*

*Que DIEU Tout Puissant te réserve santé et longue vie  
pour te combler à mon tour Inchallah.*

*A mes oncles et tantes,*

*A mes cousins et cousines,*

*A tous les membres de ma famille*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie  
ce travail.*

*Que Dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.*



*A mes très chères amies*

*Asmae, Khaoula, Sara, Safae, Randa, Hala.*

*En témoignage de notre belle amitié, de ma profonde et sincère affection pour vous, pour tous les souvenirs qui nous lient, toutes nos joies et nos douleurs, tous les moments qu'on a partagé, je vous dédie ce travail.*

*Que notre amitié soit sans fin. Que Dieu vous comble de bonheur, de santé et de succès.*

*A tous mes amis (es) et collègues.*

*A tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail, avec tous mes remerciements.*

*A la mémoire de mes tantes Karima Boukhar*

*et Asma Taibi*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présentes.*

*Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.*

*A tous ceux que j'ai oublié de mentionner mais qui sont toujours présents dans mon esprit*

*..... MERCI*



# *REMERCIEMENTS*



*A Notre Maître et Président de thèse*  
*Monsieur le Professeur Lahlou Amine Idriss*  
*Professeur de Microbiologie et Chef de Service du Laboratoire*  
*de Virologie de l'HMIMV-RABAT*

*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.*

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



*A Notre Maître et Rapporteur de thèse*  
*Monsieur le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI*  
*Professeur de Parasitologie*  
*Chef de Service de Parasitologie et Mycologie Médicale*  
*et Directeur du Diplôme de Biologie Médicale*  
*HMIMV-RABAT*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité*  
*avec lesquelles vous avez bien voulu encadrer ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé*  
*auprès de vous le conseil et le guide.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et*  
*professionnelles ont suscité en nous*  
*une grande admiration et un profond respect.*

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



*A Notre Maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur Moncef RABHI*

*Professeur de Médecine Interne*

*Centre de Virologie et Maladies Infectieuses et Tropicales, HMIM V, Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi cet  
honorabile jury.*

*Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie  
qui reste exemplaire.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande  
estime.*



*A notre Maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Mourad BOUCHRIK*  
*Professeur de Parasitologie*  
*Service de Parasitologie, HMIM V, Rabat*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.*  
*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères*  
*remerciements et notre profond respect.*



*A Notre Maître et juge de thèse*  
*Madame le Professeur Hakïma KABBAJ*  
*Professeur de Microbiologie*  
*Laboratoire de Virologie, HSR, Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi cet  
honorabile jury.*

*Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie  
qui reste exemplaire.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande  
estime.*





*LISTE  
DES ILLUSTRATIONS*

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Schéma du cycle parasitaire du <i>Plasmodium</i> .....	8
<b>Figure 2</b> : Carte de répartition géographique du paludisme dans le monde (OMS) .....	11
<b>Figure 3</b> : Examen de frottis mince de <i>P.falciparum</i> [PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE] .....	13
<b>Figure 4</b> : Examen de frottis mince de <i>P.vivax</i> ; Trophozoïtes âgés et schizonte [PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE] .....	14
<b>Figure 5</b> : Examen de frottis mince de <i>P. ovale</i> [PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE] .....	15
<b>Figure 6</b> : Examen de frottis mince de <i>P. malariae</i> [PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE] .....	16
<b>Figure 7</b> : Morphologie de l'adulte Figure 8 : Anophèles albimanus au cours d'un repas sanguin.....	17
<b>Figure 9</b> : Schizontes immatures de <i>Plasmodium ovale</i> en Giemsa en frottis... ..	27
<b>Figure 10</b> : CTScan abdominale; Splénomégalie et hématome péricapsulaire ..	27
<b>Figure 11</b> : Modèle chirurgical; Sphère agrandie avec rupture de capsule splénique. ....	28
<b>Figure 12</b> : Algorithme de prise en charge diagnostique du paludisme. [Collectif, Med Mal Infect. 2008; 38: 68-117] .....	40

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Caractéristiques des principales espèces de <i>Plasmodium</i> infectant l'homme .....	12
<b>Tableau II :</b> Sensibilité relative des tests de diagnostic rapide en fonction de la nature de l'antigène détecté <sup>[14-15]</sup> .....	34
<b>Tableau III:</b> Fréquence de la chimiorésistance aux antipaludiques majeur par pays et par région en 2005 .....	80
<b>Tableau IV:</b> Mutations vers la résistance aux antipaludiques identifiées chez <i>P. falciparum</i> .....	80
<b>Tableau V:</b> Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance « Adultes » [Collectif, Med Mal Infect. 2008; 38: 68-117] .....	82
<b>Tableau VI:</b> Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance « Enfants » [Collectif, Med Mal Infect. 2008; 38: 68-117] .....	82



*SOMMAIRE*

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. GENERALITES SUR LA PALUDISME</b> .....	4
II.1 Définition.....	5
II.2 Epidémiologie.....	5
II.2.1 Cycle de développement et transmission .....	5
II.2.2 Répartition et facteurs conditionnant la distribution dans le monde .....	9
II.2.3 Agents pathogènes .....	11
II.2.4 Vecteurs .....	16
II.3 Aspects cliniques .....	18
II.3.1- Accès palustre simple de l'adulte .....	18
II 3.1.1- Incubation .....	18
II 3.1.2 - Invasion.....	18
II 3.2- Accès palustre simple à fièvre périodique.....	18
II 3.3- Accès grave :.....	19
II 3.3.1 - Phase d'état .....	19
II 3.3.2 - Évolution.....	20
II.3.4 - Formes cliniques particulières .....	20
II.3.4.1 - Paludisme chez l'enfant .....	20
II.3.4.2- Paludisme chez la femme enceinte .....	21

II.3.4.3 - Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation .	21
II.3.4.4 - Paludisme viscéral évolutif.....	22
II.3.4.5 - Splénomégalie palustre hyper-réactive .....	22
<b>III. OBSERVATION.....</b>	<b>24</b>
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>29</b>
IV.1 Moyens de diagnostic du paludisme .....	31
IV.1.1 La biologie non spécifique .....	31
IV.1.2 Les techniques microscopiques .....	32
IV.1.2.1 Le frottis sanguin .....	32
IV.1.2.2 La goutte épaisse.....	32
IV.1.2.3 Le QBC ® Malaria TesT.....	32
IV.1.3 Nouvelles techniques .....	33
IV.1.3.1 Les tests de diagnostic rapide (TDR).....	33
IV.1.3.2 La PCR .....	35
IV.1.3.3 La technologie LAMP.....	37
IV.1.4 Stratégie diagnostique .....	39
IV.2 Actualités thérapeutiques du paludisme.....	41
IV.2.1 Classification des antipaludiques.....	41
IV.2.2 Schizonticide érythrocytaires .....	42
IV.2.2.1. Les antipaludiques naturels .....	43
IV.2.2.1.1 Alcaloïdes de quinquina .....	43

IV.2.2.1.2 Dérivés Du Qinghao (Armoise).....	47
IV.2.2.2 Les antipaludiques de synthèse.....	50
IV.2.2.2.1 Les amino-4-quinoléines .....	50
IV.2.2.2.1.1 Chloroquine : .....	50
IV.2.2.2.1.2 Amodiaquine.....	54
IV.2.2.2.2 Les amino-alcools .....	56
IV.2.2.2.2.1 Méfloquine .....	56
IV.2.2.2.2.2 Halofantrine .....	58
IV.2.2.2.2.3 Luméfantrine.....	61
IV.2.2.2.3 Les antifoliniques .....	61
IV.2.2.2.3.1 Cycloguanil, proguanil .....	61
IV.2.2.2.3.2 Pyriméthamine : .....	63
IV.2.2.2.4 Antifolique .....	65
IV.2.2.2.4.1 Sulfadoxine .....	65
IV.2.2.2.5 Doxycycline .....	66
IV.2.3 Les gamétocytocides ou gaméticides.....	68
IV.2.3.1 Primaquine .....	68
IV.2.3.2Tafénoquine .....	70
IV.2.3.3. Atovaquone .....	71
IV.2.4 Les stratégies thérapeutiques .....	72
IV.2.5 Traitement prophylactique .....	73

IV.3 Résistances au traitement.....	75
IV.3.1 Physiopathologie des résistances dans le paludisme .....	75
IV.3.1.1 Perte du mécanisme d'accumulation d'un lysosomotrope, la chloroquine.....	76
IV.3.1.2 Modification de la cible d'un antimétabolite : antifolates et atovaquone.....	78
IV.3.2 Répartition des résistances .....	79
IV.3.3 Évolution prévisible des chimiorésistances .....	81
<b>CONCLUSION</b> .....	84
<b>RESUME</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	



*I. INTRODUCTION*

Le paludisme ou malaria est une parasitose due à des protozoaires hématozoaires du genre *Plasmodium*, identifiée par Alphonse Laveran en 1880 (prix Nobel 1907), transmise par des moustiques femelles du genre *Anophèles*.

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique dans le monde, Il touche presque 100 pays.

L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée avec 90% des cas. On estime à plus de 2 milliards le nombre d'individus exposés au paludisme dans le monde et à plus de 9 milliards d'euros la perte annuelle de PIB due au paludisme en Afrique subsaharienne, région la plus touchée.

*P. falciparum* est l'espèce plasmodiale responsable de la plus grande partie de la létalité attribuable au paludisme et serait directement responsable de près d'un million de décès par an sur environ 500 millions de cas, principalement des enfants âgés de moins de 5 ans.

*P. falciparum* est responsable de la plus grande part de la morbidité et de la quasi-totalité de la mortalité attribuées aux paludismes, essentiellement chez les enfants de moins de 5 ans.

Entre 2000 et 2013, grâce à l'utilisation de plus en plus massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide, de pulvérisation intra domiciliaire d'insecticide, de tests de diagnostic rapide (TDR) et de traitements par bithérapie antipaludique comportant un dérivé de l'artémisinine (ACT ; Youyou Tu, prix Nobel de médecine 2015), le nombre d'accès palustres notifiés à l'OMS est globalement en nette diminution dans le monde. Ainsi, selon les estimations de l'OMS, l'incidence du paludisme et la mortalité associée ont respectivement diminué de 30 % et de 47 % au niveau mondial entre 2000 et 2013<sup>[1-3]</sup>.

En 2014, 16 autres pays rapportaient un bilan négatif de l'incidence annuelle du paludisme et 33 autres en 2015 rapportaient moins de 1 000 cas annuels. Au total, 57 pays ont réussi à réduire d'au moins 75 % les nouveaux cas de paludisme.

Le calendrier pour 2016-2030 est aligné sur le Programme de développement durable à l'horizon 2030, qui est le nouveau cadre de développement mondial approuvé par l'ensemble des états membres des Nations Unies.

Au cours des dernières années, la prévention individuelle est devenue difficile en raison de l'augmentation des résistances du parasite vis-à-vis des traitements préventifs. Aucun vaccin avec une efficacité acceptable pour lutter contre l'infection n'est actuellement disponible.



*II. GENERALITES  
SUR LA PALUDISME*

## **II.1 Définition**

Le paludisme (palus = marais) ou malaria (= mauvais air) est une érythrocytopathie due à un hématozoaire, du genre *Plasmodium*, transmis par un moustique, l'anophèle femelle. Les cinq espèces plasmodiales parasites de l'homme sont : *Plasmodium falciparum*; *Plasmodium malariae*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*.

Un cas de paludisme est tout sujet présentant une fièvre lors de la consultation ou une histoire de fièvre endéans 48 heures ( $T^{\circ} \geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ).

Selon le dictionnaire médical pour les régions tropicales, le paludisme est un malaise général accompagné de fièvre apparaissant pendant les quelques jours qui précèdent les accès paludéens aigus chez un sujet non prémuni.

Toutes ces différentes définitions nous amènent à faire une différence entre le paludisme simple et grave.

En effet, le paludisme simple est une maladie généralement caractérisée par une fièvre dépourvue de signes généraux de danger tels que les convulsions, la léthargie ou l'inconscience, le refus de têter ou de boire, les vomissements incoercibles, tandis que le paludisme grave est tout cas de fièvre avec un ou plusieurs signes de danger ou de complication (PNLP, 2004)<sup>[4]</sup>.

## **II.2 Epidémiologie**

### **II.2.1 Cycle de développement et transmission**

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

Cycle chez l'homme : Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle (moins d'une centaine) lors de son repas sanguin restent moins d'une trentaine de minutes dans la peau, la lymphe et le sang avant de gagner les hépatocytes. Une fois qu'il a pénétré dans un hépatocyte, le parasite toujours mononucléé prend le nom de trophozoïte. Lors de la schizogonie, le noyau du parasite amplifie son ADN et se divise de façon binaire, alors que son cytoplasme ne se divise pas. Ils évoluent ainsi en schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes uninucléés (dits de première génération) dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Schizogonie érythrocytaire très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte, sa maturation en trophozoïte puis en schizonte mature prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 4 à 32 nouveaux mérozoïtes (en fonction de l'espèce, du clone et du globule rouge infecté). Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication.(figure 1)

Cette partie du cycle correspond à la phase clinique ; la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile : c'est l'accès palustre.<sup>[5-6]</sup>

Cycle chez l'anophèle femelle : 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'excédant 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. 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 *An. gambiae*.

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 j pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30 °C et 20 °C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae* (figure1).

Transmission : Le mode de transmission le plus fréquent est la piqûre d'un moustique : l'anophèle femelle.

La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé. En pratique, ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie de la maladie <sup>[1, 5]</sup>

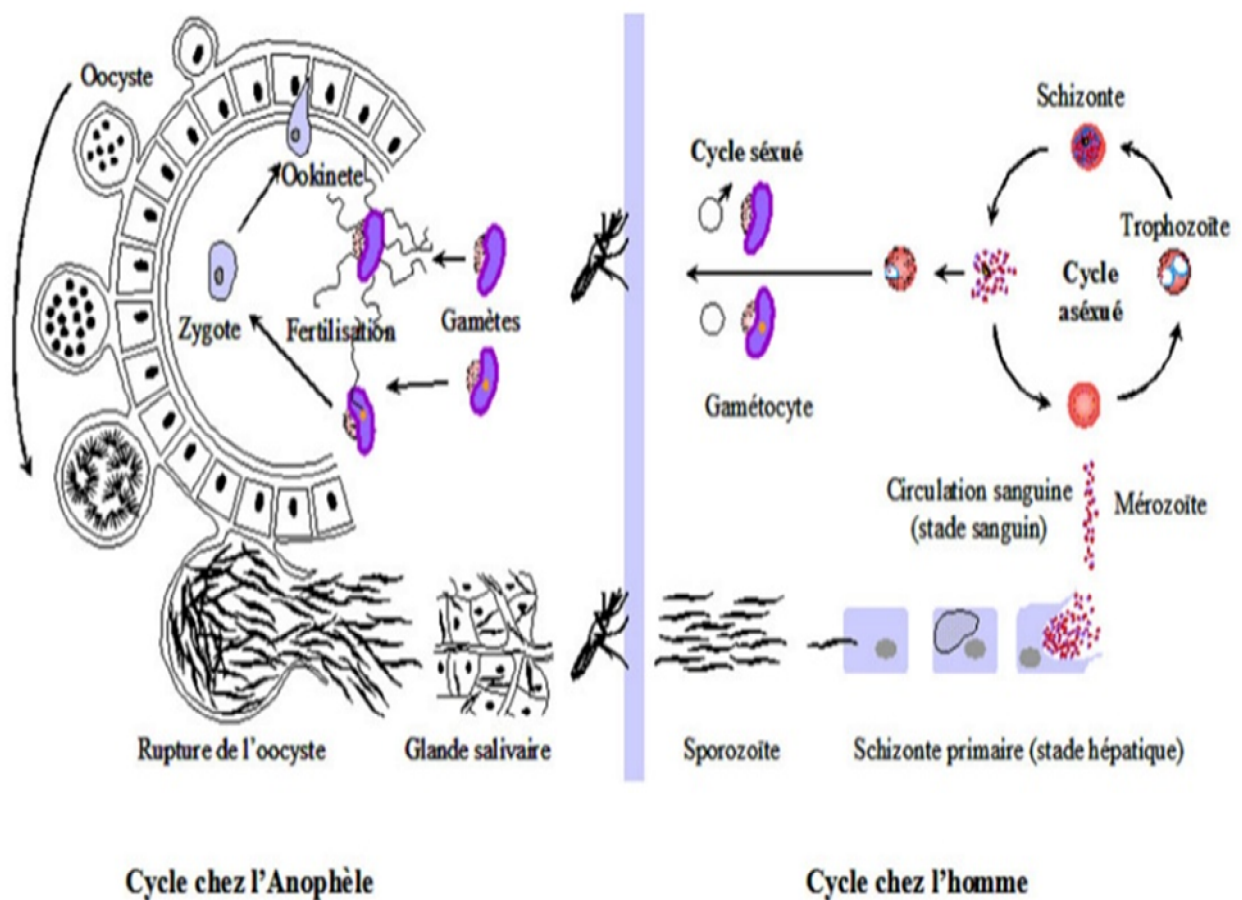


Figure 1 : Schéma du cycle parasitaire du *Plasmodium*

## **II.2.2 Répartition et facteurs conditionnant la distribution dans le monde :**

La répartition du paludisme dans le monde dépend en partie des caractéristiques intrinsèques du vecteur (compétence vectorielle) et de sa capacité vectorielle.

La compétence vectorielle se définit par l'aptitude intrinsèque d'une espèce d'anophèle à assurer le développement complet du parasite (du stade oocinète dans l'estomac moyen au stade oocyste dans l'épithélium et éventuellement jusqu'au stade de sporozoïte infectant dans les glandes salivaires). L'incapacité de *Plasmodium* de se développer chez certaines espèces de moustiques peut être causée par l'absence chez celles-ci de facteurs métaboliques indispensables au développement parasitaire, mais elle peut également résulter de la présence de toxines qui inhibent activement la croissance du parasite.

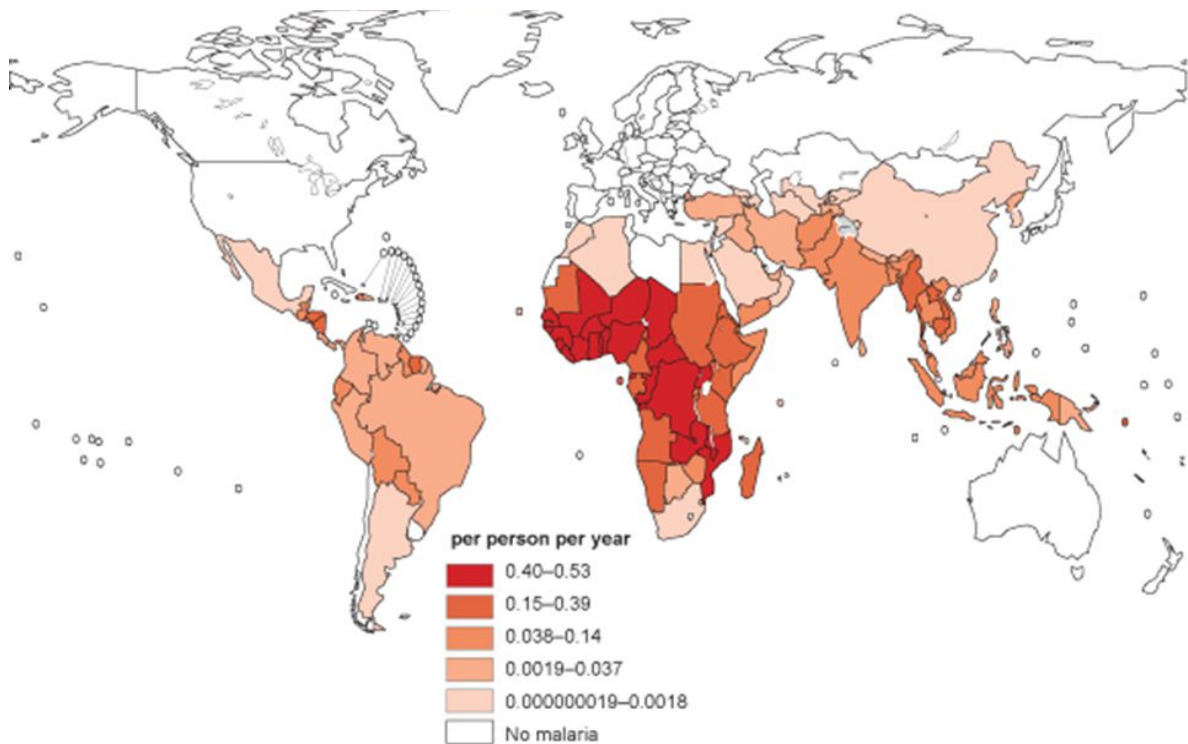
Les mécanismes immunitaires chez le moustique jouent un rôle important dans la compétence vectorielle (en perturbant par exemple la formation ou le développement du parasite)<sup>[1, 5, 6]</sup>.

Il faut tenir compte de modulateurs naturels de la transmission (cours d'eau, retenues et salinité, nature des sols) et des modulations induites par l'homme (déforestation, barrages, irrigation, stabulation de bétail, urbanisation et lutte antivectorielle) qui peuvent changer radicalement les conditions de transmission (jusqu'à l'éradication dans certaines îles tropicales ou la réintroduction sur le mode épidémique après arrêt du contrôle).

## Répartitions géographique dans le monde :

Dans le monde, on distingue des zones non impaludées sans anophèles (Antarctique, Groenland, Islande, Polynésie Centrale & Orientale), des zones non impaludées avec anophèles (Europe et Amérique du Nord) regroupant des zones avec anophèles non-vecteurs et d'autres avec anophèles anciennement vecteurs de souches plasmodiales qui ont disparu au cours des siècles ou qui ont été éradiquées au cours du programme mondial d'éradication du paludisme (1960–1970) .

- Dans les zones de transmission élevée (de l'ordre d'une centaine à quelques centaines de piqûres infectantes par personne, par an), 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.
- Dans les zones où la transmission est habituellement moins importante (de l'ordre d'une à quelques dizaines de piqûres infectantes par personne, par an),  $St$  est compris entre  $0,5$  et  $2,5$ , on parle alors de stabilité moyenne ou intermédiaire.
- Dans les conditions où la transmission est très basse (moins d'une piqûre infectante par personne, 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 »,  $St$  appliqués à un continent ces faciès permettent de découper celui-ci en strates épidémiologiques. <sup>[1][5][6]</sup>



**Figure 2 : carte de répartition géographique du paludisme dans le monde (OMS)<sup>[3]</sup>**

C'est ainsi qu'il a été convenu de diviser l'Afrique au Sud du Sahara en six strates majeures :

Équatoriale, tropicale, sahélienne, subdésertique, australe et montagnarde.

### **II.2.3 Agents pathogènes :**

Les quatre espèces plasmodiales parasites de l'homme sont : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*.

**Tableau I: caractéristiques des principales espèces de *Plasmodium* infectant l'homme**

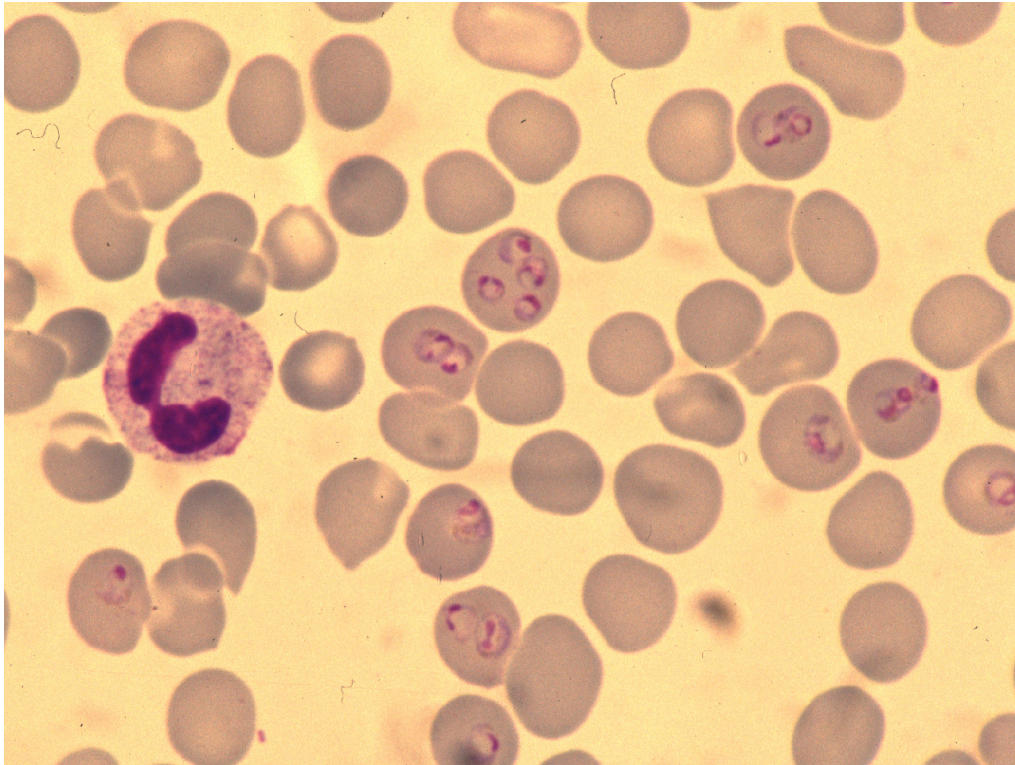
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
<b>Localisation géographique</b>	Zone équatorial/zone subtropicale	Zone subtropicale et tempérée	Afrique intertropicale	Foyer clairsemés
<b>Délai d'incubation</b>	7j	15j	15j	21j
<b>Périodicité de la fièvre</b>	Terce	tierce	tierce	quarte
<b>Complications</b>	Accès pernecieux : fièvre-trouble neurologique-manifestation viscérales-paludisme viscéral évolutif	Non	non	non
<b>Reviviscences tardives</b>	Non (<2mois)	Oui	oui	oui
<b>Chimiorésistance</b>	Fréquente	Foyers	non	non

*Plasmodium falciparum* : C'est l'espèce la plus redoutable, celle qui tue ; c'est aussi la plus largement répandue, mais dans les régions chaudes seulement. En effet, le développement du cycle chez le moustique nécessite une température supérieure à 18°C, d'où l'absence de cet hématozoaire dans les montagnes tropicales et dans les régions tempérées.

Son cycle exoérythrocytaire dure seulement 7 à 15 jours et il n'y a pas de reviviscence schizogonique ; la longévité du parasite ne dépasse habituellement pas deux mois, mais peut atteindre six mois ou même un an. *P. falciparum* parasite toutes les hématies, quelqu'en soit l'âge, de telle sorte que plus de 10% des globules rouges peuvent être parasitées.

La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures (parfois mois) et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux, encéphaliques notamment. Les frottis de sang ont une allure monotone du fait de la présence uniforme de trophozoites annulaires (schizontes rosaces restent dans les capillaires profonds) ; ces trophozoites, graciles, ont un aspect en bague à

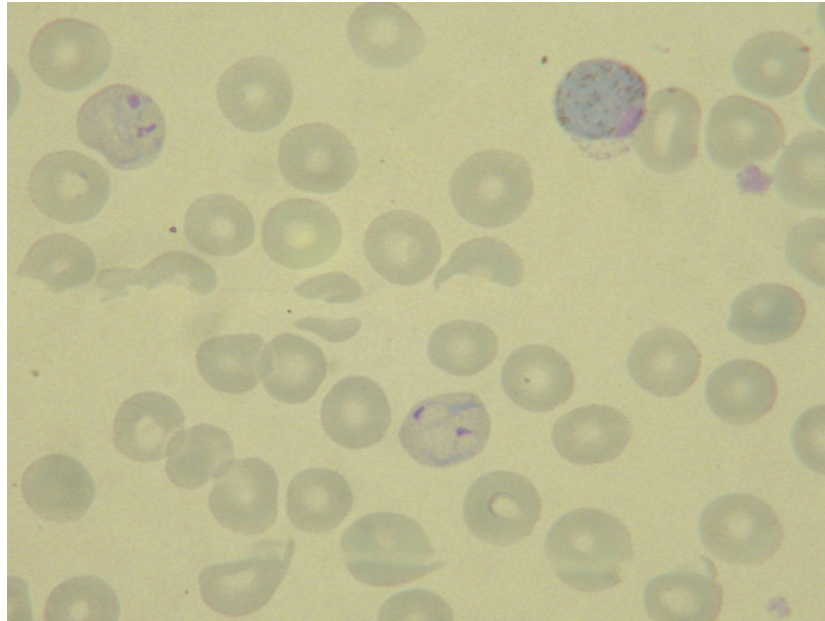
chaton ; le polyparasitisme d'une hématie est fréquent. La forme des gamétocytes, en cigare, en banane ou en faux, a valu son nom à cette espèce plasmodiale.



**Figure 3 : examen de frottis mince de *P.falciparum***  
**[PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE]**

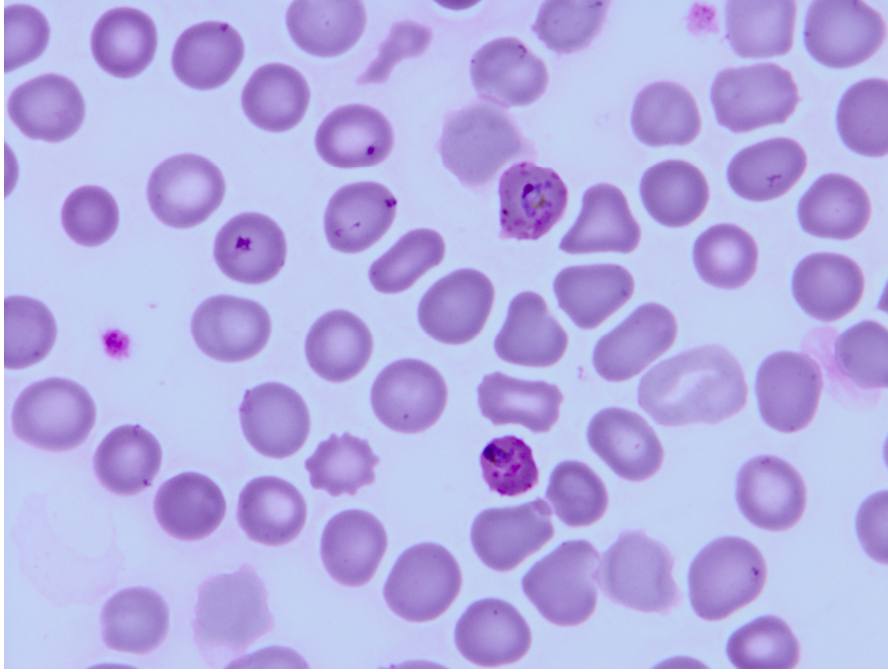
*Plasmodium vivax* : Largement répandue, mais moins intensément que *P. falciparum*. La durée de son cycle exoérythrocytaire primaire varie de 15 jours à 9 mois selon la souche, et des éléments parasitaires subsistent dans le foie pendant plus de deux ans et sont à l'origine des accès de reviviscence schizogonique survenant à distance de l'infestation. *P. vivax* parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes) ; la parasitémie érythrocytaire dure 48 heures, ce qui correspond au rythme de tierce des accès intermittents.

Morphologiquement, les schizontes sont animés de mouvements amoeboïdes que fixe la coloration de May-Grunwald-Giemsa ; les rosaces sont irrégulières ; les gamétocytes sont ronds et souvent excentrés ; l'hématie-hôte, plus grande que les hématies normales, contient de nombreuses granulations de Schuffner qui résultent de la dégradation de l'hémoglobine et lui donnent un aspect moucheté.<sup>[5-6]</sup>



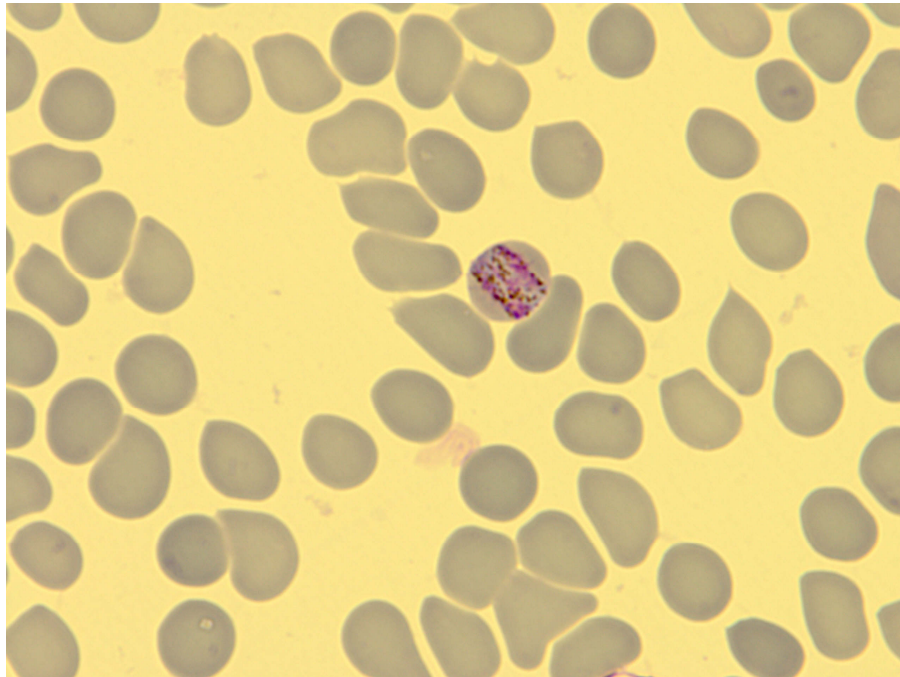
**Figure 4 : examen de frottis mince de *P. vivax* ; Trophozoïtes âgés et schizonte  
[PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE]**

*Plasmodium ovale* : Très proche de *P. vivax*, avec lequel il a longtemps été confondu, il le remplace là où cette espèce n'existe pas (Afrique noire). Son incubation varie de 15 jours à plusieurs mois ; sa longévité est importante. La schizogonie érythrocytaire dure 48 heures (fièvre tierce). *P. ovale* parasite les hématies jeunes ; le polyparasitisme est possible ; l'hématie-hôte, de grande taille, est ovalisée et ses bords sont déchiquetés ; elle contient précocement de nombreuses granulations de Schuffner.<sup>[5-6]</sup>



**Figure 5 : examen de frottis mince de *P. ovale***  
**[PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE]**

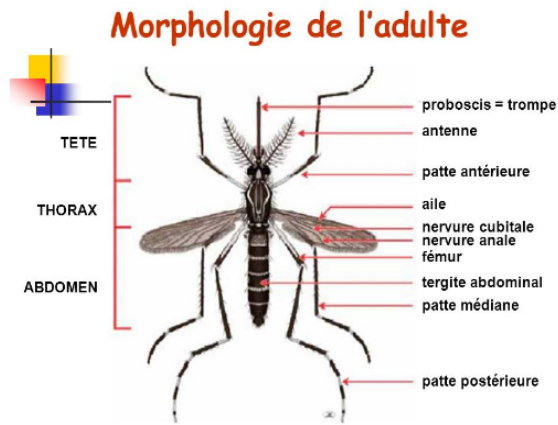
*Plasmodium malariae* : Sa distribution géographique est clairsemée. Son incubation est d'environ trois semaines. Cette hématozoaire parasite les hématies vieilles. Morphologiquement, *P. malariae* est caractérisé par l'abondance et la précocité d'apparition du pigment souvent visible dès le stade de trophozoite annulaire, la disposition en bande quadrilatère ou équatoriale de ses schizontes, la régularité de ses rosaces qui réalisent les « corps en marquerite », et l'aspect de ses gamétocytes petits, ronds et denses. La schizogonie érythrocytaire de *P. malariae* dure 72 heures, d'où le rythme de quarte des accès intermittents <sup>[5-6]</sup> .



**Figure 6 : examen de frottis mince de *P. malariae***  
**[PHOTO PERSONNELLE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE]**

#### **II.2.4 Vecteurs :**

Le paludisme est transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anophèles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hémaphage, transmet la maladie (figure 7-8). Elle ne pique classiquement qu'à partir du coucher du soleil, avec un maximum d'activité entre 23 h et 6 h. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides soit le moyen de prévention individuelle le plus efficace <sup>[1, 5]</sup>.



**Figure 7 : morphologie de l'adulte**

**Figure 8 : Anophèles albimanus au cours d'un repas sanguin <sup>[1,5]</sup>.**

Les larves d'anophèles se développent principalement dans les collections d'eau non polluée. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température, avec un optimum entre 20 °C et 30 °C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours.

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles ; toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles (préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'Homme) et les espèces endophiles (qui se reposent à l'intérieur des maisons). Des résistances aux insecticides classiques sont apparues rapidement, limitant les moyens de lutte<sup>[1]-[5]</sup>.

## **II.3 Aspects cliniques**

### **II.3.1- Accès palustre simple de l'adulte**

#### **II 3.1.1- Incubation**

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

#### **II 3.1.2 - Invasion**

L'invasion correspond au début de la phase érythrocytaire. Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue ou irrégulière, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées et troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et, 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, en particulier chez l'enfant; la rate devient palpable au bout de quelques jours ; les urines sont rares et foncées. C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine — due à *P. falciparum* dans plus de 80 % des cas — chez les patients de retour de voyage.<sup>[1]-[11]</sup>

### **II 3.2- Accès palustre simple 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*.

L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique qui associe lassitude et troubles digestifs. Il débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- Frissons, chaleur, sueurs, fièvre tierce, fièvre quarte, fièvre quotidienne.

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 dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants.

### **II 3.3- Accès grave :**

Paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions.

Un paludisme grave peut se manifester cliniquement par différentes atteintes organiques dont la plus redoutable est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme toutes les manifestations neurologiques aiguës, conséquences de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions <sup>[11]</sup>.

#### **II 3.3.1 - Phase d'état**

La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète, pouvant associer :

- Troubles de la conscience, convulsions, troubles du tonus

D'autres signes cliniques peuvent être associés : manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins (insuffisance rénale anurique), les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie.

### **II 3.3.2 - Évolution**

Non traité, le neuropaludisme est mortel en 2 ou 3 jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste préoccupante (5 % à 10 %). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait le plus souvent sans séquelles chez l'adulte et avec 5 à 10 % de séquelles neurologiques définitives chez l'enfant. Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic et de la prise en charge <sup>[11]</sup>.

### **II.3.4 - Formes cliniques particulières :**

#### **II.3.4.1 – Paludisme chez l'enfant :**

En zone d'endémie, les deux formes cliniques le 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 (transmission intense), on observe préférentiellement les anémies graves chez les plus jeunes enfants (moins de 2 ans) et le neuropaludisme chez les plus grands (de 2 à 5 ans). À 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 de mauvais pronostic chez l'enfant. Les autres signes de gravité sont beaucoup moins souvent retrouvés que chez l'adulte.

### **II.3.4.2- 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 et le nouveau-né : avortement spontané ou accouchement prématuré, petit poids de naissance.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine ou par des dérivés de l'artémisinine à partir du deuxième trimestre. 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 revanche, le véritable paludisme congénital est une éventualité relativement rare (barrière placentaire, hémoglobine fœtale moins favorable au développement du parasite, transfert des anticorps maternels si la mère est elle-même prémunie).

### **II.3.4.3 - 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. En France, un dépistage par sérologie est systématiquement réalisé chez les donneurs ayant voyagé en zone d'endémie selon l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang.(x12)

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

d'organes. En cas de positivité, la greffe n'est pas formellement exclue et, suivant le cas, le donneur ou le receveur est traité.

#### **II.3.4.4 - Paludisme viscéral évolutif**

Le paludisme viscéral évolutif est une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie en phase d'acquisition de la prémunition, ou chez l'adulte non prémuni soumis à des inoculations parasitaires répétées et mal traitées. Cliniquement, le tableau associe : une anémie (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes), une splénomégalie importante, une température normale ou une fébricule autour de 38 °C avec parfois des poussées thermiques et, chez l'enfant, un retard staturo-pondéral. Le parasite circule dans le sang périphérique du malade — mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile : intérêt de la PCR — ; la sérologie du paludisme est positive mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie palustre hyper-réactive (cf. *infra*) ; le taux d'IgG est élevé mais celui d'IgM est normal.

L'évolution sous traitement antipaludique prolongé est spectaculaire.<sup>[10]</sup>

#### **II.3.4.5 - Splénomégalie palustre hyper-réactive**

Initialement décrite sous le nom de « splénomégalie tropicale idiopathique », la splénomégalie palustre hyperactive (SPH) a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. À la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie à complexes immuns provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des trois

lignées sanguines et une production d'IgG et IgM en quantité exagérée. La sérologie du paludisme doit être fortement positive pour pouvoir retenir le diagnostic qui, face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. La PCR présente un intérêt majeur pour le diagnostic — l'examen en microscopie optique est presque toujours négatif. L'évolution est très lentement favorable sous traitement antipaludique.



*III. OBSERVATION*

Il s'agit d'un patient âgé de 39 ans, admis au service des urgences en septembre 2016 pour un syndrome fébrile avec douleur abdominale.

L'interrogatoire retrouve la notion de séjour en République Démocratique du Congo pendant une durée de six mois, au cours de laquelle, il a été mis sous antipaludiques en chimioprophylaxie à base de méfloquine 250 mg une fois par semaine durant les trois premiers mois de son séjour ; quatre mois après son retour au Maroc, le patient se plaignait d'une fièvre intermittente de 40 ° C, des frissons, des maux de tête et douleur abdominale généralisée pendant cinq jours avant admission.

L'examen clinique retrouve un patient en bon état général, avec une stabilité hémodynamique et respiratoire, il était fébrile à 39,5 ° C et légèrement pâle, la palpation abdominale révèle une sensibilité de l'hypochondre gauche avec une splénomégalie, le reste de l'examen est sans particularités.

Devant la notion de voyage dans un pays endémique du paludisme, une goutte épaisse avec frottis a été réalisée pour recherche de *Plasmodium*. L'examen microscopique des frottis de sang périphérique colorés a montré des trophozoites, gamétocytes et schizontes de *Plasmodium ovale* avec une parasitémie estimée à 1/1000 (Figure 9). Ce résultat confirmé par PCR quantitative en temps réel, le diagnostic d'accès palustre a ainsi été retenu. Le bilan biologique a montré une anémie modérée (9,6G / dL) thrombocytopénie (77 000 / mm<sup>3</sup>) avec un taux de CRP de 86,7mg / L.

#### Bilan radiologique :

L'échographie et la TDM abdominales ont révélé une splénomégalie homogène avec un hématome péri-splénique et un épanchement intra-péritonéal (figure

10). L'exploration laparoscopique a montré un grand hématome sous capsulaire au niveau de la rate avec saignement actif, caillots de sang, rate agrandie et hémopéritoine massif.

Les mesures thérapeutiques :

L'opération a été convertie en une laparotomie en raison de la splénomégalie friable, rupture de la capsule splénique et saignements actifs. L'hémopéritoine a été évacué. Une splénectomie a été effectuée (Figure 11).

Par ailleurs, le patient a reçu un traitement antipaludique (Artéméther / luméfántrine 40/240 mg, 2 comprimés deux fois par jour) pendant trois jours et une antibioprofylaxie (amoxicilline 3 g par jour) pendant sept jours. Il a été vacciné contre *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*.

Le patient a eu une récupération post-opératoire sans incident et le septième jour sur les doses quotidiennes orales de Phénoxyéthylpénicilline (1 000 000 UI deux fois par jour) en prophylaxie.

Les études pathologiques ont montré des pigments malariques dans les macrophages et une pulpe rouge encombrée de la rate.

L'évolution immédiate a été favorable avec apyrexie, une diminution de la parasitémie à J3 et une négativation de la parasitémie à J7 du traitement antipaludique, cependant le contrôle de la goutte épaisse à J28 retrouve des trophozoïtes, gamétocytes et schizontes de *Plasmodium ovale* avec une parasitémie à 1% ce qui a justifié l'instauration d'un nouveau traitement à base de Nivaquine avec bonne évolution (diminution de la parasitémie à J3 : 0,1%, négativation de la goutte épaisse à J7 et J28).

Deux mois après le 2<sup>ème</sup> accès, le patient a présenté un syndrome fébrile avec une goutte épaisse et frottis sanguin mince positives à *Plasmodium ovale* à 1%, il a été mis sous Quinine et Primaquine avec bonne évolution jusqu'à ce jour.

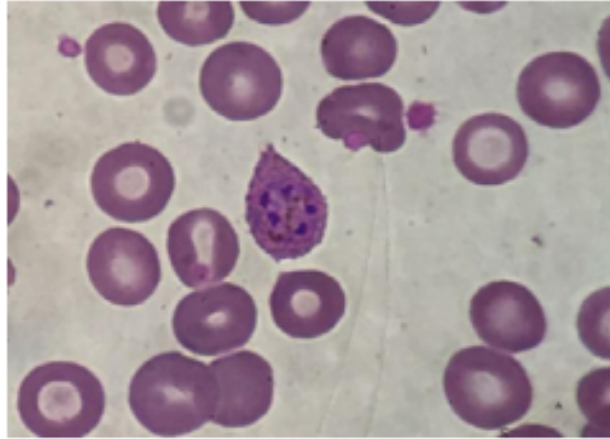


Figure 9 : Schizontes immatures de *Plasmodium ovale* en Giemsa en frottis



Figure 10 : CTScan abdominale; Splénomégalie et hématome périssplénique



**Figure 11 : Modèle chirurgical; Sphère agrandie avec rupture de capsule splénique.**



*IV. DISCUSSION*

La Rupture spontanée de la rate (SRS) est observée dans les maladies infectieuses, néoplasiques, hématologiques et systémiques [62].

Le SRS lié au paludisme est une complication rare et potentiellement mortelle. Sa prévalence semble être entre 1/50 000 et 1/100 000 cas [63].

*Plasmodium ovale* est le plus rare des cinq espèces de *Plasmodium* infectant les humains (3-5%) et principalement associé à la forme bénigne de la maladie. Les publications sur les infections à *P.ovale* sévère comme la rupture splénique restent rares. En revanche, la rupture splénique est plus fréquente dans les infections par *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* [61, 64,65].

La rate joue un rôle important dans la lutte contre le paludisme, produisant des anticorps contre le parasite. Le syndrome de Malaria hyperactif, également connu sous le nom de syndrome de splénomégalie tropicale, est la première cause de splénomégalie dans les régions endémiques. Cette splénomégalie rend la rate plus fragile et plus exposée à la rupture [66, 67]. Trois mécanismes peuvent être impliqués dans la rupture splénique : une augmentation épisodique de la pression intra-abdominale sur une rate friable, une occlusion vasculaire due à une hyperplasie réticulo-endothéliale provoquant un infarctus splénique et une congestion splénique brutale [67,68].

L'élargissement de la rate est considéré comme l'un des signes cliniques les plus importants dans l'infection parasitaire. La présentation clinique de SRS n'est pas spécifique, retardant et rendant souvent difficile le diagnostic.

La douleur de l'hypochondre gauche et les signes systémiques liés à une insuffisance circulatoire se produisant lors d'une attaque de paludisme sont les présentations les plus courantes de rupture splénique [66,69]. Une échographie

abdominale peut détecter les hématomes sous capsulaires, les collections périspléniques, la rupture splénique et l'hémo-péritoine.

Une tomodensitométrie abdominale est plus précise et plus utile dans le diagnostic et la surveillance <sup>[67]</sup>. En ce qui concerne le traitement, le choix entre un traitement chirurgical ou conservateur dépend de la gravité des lésions spléniques et des répercussions hémodynamiques. La laparotomie et la splénectomie restent la première ligne de prise en charge du choc hémorragique incontrôlé secondaire à la rupture splénique. Cependant, le traitement conservateur est souvent préféré chez les patients hémodynamiquement stables, comme dans le cas de la rupture traumatique de la rate. Le traitement antipaludique devrait toujours être associé à la gestion de la rupture splénique spontanée due aux parasites du paludisme.<sup>[64,66]</sup>

*Plasmodium ovale*, longtemps considéré comme causant une maladie bénigne, est de plus en plus reconnu comme une cause de paludisme sévère. La rupture splénique devrait être soupçonnée chez les patients atteints de paludisme qui présentent un abdomen aigu.

## **IV.1 Moyens de diagnostic du paludisme**

### **IV.1.1 La biologie non spécifique**

La découverte d'une thrombopénie < 150 000 plaquettes/ $\mu$ L constitue un signe biologique d'orientation qui a une bonne valeur prédictive positive. Cette perturbation de l'hémogramme est plus informative que l'anémie qui est peu fréquente au début de l'accès palustre. En 2007, sur 1 543 accès à *P. falciparum* diagnostiqués en France, la moyenne du taux d'Hb était de 12,4 g/dL pour les

accès simples, et de 11,5 g/dl pour les accès graves, alors que le nombre moyen de plaquettes était respectivement de 125 000 et 81 000 éléments / $\mu\text{L}$ .<sup>[8]</sup>

## **IV.1.2 Les techniques microscopiques**

### **IV.1.2.1 Le frottis sanguin**

Il est bien maîtrisé par l'ensemble des biologistes de part son utilisation pluriquotidienne en hématologie (réalisation et lecture), il représente la technique la plus largement utilisée pour le diagnostic du paludisme. L'étude de la morphologie parasitaire assure l'identification de l'espèce, mais cette technique permet aussi la quantification de la parasitémie. Sa sensibilité se situe entre 100-150 parasites/ $\mu\text{L}$  mais nécessite une lecture attentive d'au moins 20 minutes<sup>[8]-[12]</sup>

### **IV.1.2.2 La goutte épaisse**

C'est une technique de concentration. Sa sensibilité va de 10 à 20 parasites/ $\mu\text{L}$ . L'étude morphologique des parasites est très difficile, rendant parfois impossible le diagnostic d'espèce. Cette technique ancienne a été récemment modernisée, avec notamment une réduction de la durée d'exécution qui est maintenant inférieure à 10 minutes. La lecture reste cependant malaisée pour un personnel non spécifiquement formé et sans grande expérience : la goutte épaisse n'est donc pas adaptée aux structures réalisant rarement la recherche des hématozoaires du paludisme<sup>[13]</sup>.

### **IV.1.2.3 Le QBC ® Malaria TesT**

Ce test combine une concentration sur gradient de densité, par centrifugation d'un tube capillaire rempli de sang, et une coloration des acides nucléiques par

l'orange d'acridine. La lecture est faite sur un microscope avec éclairage halogène bleu. La présence d'éléments uorescents vert brillant dans la couche érythrocytaire signe la présence des structures contenant de l'ADN que sont les plasmodies. Cette technique peut détecter des parasitemies de 5 à 10 parasites/ $\mu\text{L}$ , et a donc la meilleure sensibilité des méthodes microscopiques. Elle est très rapide (10 minutes d'exécution) et se lit en 5 minutes maximum, beaucoup plus aisément que la goutte épaisse. Le facteur limitant est le coût, avec 9 900 € HT d'investissement pour le système optique et la centrifugeuse, et 4,3 € HT de consommables par test.<sup>[14-15]</sup>

### **IV.1.3 Nouvelles techniques**

#### **IV.1.3.1 Les tests de diagnostic rapide (TDR)**

Les TDR sont apparus au milieu des années 90; une fiabilité et une stabilité perfectibles, jointes à un coût unitaire, ont tout d'abord limité leur utilisation. Des améliorations indéniables ayant été réalisées ces dernières années, les TDR vont probablement devenir des outils indispensables dans le diagnostic du paludisme d'importation. Ces tests détectent différents antigènes plasmodiaux par chromatographie de sang total sur une membrane de nitrocellulose sur laquelle ont été fixés des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes recherchés. La capture éventuelle est révélée simultanément par d'autres anticorps monoclonaux couplés à de l'or colloïdal et présents dans le tampon de migration. En cas de positivité, un sandwich « AC monoclonal - Ag plasmodial - Ac monoclonal marqué » est donc réalisé<sup>[14, 15]</sup>.

**Tableau II : sensibilité relative des tests de diagnostic rapide en fonction de la nature de l'antigène détecté <sup>[14-15]</sup>**

Tableau I – Sensibilité relative des tests de diagnostic rapide en fonction de la nature de l'antigène détecté.		
Antigènes détectés	Espèces plasmodiales détectées	Sensibilité
HRP2	<i>P. falciparum</i>	++++
Pf. pLDH	<i>P. falciparum</i>	+++
Pv. pLDH	<i>P. vivax</i>	+++
Pv. aldolase	<i>P. vivax</i>	++
Pan pLDH	<i>Plasmodium sp.</i>	-*
Pan aldolase	<i>Plasmodium sp.</i>	-*

\* données pour la détection de *P. ovale* et de *P. malariae*.

#### IV.1.3.1.1 Les antigènes détectés :

- HRP2 (Histidine Rich Protéine 2) est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*. Présente dans la membrane et le cytoplasme du parasite, elle est aussi sécrétée et se retrouve dans le plasma. Les premiers anticorps monoclonaux anti-HRP2 étaient des IgG, ce qui a conduit à de faux diagnostics positifs en présence de facteurs rhumatoïdes.

Avec les tests actuels, ce phénomène a été drastiquement réduit par utilisation de monoclonaux IgM. La sensibilité des TDR est de l'ordre de 100 parasites/ $\mu$ L. Cette sensibilité est variable car la production d'HRP2 peut varier selon les clones parasitaires. De surcroît, il existe des variants antigéniques expliquant certaines baisses d'affinité de l'anticorps monoclonal anti-HRP2. Ils seraient plus fréquents dans la zone Asie-Pacifique.

- La pLDH (Plasmodium lactate déshydrogénase) est une enzyme glycolytique produite par les formes asexuées et sexuées de tout âge. Son activité est proportionnelle à la parasitémie, et sa clairance rapide rend possible le suivi post-thérapeutique. Il existe plusieurs isoenzymes de la pLDH.

Les trousse commercialisées détectent la pLDH de *P. falciparum*, celle de *P. vivax*, ainsi que la Pan pLDH commune aux quatre espèces. Leur sensibilité pour la détection de *P. falciparum* et *P. vivax* serait de l'ordre de 100 à 300 parasites/ $\mu$ L, comparable à celle du frottis et donc acceptable.

En revanche, leur pouvoir de détection des paludismes à *P. ovale* et *P. malariae* est médiocre. En conséquence, il n'est pas rare, en cas d'infection par une de ces deux espèces, d'avoir un frottis positif et un test immunochromatographique négatif.

- L'aldolase est une enzyme du cycle glycolytique des plasmodies. Parmi les différentes iso enzymes existantes, seule celle de *P. vivax* et celle commune aux quatre espèces sont détectées. Concernant le paludisme à *P. vivax*, les tests détectant l'aldolase apparaissent moins performants que ceux recherchant les pLDH. Pour les infections à *P. ovale* et *P. malariae*, la détection de la pan-aldolase a de mauvaises performances, similaires à celles obtenues avec la recherche des pLDH parasitaires<sup>[15, 24]</sup>.

#### **IV.1.3.2 La PCR**

Depuis sa première description en 1994, l'utilisation de la PCR dans le diagnostic de la malaria s'est imposée, et notamment, pour le paludisme d'importation et en France, dans le monde des services de parasitologie-mycologie des CHU.

Différents systèmes de PCR ont été développés : PCR classique ou en temps réel, multiplex, révélation ou lecture sur gel d'agarose, SyberGreen ®, ou avec différentes sondes d'hybridation.

Sur le plan de la sensibilité, la PCR permet de gagner de 1 à 2 log<sub>10</sub> par rapport à la goutte épaisse ou au QBC ® Malaria Test. De nombreux systèmes de PCR revendiquent un seuil de sensibilité de 0,5 à 0,005 parasites/μL pour la détection de *P. falciparum*.

La prudence est cependant de mise car, en l'absence de standardisation, les performances des différentes PCR sont difficilement comparables. Pour les trois autres espèces plasmodiales, la PCR apparaît plus sensible que les techniques microscopiques, mais les données bibliographiques restent parcellaires. Un travail comparant la PCR aux techniques microscopiques dans le diagnostic du paludisme d'importation a analysé les données provenant de 15 études qui regroupaient 2 416 sujets. 1 108 étaient positifs en microscopie et 1 204 l'étaient par PCR. Tous les patients positifs en microscopie l'étaient aussi en PCR. Le gain de sensibilité évalué à partir de l'ensemble des demandes de diagnostic était de 4,4 %, avec un minimum à 0 % et un maximum à 11 %. Cette augmentation de sensibilité concernait surtout l'infection par *P. falciparum*.

Sur le plan de la spécificité, la PCR, de par sa nature, est un outil très performant lorsqu'elle est correctement utilisée. Comparée aux techniques conventionnelles, la PCR a des performances très supérieures pour l'identification des espèces. Sur 923 échantillons provenant de 12 études publiées, la PCR a redressé le diagnostic d'espèce effectuée par observation de frottis mince dans 17 % des cas, avec un minimum à 1,5 % et un maximum à 39 %. Les corrections ont été plus fréquentes pour les espèces autres que *P. falciparum*, et ont concerné de 20

à 50 % des identifications. Le taux a été proche de 100 % pour les infections mixtes. Seule l'identification microscopique de *P. falciparum* était correctement effectuée de façon régulière : sur les 12 études suscitées, 8 ne montraient pas de différence de performances entre frottis et PCR, alors que pour les quatre autres, les corrections apportées par la PCR variaient de 1,7 à 8,4 % .

En résumé, en dehors de la possibilité d'effectuer un diagnostic rétrospectif, l'intérêt de la PCR par rapport à la microscopie réside dans sa capacité à diagnostiquer un paludisme accompagné d'une très faible parasitémie, telle qu'elle se rencontre lors d'une infection décapitée par la prise d'antimalariques, souvent en automédication, ou chez des patients immunisés. La PCR assure aussi l'exactitude du diagnostic de l'espèce plasmodiale incriminée, ce qui concerne surtout les plasmodies autres que *P. falciparum* <sup>[25-30]</sup>.

#### **IV.1.3.3 La technologie LAMP**

Meridian Bioscience a reçu le marquage CE pour illumigene® Malaria, nouveau test de haute précision pour le dépistage du paludisme, annoncé comme 80 000 fois plus sensible que les tests actuels.

De par son innovation et sa technologie pour le dépistage du paludisme, ce test, estime Meridian Bioscience, pourrait révolutionner son diagnostic et instaurer un nouveau standard de référence.

À partir de la technologie moléculaire LAMP, les résultats obtenus avec illumigene® Malaria sont disponibles en une heure. Le test est simple, n'exigeant pas une expertise technique de haut niveau. Ce diagnostic du paludisme en biologie moléculaire développé par Meridian Bioscience s'appuie donc sur la technologie LAMP (Loop Mediated Isothermal Amplification) :

amplification isotherme en boucle), qui amplifie l'ADN et détecte la présence du parasite du paludisme. La technologie LAMP étant isotherme, elle s'utilise à température ambiante sans nécessité de chauffer les réactifs ou l'échantillon, à la différence des tests de diagnostic rapide de dépistage du paludisme en PCR.

En outre, illumigene® Malaria ne nécessite pas de réfrigération. La technologie illumigene® est simple, précise et facile à utiliser, en d'autres termes, sans la nécessité d'opérateurs très spécialisés. Les résultats sont généralement disponibles en moins d'une heure.

Pour cet expert reconnu, illumigene® Malaria pourrait modifier les pratiques actuelles de dépistage du fait de la disponibilité d'un mode de diagnostic plus rapide et plus précis, un atout dans la lutte contre le paludisme. Un diagnostic précis permet de prescrire un traitement précoce, avec de meilleurs résultats cliniques pour le sujet véritablement atteint. « En raison du portage infra-microscopique de la parasitémie dans les populations, explique le Pr Ndiaye, un outil de dépistage déployé sur le terrain à l'échelle de la communauté, robuste et sensible, est indispensable pour suivre à la trace le réservoir de paludisme dans les régions de pré-élimination : illumigene Malaria offre cette capacité ».

Le test illumigene® Malaria est un immense progrès pour les patients atteints de paludisme. Grâce à un diagnostic plus précis et plus rapide, favorisant un traitement précoce, avec de meilleurs résultats. Le test sera distribué en Europe, au Moyen Orient et en Afrique par Meridian Bioscience Europe, et dans les autres pays par le réseau de distribution mondial de la société<sup>[31]</sup>.

#### IV.1.4 Stratégie diagnostique

Elle doit répondre aux recommandations de la conférence nationale de consensus qui stipule que le diagnostic biologique du paludisme doit être réalisable 24 heures sur 24, et fournir une réponse en moins de 2 heures. En dehors des heures ouvrables, le patient doit donc être orienté immédiatement vers une structure d'urgence.

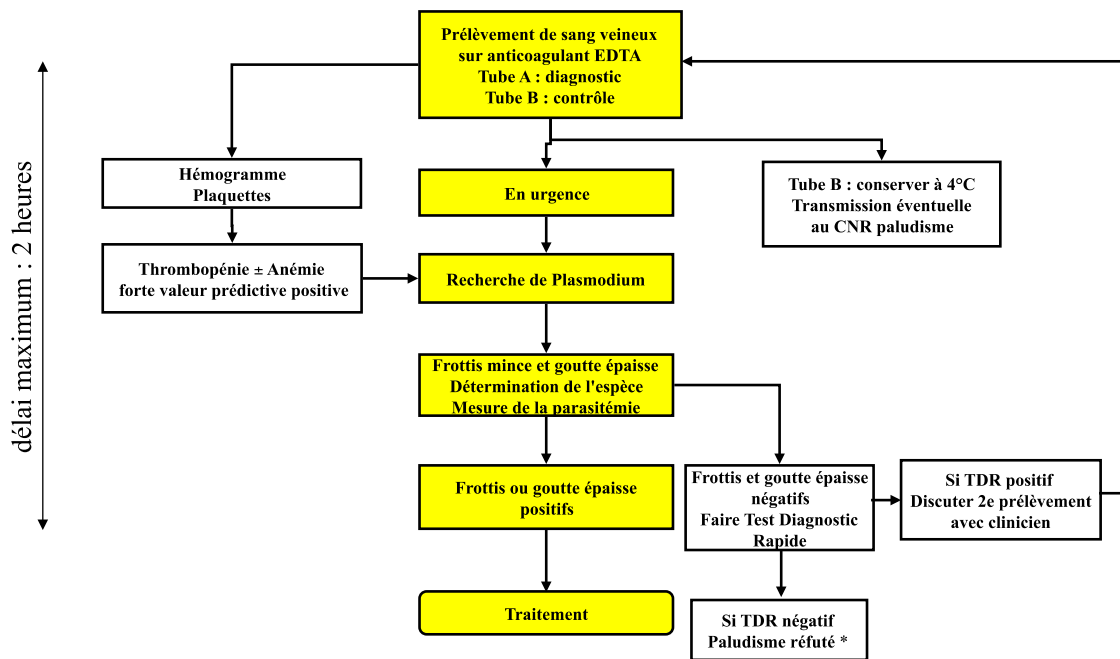
Cette stratégie doit aussi prendre en compte l'expérience de l'opérateur dans ce domaine ainsi que le niveau d'équipement du laboratoire. Idéalement, le diagnostic devrait associer une technique microscopique de concentration, goutte épaisse rapide, dotée d'une bonne sensibilité, et d'un frottis mince qui assure une identification correcte des espèces.

Les TDR se positionneraient comme une technique de deuxième ligne. En cas de difficultés dans l'identification d'une possible infection à *P. falciparum*, la recherche de l'HRP2 a prouvé son efficacité.

La PCR serait la technique de recours et de référence dans les situations difficiles. En pratique, cet algorithme peut rarement être mis en œuvre dans la plupart des laboratoires de biologie médicale, et un autre choix s'impose à savoir l'utilisation systématique de l'association frottis mince et TDR. Dans cette configuration, la sensibilité du diagnostic est assurée par le TDR qui doit alors impérativement pouvoir rechercher l'HRP2, technique immunochromatographique la plus performante pour le diagnostic du paludisme à *P. falciparum*. La présence conjointe des systèmes pLDH ou aldolase ne se justifie que pour le diagnostic de l'infection à *P. vivax*, ces systèmes ayant de faibles performances dans la détection de *P. ovale* et *P. malariae*. L'association

frottis mince et TDR pêche par une sensibilité non optimale, ce qui oblige, en cas d'un premier résultat négatif, de refaire un prélèvement et les examens biologiques 12 à 24 h plus tard en cas de diagnostic négatif ou douteux. Un contrôle par PCR peut alors être réalisé dans une structure de référence [25-29].

## Protocole du diagnostic parasitologique du paludisme



\* Répéter l'examen sanguin si suspicion clinique persistante

Figure 12 : Algorithme de prise en charge diagnostique du paludisme.

[Collectif, Med Mal Infect. 2008; 38: 68-117]

## IV.2 Actualités thérapeutiques du paludisme

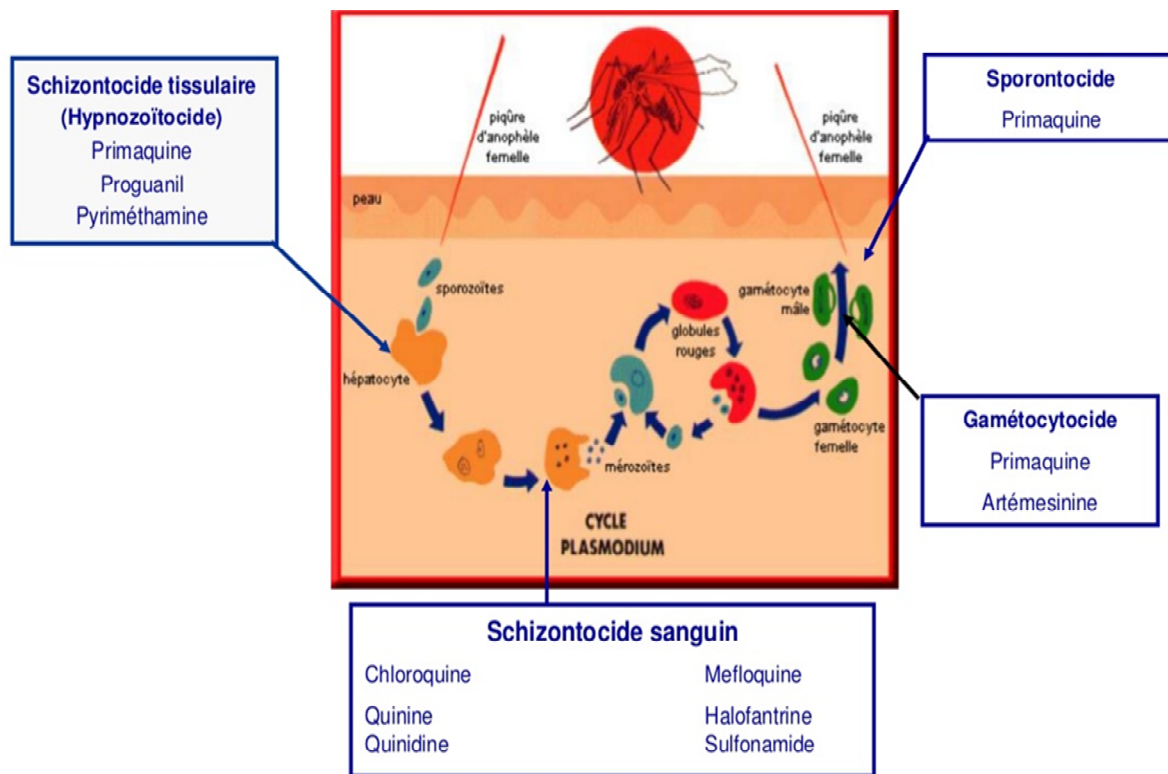
### IV.2.1 Classification des antipaludiques

Les antipaludiques peuvent être classés selon plusieurs modalités. Nous en retiendrons deux : la classification chimique et la classification selon le site d'action.

- Classification chimique : Elle tient compte de la structure chimique

<b>CATEGORIE</b>		<b>D.C.I</b>
Amino-4-quinoléine		Chloroquine
		Amodiaquine
Amino-alcools	4-quinoléine-méthanols	Quinine
		Méfloquine
	9-phénanthrène-méhanols	Halofantrine
		Luméfantrine
Dérivés de l'artémisinine		Artéméter
		Artésunate
		Dhydroartémisinine
Antifolinique	Diguanide	Proguanil
	Diamino-pyrimidine	Pyriméthamine
		Trimithoprime
Antifolique	Sulfamides et sulfones	Sulfadoxine
		Sulfalène
		Dapsone
Amino-8-quinoléine		Primaquine
Hydroxynaphtoquinone		Atovaquone

- la classification selon le site d'action :

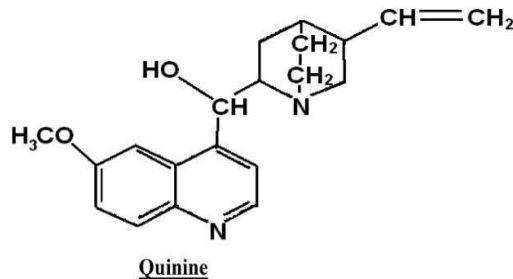


#### IV.2.2 Schizonticide érythrocytaires

Les schizonticides sont des médicaments qui agissent sur les formes érythrocytaires asexuées ; ils préviennent l'accès palustre mais n'empêchent pas sa réapparition après l'arrêt d'un traitement.

## IV.2.2.1. Les antipaludiques naturels

### IV.2.2.1.1 Alcaloïdes de quinquina



[12]

La quinine est le médicament « historique » de l'accès de paludisme. Cette substance est extraite de l'écorce du quinquina. Elle reste d'un intérêt majeur dans le traitement des formes graves de paludisme dues à *Plasmodium falciparum*

Mode d'action : La quinine est une base faible, qui se concentre dans la vacuole de *Plasmodium falciparum*. Le médicament agit en inhibant l'action de l'hémopolymérase, et donc en permettant l'accumulation de l'hémimine, produit cytotoxique de la dégradation de l'hémoglobine dans la vacuole alimentaire, qui est normalement transformée en pigment malarique inoffensif et utilisable par le parasite grâce à cette enzyme. [32]

Pharmacocinétique : La résorption digestive de la quinine est rapide, en 1 à 3 heures et pratiquement complète. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique. 70 % du produit se lie aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est plus élevé en cas de paludisme grave que chez le sujet sain.

Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalo-rachidien, où les concentrations n'atteignent pas 10% de la concentration sanguine.

La quinine est biotransformée par le foie. Une réaction de fonctionnalisation hydroxyle le noyau quinoléine en hydroxyquinine très peu active. Le noyau quinoléine est aussi oxydé.

L'excrétion est biliaire à 80 % et urinaire sous forme inchangée à environ 20 %. La fraction éliminée par voie urinaire peut être augmentée par acidification des urines.

La demi-vie de la quinine est de 10 à 12 heures chez le sujet sain et peut augmenter jusqu'à 18 heures chez le sujet impaludé.

Les concentrations plasmatiques efficaces sur les formes de parasite asexuées sont comprises entre 2 et 5 µg/ml ; des effets indésirables apparaissent à partir de concentrations dépassant 7 µg/ml. L'index thérapeutique de ce médicament est donc étroit.

Indication : La quinine est utilisée dans le traitement de l'accès palustre grave, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines (souches chloroquino-résistantes et polychimio-résistantes de *Plasmodium falciparum*). La quinine n'est pas employée en prophylaxie.

Effets indésirables :

- La survenue de signes de " cinchonisme " est concentration-dépendante : acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse aiguë de l'acuité auditive, nausées, vasodilatation périphérique. Ces troubles régressent à l'arrêt du traitement.
- Hypoglycémie : La quinine entraîne une sécrétion d'insuline et peut déclencher ou aggraver une hypoglycémie.
- Convulsions à forte dose.
- Manifestations allergiques cutanées : prurit, urticaire, éruption cutanée généralisée.
- Anémie hémolytique aiguë, parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).
- Thrombopénie, purpura thrombocytopénique.
- Troubles du rythme cardiaque dose-dépendants allant du simple allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme, à l'arythmie complète, voire à l'arrêt cardiaque.
- Hypotension parfois sévère, prévisible lorsque le médicament est administré trop vite par voie intraveineuse.
- En injection intramusculaire, du fait de leur causticité, les sels de quinine peuvent provoquer une nécrose suppurative, une algodystrophie sciatique, des indurations fibreuses et des infections. <sup>[32-35]</sup>

Précautions d'emploi : La quinine s'utilise par voie orale pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum*, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines à raison de 3 prises de 8 mg/kg de quinine base, espacées de 8 heures, pendant 7 jours.

La voie parentérale est préconisée en cas de vomissements et d'accès graves avec troubles de conscience. Le traitement par quinine intraveineuse doit être instauré rapidement avec une dose de charge : 17 mg/kg en perfusion veineuse de 4 heures, suivie d'une dose d'entretien de 8 mg/kg renouvelée toutes les 8 heures, ou d'une perfusion continue. La dose quotidienne à ne pas dépasser, à l'exception du premier jour réservé à la dose de charge, est de 25 mg/kg de quinine. Les patients ayant reçu plus de 40 mg/kg de quinine dans les 48 heures précédentes ou une prophylaxie antérieure ne recevront pas de dose de charge lors d'un traitement par quinine intraveineuse. Un relais per os est envisagé après 72 heures, dès que l'état du patient le permet.

La durée du traitement est de 7 jours. Cette durée est expliquée par la nécessité d'assurer un traitement couvrant 3 à 4 cycles parasitaires, afin d'éradiquer tous les parasites chez les patients non immuns.

Interaction médicamenteuse source de contre-indication :

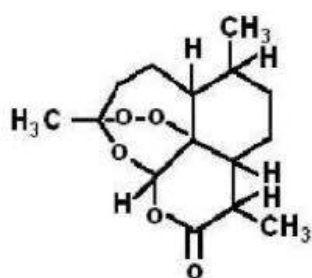
L'association à l'Astémizole est contre-indiquée car cet antihistaminique H1 majore le risque de troubles du rythme, en particulier le risque de torsades de pointe, par diminution du métabolisme hépatique de la quinine.<sup>[39]</sup>

La résistance à la chloroquine : La résistance est liée à une incapacité à accumuler la molécule dans la vacuole digestive parasitaire, probablement en raison d'un efflux de chloroquine. Le mécanisme de résistance n'est pas

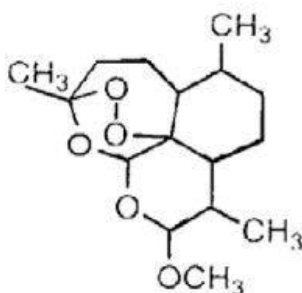
totallement élucidé, mais il pourrait être lié à une mutation du gène pfMDR1, codant pour la glycoprotéine de transfert pgh-1, canal transmembranaire de la vacuole digestive. Cette mutation serait responsable d'une modification de conformation de la protéine conduisant à l'expulsion de la Chloroquine. Ce mécanisme est identique à celui décrit dans le phénotype multidrug-resistance des cellules cancéreuses humaines. Cependant, une mutation située sur un autre chromosome pourrait être liée de façon plus importante à la chloroquinorésistance.

#### **IV.2.2.1.2 Dérivés Du Qinghao (Armoise)**

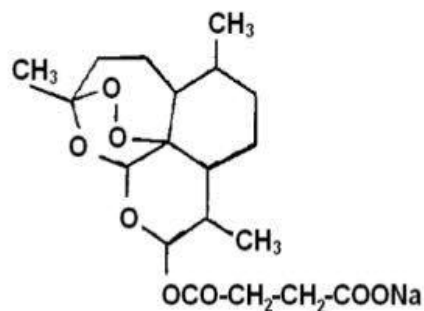
L'artéméther dérive d'un extrait d'une herbe chinoise, *artemisia annua* L. (armoïse amère ordinaire), "qinghao" en chinois; cet extrait est l'artémisinine, "qinghoasu", c'est à dire extrait de qinghao. La plante, qui appartient à la famille des Astéracées, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, sa présence figurant dans une formulation datant de 168 av. J-C. L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiées depuis 1973. Les différents médicaments dérivés de l'artémisinine sont : éthyléther d'artémisinine (artéether®), hémisuccinate d'artémisinine (artésunate®), méthyléther d'artémisinine (artéméther®)



Quinghaosu



Artémether



Artésunate

[12]

Mode d'action: Il n'est encore qu'imparfaitement connu. L'artémether possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de la membrane nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3-hypoxanthine).

Pharmacocinétique :

- L'artémether est résorbé par la muqueuse digestive et peut s'utiliser par voie orale ainsi que par voie rectale. Il se lie aux protéines plasmatiques à environ 70%.
- Il se distribue en parts égales entre plasma et érythrocytes.
- Il diffuse faiblement dans le liquide céphalo-rachidien.
- L'artémether est rapidement transformé en dihydroartémisinine par le foie; cette déméthylation est réalisée par le cytochrome P450 3A4; elle est modulée

par les substances susceptibles d'induire ou inhiber la production de cette enzyme. La dihydroartémisinine est 100 à 200 fois plus active que l'artéméther.

- L'artéméther est excrété par voie rénale et biliaire, sous forme de dérivés (dihydroartémisine) en partie glycuconjugués.
- La demi-vie d'élimination de l'artéméther est de 4 à 11 heures, celle de la dihydroartémisinine de l'ordre de 4 heures. Le volume de distribution de l'artémisinine est de 37 l/kg chez l'homme<sup>[39]</sup>.

Indication : L'artéméther est un schizonticide. Il possède également des effets gamétocytocides. Il n'existe pas de résistances connues de plasmodium vis à vis de l'artéméther.

Effets indésirables : L'artéméther est susceptible d'induire :

- des troubles de la lignée érythrocytaire : baisse passagère du taux de réticulocytes,
- une leucopénie
- des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales),
- une élévation sérique des transaminases hépatiques,
- une bradycardie avec allongement de QT, bloc auriculo-ventriculaire 1° degré.

Des interactions médicamenteuses peuvent se produire avec l'artéméther :

- interaction avec les inducteurs/inhibiteurs enzymatiques, augmentation de la biodisponibilité orale de l'artéméther sous l'effet du jus de pamplemousse, attribuée à l'inhibition de cytochromes P450 3A de la muqueuse intestinale, diminuant la biotransformation du médicament. La cinétique et l'élimination de la dihydroartémisinine sont inchangées.
- baisse de concentration plasmatique de la méfloquine en cas de co-administration

Précautions d'emploi :

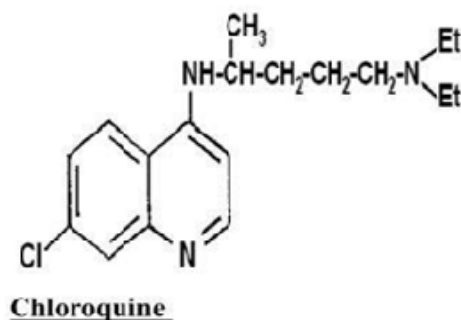
L'artéméther s'utilise par voie intra-musculaire :

- adulte 160 mg le 1<sup>o</sup> jour et 80 mg pendant 4 jours
- enfant 0,2 mg/kg le 1<sup>o</sup> jour et 1,1 mg/kg pendant 4 jours.

#### IV.2.2.2 Les antipaludiques de synthèse

##### IV.2.2.2.1 Les amino-4-quinoléines

###### IV.2.2.2.1.1 Chloroquine :



[12]

Mode d'action : La chloroquine est une base faible lysosomotrope, c'est-à-dire capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasite et de se concentrer 1000 à 5 000 fois dans la vacuole digestive de contenu acide (pH = 5) du parasite.

Les plus récentes recherches montrent que le site d'action le plus probable se situe au niveau de la détoxification de l'hème. En effet, la dégradation de l'hémoglobine conduit à la formation d'un hème libre (ferriprotoporphyrine IX), toxique pour le parasite qui va lutter contre cette toxicité en polymérisant l'hème en cristaux d'hémozoinon non toxique (pigment malarique insoluble).

Le mécanisme responsable de cette polymérisation est imparfaitement compris, s'agissant soit de l'action d'un hème-polymérase, soit d'un processus autocatalytique. Quel que soit ce mécanisme, il est actuellement proposé que la chloroquine agisse directement sur le processus de polymérisation, conduisant à une accumulation toxique d'hèmes avec lyse du parasite. D'autres modes d'action ont été suggérés comme l'inhibition de synthèse d'ADN et/ou d'ARN par fixation de la chloroquine sur l'ADN du parasite.<sup>[43]</sup>

Pharmacocinétiques :

L'Absorption, biodisponibilité : Après prise orale unique de chloroquine, la biodisponibilité se situe en moyenne, et en fonction des études, entre 78 et 89 %, avec cependant une grande variabilité interindividuelle : la biodisponibilité de la forme sirop varie en fonction des sujets de 52 % à 102 %, celle de la forme comprimé varie de 67 % à 114 %. La biodisponibilité après administration intramusculaire, sous-cutanée ou rectale est très bonne. Le volume de distribution est très grand, autour de 200 L. kg<sup>-1</sup> en tenant compte des

concentrations dans le sang total, entre 200 et 800 L. kg-1 en se référant aux concentrations plasmatiques. Ces données illustrent la grande capacité de diffusion et de fixation tissulaire de la chloroquine. La chloroquine se fixe chez l'homme de façon importante dans la moelle osseuse, le foie, la rate, et les leucocytes. Des concentrations encore plus élevées se retrouvent dans certains tissus riches en mélanine, comme la choroïde et le corps ciliaire. La chloroquine pénètre dans les érythrocytes pour atteindre des concentrations deux à cinq fois supérieures à celles retrouvées dans le plasma, avec une cinétique parallèle à la cinétique plasmatique. La chloroquine se fixe pour environ 60 % aux protéines plasmatiques, albumine et o-1-glycoprotéine essentiellement, et probablement pour une faible part aux lipoprotéines. La demi-vie d'élimination se situe en fonction des études entre 20 et 60 jours, alors que la clairance totale est assez élevée. L'élimination urinaire représente 50 % de la clairance totale<sup>[43]</sup>.

Effets indésirables :

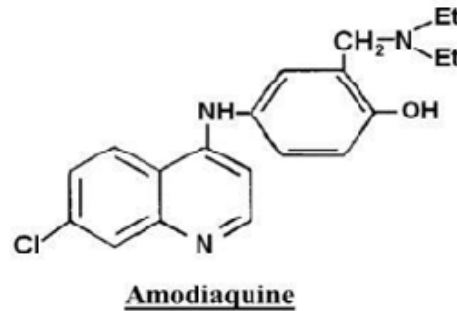
- Toxicité oculaire : Des troubles de l'accommodation sont possibles dès le début du traitement, les rétinopathies n'apparaissant en règle qu'après utilisation très prolongée (dose cumulée 100 g ou 1,6 g/kg) et, surtout, en cas de fortes doses quotidiennes (500 mg), c'est-à-dire dans les indications rhumatologiques. Ces rétinopathies ne régressent qu'exceptionnellement après l'arrêt du traitement. Des opacités cornéennes sont possibles, régressives après arrêt du traitement.
- Toxicité cutanée : La chloroquine a été impliquée dans des éruptions cutanées variées. Un prurit est fréquemment rapporté pour des doses curatives, mais également dans le cadre d'une chimio-prophylaxie. Il est plus fréquent dans les populations noires.

Des réactions de photosensibilités sont possibles lors de traitements prolongés. Des pigmentations ardoisées des angles et des muqueuses sont signalées de façon rare. La chloroquine peut déclencher une crise en cas de porphyrie intermittente.

- Toxicité cardiovasculaire : En traitement prophylactique, le tropisme cardiaque de la chloroquine ne pose pas de problème. Aux doses curatives, la chloroquine peut allonger l'espace QTc. Lors des surdosages, il existe des troubles de conduction majeurs et un choc cardiogénique. La chloroquine provoque également un élargissement du QRS, une augmentation de l'onde U et un raccourcissement du segment ST. Des fluctuations amples de la kaliémie peuvent être observées.
- Toxicité digestive : Des manifestations telles que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales sont possibles.
- Toxicité neurologique : Elle est exceptionnellement rapportée au tour des chimio-prophylaxies. Des neuromyopathies, des troubles du comportement et des convulsions ont été décrits lors des traitements prolongés.
- Toxicité hématologique : La chloroquine possède de façon dose-dépendante un effet myélo-suppresseur à l'origine de leucopénies, d'agranulocytoses et de thrombopénies.
- Interaction médicamenteuse : Il existe peu d'interaction rapportée avec la chloroquine. La cholestyramine peut réduire l'absorption de la chloroquine, la cimétidine (et non la ranitidine) diminuant son métabolisme. La chloroquine diminue la biodisponibilité de l'ampicilline et pourrait diminuer l'efficacité du vaccin antirabique. Elle pourrait également favoriser l'effet hypoglycémiant

de l'insuline par une diminution de sa dégradation. Certaines molécules (cimétidine, verapamil) permettent in vitro d'augmenter la sensibilité de *P.falciparum* à la chloroquine.

#### IV.2.2.2.1.2 Amodiaquine



[12]

L'amodiaquine est une aminoquinoléine synthétique active contre les formes érythrocytaires asexuées de Plasmodium.

L'amodiaquine reste un agent utile pour le traitement du *Paludisme à falciparum*, mais en raison de son potentiel qui peut provoquer une hépatotoxicité, il est plus utilisé pour la prophylaxie antipaludique.

L'amodiaquine est disponible en comprimés de 150 à 600 mg sous formes génériques et sous la marque noms Camoquin et Flavoquine.

La posologie recommandée est de 10 mg / kg de la base une fois par jour pendant 3 jours amodiaquine généralement en combinaison avec d'autres agents antipaludiques. Les effets secondaires courants de l'amodiaquine comprennent des nausées, la diarrhée, des éruptions cutanées et des démangeaisons.

Mécanisme d'action : L'amodiaquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Son activité se caractérise par une action schizonticide sur *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* par destruction des parasites intra-érythrocytaires. L'amodiaquine pénètre dans les érythrocytes infestés et empêche le parasite de polymériser l'hème en un produit insoluble appelé l'hémozoïne, ce qui conduit à la mort du parasite.

Effets indésirables :

- Hépatotoxicité : Amodiaquine a été liée au sérum élévations des transaminases dans une petite proportion de patients (1%). Plus important encore, il y a eu plusieurs rapports de lésion hépatique aiguë idiosyncrasique due à l'amodiaquine. L'apparition de la blessure est habituellement de 1 à 4 mois, et est souvent associée à une agranulocytose. Le schéma d'élévation des enzymes sériques est le plus souvent hépatocellulaire, et des symptômes ressemblant à l'hépatite virale aiguë sont typiques.

Les caractéristiques d'hypersensibilité sont rares, tout comme les autoanticorps. L'hépatite peut être sévère, dont plusieurs cas nécessitant une transplantation du foie.

L'amodiaquine est plus recommandé pour une utilisation en prophylaxie contre le paludisme et est utilisé en grande partie pour la thérapie dans les zones endémiques à l'extérieur des États-Unis.

#### IV.2.2.2.2 Les amino-alcools

##### IV .2.2.2.2.1 Méfloquine



Méfloquine

[12]

La méfloquine est un dérivé 4-quinoleine-methanol de structure proche de la quinine. Elle n'est disponible que sous forme orale et possède une activité schizonticide sur les souches de *P. falciparum* chloroquinoresistantes. Elle est utilisée à visée curative et en prophylaxie, et commercialisée en France depuis 1985.

Mode d'action : Le mode d'action est commun avec celui de la quinine.

Pharmacocinétique :

Faute de forme parentérale disponible, la biodisponibilité orale absolue de la méfloquine est inconnue. La galénique des formes orales a été modifiée au cours du temps et permet d'améliorer l'absorption digestive avec une biodisponibilité évaluée à près de 90 %.

Le pic de concentration dans le sang ou le plasma est atteint en moyenne et suivant les études entre six et 24 heures après une prise unique. L'alimentation augmente et accélère significativement l'absorption de la méfloquine. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

La méfloquine se fixe intensément aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

Les voies métaboliques de la méfloquine chez l'homme sont peu connues. Le principal métabolite est le 4-carboxymefloquine, Les concentrations plasmatiques de ce métabolite sont supérieures à celles de la molécule mère après prises uniques, fractionnées ou répétées.

Son élimination est parallèle à celle de la méfloquine. La clairance systémique est lente et la demi-vie d'élimination est longue,

Toxicité :

- Toxicité neuropsychiatrique : Les manifestations les plus fréquentes (incidence entre 2 et 22 %) sont les vertiges, les rêves étranges ou cauchemars, l'insomnie, l'ataxie, les céphalées, les troubles visuels (diplopie) et les troubles de l'audition (hypoacousie, acouphènes). D'autres manifestations neurologiques plus sévères sont rapportées à type de convulsions, de troubles de la conscience, de désorientation et d'encéphalopathie. Dans le registre psychiatrique ont été observés des névroses, des dysthymies (dépression, manie), des hallucinations, des délires paranoïaques, des troubles anxieux, des agitations et des idées suicidaires<sup>[42]</sup>.

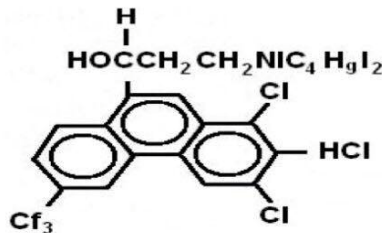
- Toxicité gastro-intestinale : Les effets digestifs sont fréquents, avec des nausées, des vomissements Des diarrhées de même que des douleurs abdominales.

Vomissements et diarrhées peuvent être responsables d'un échec thérapeutique lie à une diminution de la biodisponibilité.

- Toxicité Cardiovasculaire : La méfloquine peut être responsable de troubles du rythme cardiaque, le plus souvent asymptomatiques. Il s'agit de bradycardies sinusales survenant quatre à sept jours après la prise et se prolongeant sur trois à

quatre jours. Des arythmies sinusales transitoires asymptomatiques sont également rapportées. D'autres évènements beaucoup plus rares ont été signalés à type de bloc auriculoventriculaire transitoire, péricardite, myocardite, collapsus et infarctus du myocarde<sup>[42]</sup>.

#### IV.2.2.2.2 Halofantrine



Halofantrine

[12]

Appartenant à la famille des aryl-aminoalcools, dont font partie la quinine et la méfloquine. Il s'agit d'une molécule très liposoluble qui possède une activité sur les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. Elle est commercialisée en France depuis 1988.

Le mode d'action : Le mode d'action de l'Halofantrine reste peu étudié et méconnu. Il semble que la molécule agisse également au niveau de la détoxification de l'hème, mais l'existence d'autres sites d'action reste à préciser.<sup>[42]</sup>

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité orale absolue de l'Halofantrine est impossible à déterminer de façon précise en l'absence de forme injectable, mais elle est très significativement augmentée lors d'une prise au tour d'un repas riche en lipides.

Le pic de concentration de l'Halofantrine et l'AUC augmentent de façon proportionnelle à la dose administrée pour une gamme allant de 250 mg à 500 mg. Au-delà de 500 mg, il n'existe plus de proportionnalité entre la biodisponibilité et la dose. .

La fixation protéique est indéterminée. Le volume de distribution apparent dans l'étude d'Ohrt et al est de 93,4 L. kg-t.

L'Halofantrine est rapidement métabolisée en N-debutyl-Halofantrine, métabolite actif sur *P.falciparum*. Le pic de concentration de N-debutyl-Halofantrine suit celui de la molécule mère, mais est moins élevé. Le métabolisme in vivo de l'Halofantrine est peu connu, des données in vitro (sur microsomes hépatiques humains) montrent que la molécule est majoritairement métabolisée par le cytochrome P4503A4.

L'élimination est essentiellement digestive. La demi-vie d'élimination est soumise à une grande variabilité inter individuelle. la demi-vie d'élimination est très longue (15jours).

La demi-vie d'élimination de la N-debutyl-Halofantrine est du même ordre que celle de l'Halofantrine<sup>[42-43]</sup>.

Toxicité :

- Toxicité cardiaque : La toxicité cardiaque de l'Halofantrine a été explorée au tours de plusieurs études motivées par la survenue de morts subites ou d'arrêts cardiaques au cours de traitements a dose élevée, souvent après prise antérieure de mefloquine.

L'Halofantrine est responsable d'un allongement de l'espace QT (ou QTc), ainsi que de potentiels tardifs ventriculaires. L'association d'un allongement de l'espace QT et de potentiels tardifs ventriculaires entame un risque important de troubles du rythme ventriculaire tels que torsades de pointe ou tachycardie ventriculaire.

- Toxicité hématologique : De rares cas d'hémolyse intravasculaire ont été rapportés avec possibilité d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme impliqué est d'origine immunoallergique, lié à une sensibilisation par l'Halofantrine ou antimalarique de la même famille. Cet accident serait l'équivalent de la fièvre bilieuse hémoglobinurique connue avec la quinine. Cependant, la quinine a pu dans certains cas être utilisée en remplacement de l'Halofantrine sans aggravation de l'hémolyse.

- Toxicité neurologique : L'Halofantrine est impliquée dans la survenue d'un cas d'encéphalopathie convulsivante.

- Toxicité hépatique : Une élévation transitoire des transaminases a été occasionnellement signalée sous Halofantrine. Autres effets indésirables telles que nausées, diarrhées, céphalées et prurit sont signalés lors de traitements à doses usuelles.

Interactions médicamenteuses :

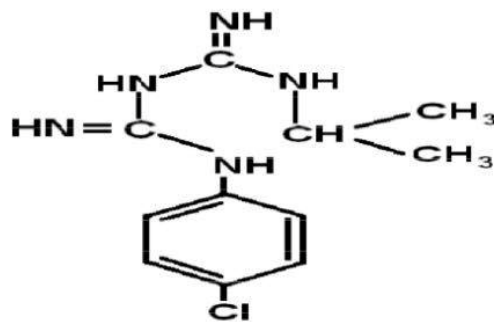
Il n'a pas été retrouvé d'interaction d'ordre pharmacocinétique rapportée avec l'Halofantrine. Les interactions potentielles d'ordre pharmacodynamiques concernent essentiellement les médicaments allongeant le QT.

#### IV.2.2.2.3 Luméfantrine

La luméfantrine est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens Halofantrine et méfloquine. Cette molécule n'est pas recommandée en monothérapie, la luméfantrine n'est disponible qu'en combinaison fixe avec l'artéméther<sup>[42]</sup>.

#### IV.2.2.2.3 Les antifoliniques

##### IV .2.2.2.3.1 Cycloguanil, proguanil



Proguanil

[12]

Il s'agit d'une pro drogue inactive qui nécessite d'être activée en cycloguanil (métabolite actif) par le CYP2C19, enzyme hépatique absent (déficit génétique) chez 3 % des occidentaux et 20% des Asiatiques. Cependant aucune étude n'a pu établir un lien entre un échec au traitement et le statut de métaboliser lent en CYP2C19.

Le proguanil est un antimalarique schizonticide d'action lente, actif sur les 4 espèces de plasmodium dont *Plasmodium falciparum* chloroquinolone résistant. Il peut être utilisé en zone de résistance II de l'OMS et éventuellement en zone III (forte zone de résistance)<sup>[41-42]</sup>.

Mode d'action : Relève de l'inhibition de la synthèse des folates (inhibition de la dihydrofolate réductase parasitaire). Son administration est exclusivement orale. Son indication principale est la chimioprophylaxie, soit seul, soit préférentiellement en zone de résistance en association avec l'atovaquone ou la chloroquine.

Pharmacocinétique :

Le proguanil est éliminé à 60% sous forme de métabolites hépatiques et 40% sous forme inchangée ; 60% de la dose administrée est éliminée dans les urines (sous forme inchangée et de métabolites).

La demi-vie du proguanil et de son métabolite actif le cycloguanil sont respectivement de 15 et 12 h, autorisant une prise par jour. On ne connaît pas d'interactions médicamenteuses ayant une traduction clinique.

Du fait d'une élimination rénale importante, la posologie doit être adaptée au débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min. Pas d'adaptation de posologie en cas de cirrhose, mais la plus grande prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Effets indésirables : Le proguanil pris seul est très bien toléré, il engendre des effets indésirables digestifs (nausées, vomissements) d'intensité modérée de faible fréquence (1% des cas). De rares ulcères buccaux ou des pertes de cheveux peuvent survenir (<1/5000 cas)

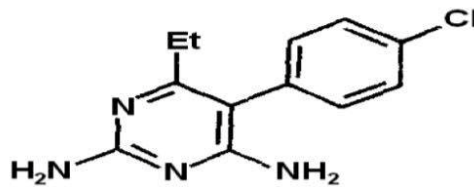
Précaution d'emploi : Dans le cadre d'une prophylaxie, il convient d'être attentif à tout signe pouvant évoquer la survenue d'un accès palustre (syndrome grippal, fièvre, myalgies, tremblements, frissons sueurs, nausées vomissements douleurs abdominales). Ces signes peuvent survenir dans les premières semaines suivant

le retour de zone impaludée, surtout en cas d'arrêt prématuré du traitement (devant être poursuivi 4 semaines après le retour).

Dans le cadre du traitement d'un accès palustre à *Plasmodium falciparum*, on suivra de près l'évolution des symptômes qui doivent rapidement (dans les 24 heures) s'amender. Tout trouble de la conscience devra faire évoquer un accès pernicieux devant être traité par quinine parentérale.

Il convient d'être attentif en présence de vomissements, fréquents en cas d'accès palustre, qui peuvent diminuer l'absorption intestinale <sup>[45]</sup>.

#### IV.2.2.2.3.2 Pyriméthamine :



Pyriméthamine

[12]

Mode d'action : Son mode d'action est donc similaire à celui du proguanil. Son activité antiplasmodiale est potentialisée par l'association avec un sulfamide, le plus souvent la sulfadoxine.

L'association des deux molécules est toujours commercialisée en France sous le nom de Fansidar® (comprimés contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine, solution injectable en intramusculaire contenant 400 mg ! de sulfadoxine et 20 mg de pyriméthamine).

En raison de sa toxicité non exceptionnelle et potentiellement grave, ce traitement n'est plus utilisé en prophylaxie. Son activité antiplasmodiale lente et

le niveau de résistance élevé de beaucoup de souches font que ce traitement est très rarement utilisé en curatif également<sup>[42-43]</sup>.

Pharmacocinétique :

La pyriméthamine est bien absorbée après prise orale chez le sujet sain. Le pic de concentration plasmatique se situe entre deux et six heures après la prise et son élimination est lente, avec une demi-vie terminale de SO a plus de 100 heures, ce qui permet de l'administrer en une dose unique.

L'excrétion urinaire se poursuit pendant au moins 30 jours et représente environ un tiers de la dose initiale.

Toxicité :

- Toxicité cutanée : De nombreux cas de réactions cutanées sévères ont été rapportées (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, vascularite cutanée, éruptions diffuses, lichen plan, photosensibilité). Les manifestations les plus sévères sont liées au sulfamide.

- Toxicité hématologique : Elle est liée à la pyriméthamine, mais serait plus marquée lors de l'association avec la sulfadoxine. Il s'agit de leucopénies, agranulocytoses, thrombopénies et pancytopenies. Des anémies mégaloblastiques sévères ont également été notées et un syndrome hémolytique et urémique a été rapporté chez un sujet porteur d'un déficit en G6PD.

- Toxicité respiratoire : Dyspnées et pleurésies sont possibles.

- Toxicité hépatique : Une élévation des transaminases d'intensité variable est possible. Des atteintes plus marquées sont rapportées avec ictère et hépatite granulomateuse. Un cas d'insuffisance hépatique a été signalé. L'atteinte

hépatique peut s'intégrer dans le cadre d'une vascularite ou être associée à une réaction cutanée. [42][43]

Autres effets secondaires : De rares cas de vascularites systémiques ont été signalés de même que des polyneuropathies. La pyriméthamine est tératogène chez l'animal. La grossesse reste une contre-indication, bien que les rares données existantes ne montrent pas d'anomalie évidente. Les autres contre-indications comprennent le déficit en G6PD et l'hypersensibilité connue à l'un des composants [45].

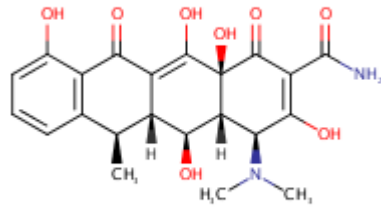
#### **IV.2.2.2.4 Antifolique**

##### **IV.2.2.2.4.1 Sulfadoxine**

Les sulfamides ne connaissent qu'un seul représentant à visée antipaludique : la sulfadoxine. Elle s'emploie en association fixe à la pyriméthamine (Antifolinique) dans la spécialité Fansidar® dans le traitement des accès palustres non compliqués à *P. falciparum* en cas de résistance aux amino-4-quinoléines ou de contre-indication aux autres antipaludiques.

Les sulfamides présentent une activité sporonticide chez l'anophèle par blocage de la sporogonie. Des manifestations cutanées (rash, urticaire, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) et hématologiques [30][32] [42-43].

#### IV.2.2.2.5 Doxycycline



[12]

La doxycycline est utilisée très ponctuellement en France en prophylaxie pour un séjour dans certaines régions d'Asie où la résistance à la méfloquine atteint 50 %, ainsi que dans les pays du groupe III (particulièrement l'Asie du Sud-Est) en cas de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.

La posologie est de 100 mg/j à débiter la veille du départ, à poursuivre tout au long du séjour et pendant quatre semaines après le retour. En raison du risque de toxicité sur les dents et sur les OS, la doxycycline est contre-indiquée pendant la grossesse et chez l'enfant de moins de 8 ans. Les sujets traités doivent être prévenus du risque de photosensibilité, les expositions solaires importantes devant être évitées.

Utilisation dans le traitement de l'accès palustre La doxycycline (200 mg/j) est associée à la quinine si la souche plasmodiale est issue d'Asie de Sud-Est ou d'Amérique du Sud. En dehors de possibles épigastralgies, le traitement est bien toléré.

Pharmacocinétique : La doxycycline orale est très largement absorbée (95 %) et les concentrations plasmatiques atteignent leur maximum environ deux heures après la prise. L'alimentation ne modifie pas l'absorption de la molécule.

Sa demi-vie d'élimination est relativement longue (16 à 18 heures). Contrairement aux autres cyclines, la doxycycline est essentiellement éliminée par voie digestive et ne s'accumule donc pas en cas d'insuffisance rénale.

Interactions médicamenteuses :

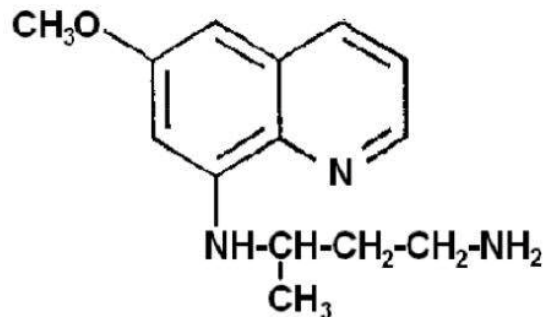
Contre-indications : + Rétinoïdes par voie générale : risque d'hypertension intracrânienne.

Précautions d'emploi :

- sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium, de calcium, Fe : formation de chélates, d'où diminution de l'absorption de la doxycycline d'où prendre ces traitements à distance de la doxycycline : au moins 2 h d'intervalle,
- inducteurs enzymatiques (antiépileptiques, antifongiques azolés) : augmentation du métabolisme de la doxycycline d'où diminution des concentrations plasmatiques de doxycycline,
- Didanosine : diminution de l'absorption digestive de doxycycline d'où prendre la didanosine à 2h d'intervalle de la doxycycline,
- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque d'hémorragies d'où surveillance plus fréquente de l'INR <sup>[44]</sup> .

## IV.2.3 Les gamétocytocides ou gaméticides

### IV.2.3.1 Primaquine



Primaquine

[12]

La primaquine ou (amino-4-méthyl-1-butylamino)-8 méthoxy-6 quinoléine appartient au groupe des amino-8-quinoléines. Il s'agit d'un dérivé de la pamaquine, premier amino-8 quinoléine synthétisée dans les années 1920, en Allemagne, à partir de travaux utilisant le bleu de méthylène pour colorer les parasites. Produite au cours de la seconde guerre mondiale, elle a été utilisée pour la première fois par les troupes américaines pendant la guerre de Corée.

Mode d'action : Très peu de preuves expérimentales sont disponibles concernant le mécanisme d'action de la primaquine. D'après des travaux datant de plus de 20 ans, des altérations dans l'ultrastructure de la membrane mitochondriale pourraient être le primumovens.

Ce sont les stades les plus inertes sur le plan métabolique qui sont les plus sensibles à la primaquine, peut-être en raison de leur impossibilité de régénérescence des membranes mitochondriales.

D'autres mécanismes sont évoqués, tels que la production de radicaux libres. Mais il faut noter que seules les formes érythrocytaires de *P. falciparum* sont facilement accessibles in vitro pour des travaux expérimentaux<sup>[44]</sup>.

Pharmacocinétique :

La primaquine est rapidement et totalement absorbée dans le tractus gastro-intestinal (biodisponibilité de 96 %).

La prise concomitante de nourriture ou de jus de fruit augmente la biodisponibilité de la molécule.

Elle se concentre dans le foie, le cerveau, le cœur, les poumons et les muscles squelettiques. Elle traverse la barrière placentaire.

Le volume de distribution moyen est d'environ 280 l et ne varie pas en fonction de la dose absorbée.

Le pic plasmatique est obtenu entre une et trois heures après la prise que ce soit chez le sujet sain ou le sujet impaludé.

Les concentrations maximales obtenues sont voisines de 60, 100 et 160 ng/ml pour une prise de 15, 30 et 45 mg, respectivement.

La demi-vie d'élimination de la primaquine est comprise entre quatre et huit heures.

Le métabolisme de la primaquine est lui aussi mal connu, en partie, en raison de l'instabilité de certains intermédiaires, à l'exception de la carboxyprimaquine. Cette carboxylation interviendrait dans les hématies. D'autres métabolites pourraient être produits, dont les quinone-imines toxiques. L'élimination des métabolites est urinaire.

Effets indésirables :

- Méthémoglobinémie : À l'état physiologique, le taux de méthémoglobine est de l'ordre de 1 à 2% de l'hémoglobine totale. La méthémoglobinémie devient symptomatique à partir de 20%. Après un traitement par primaquine, il est de l'ordre de 5%, que ce soit après 14 jours ou plusieurs semaines. La méthémoglobine revient à son niveau basal entre sept et 15 jours après l'arrêt du traitement.

- Douleurs abdominales : La survenue de douleurs abdominales est dose dépendante : 10% pour une dose de 30 mg, 5% pour une dose de 15 mg. Il s'agit cependant d'une plainte fréquente des patients et d'un risque de mauvaise compliance. Pour cette raison, la primaquine doit être administrée au cours d'un repas : une tartine beurrée suffit.

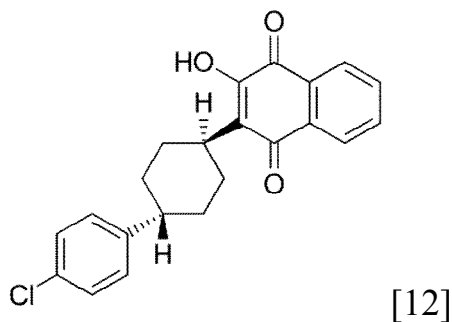
- Toux : Cet effet est retrouvé plus fréquemment chez les sujets recevant de la primaquine par rapport aux sujets recevant un placebo.

#### **IV.2.3.2Tafénoquine**

C'est un analogue synthétique de la primaquine à demi-vie beaucoup plus longue (14 jours contre six jours). Au Gabon, 200 mg/j de tafénoquine base pendant 3 jours successifs ont permis d'obtenir une protection de 100% pendant une durée de 11 semaines au moins. En faisant suivre la dose de charge (200 mg à 400 mg/j pendant 3 jours), par une dose d'entretien de 200 à 400 mg par semaine, l'efficacité protectrice est de 86 à 89%. Plus récemment ,400 mg/j pendant 3 jours, suivis de 400mg par mois, ont montré une bonne efficacité chez l'adulte en zone de haut niveau de chimiorésistance, La tolérance de la tafénoquine semble comparable à celle d'un placebo.

Les personnes porteuses d'un variant A de déficit en G6PD (variant fréquent en Afrique) ne semblent pas faire d'hémolyse particulière. La prise orale mensuelle permise avec ce produit est, bien entendu, un argument extrêmement intéressant pour améliorer la compliance. [45]

#### IV.2.3.3. Atovaquone :



L'atovaquone est un dérivé Hydroxynaphtoquinone, c'est un analogue de l'ubiquinone. L'atovaquone inhibe le transfert des électrons au niveau du complexe III de certains parasites comme *Pneumocystis jirovecii*, *Plasmodium falciparum* et *Toxoplasma gondii*. Elle peut être utilisée dans le traitement des infections correspondantes

Pharmacocinétique : Absorption lente, variable, augmentée 3 à 4 fois par un repas riche en graisse.

Liaison aux protéines plasmatiques: 99 %.

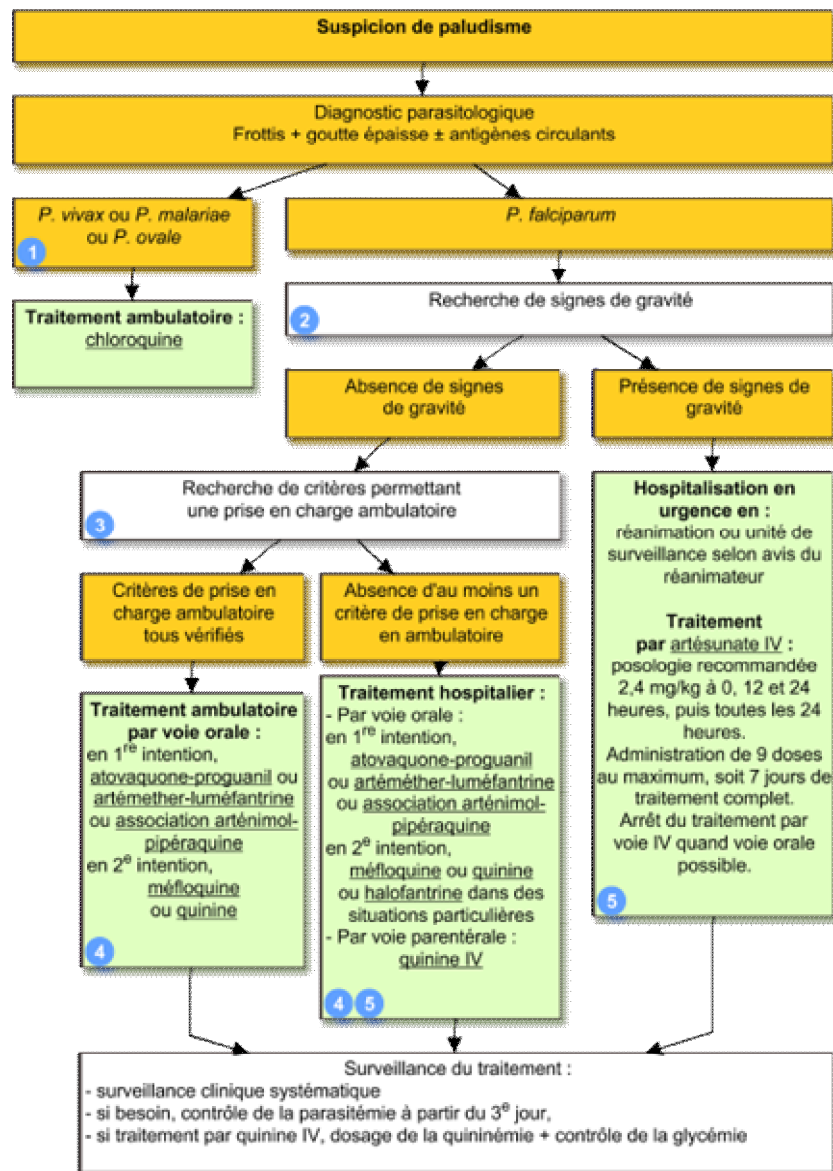
LCR: 1 % passe dans le LCR.

Double pic dans le plasma avec le 1er pic à 1-8 h après administration et le 2ème pic 1-4 jours après

Administration, T1/2 U longue de 1,5-3 jours.

Elimination à 94 % sous forme inchangée dans les fèces

#### IV.2.4 Les stratégies thérapeutiques :



#### **IV.2.5 Traitement prophylactique :**

Pour les ressortissants des pays d'endémie, elle n'est effectuée que dans deux circonstances : femmes enceintes, surtout primigestes, et parfois sujets hospitalisés. La chloroquine seule (10 mg/kg/semaine, sans dépasser 1 cp/j) ou parfois l'association avec le proguanil (20 mg/kg/semaine, sans dépasser 2 cp/j) sont utilisées. De plus, et malgré la toxicité potentielle des molécules impliquées, la prophylaxie utilisant deux cures systématiques de sulfadoxine-pyriméthamine au cours de la grossesse a été proposée.

Pour les voyageurs occasionnels en zone d'endémie, on utilise différents schémas en fonction des informations disponibles sur la chloroquino-sensibilité des souches palustres

- dans les pays du groupe I : Nivaquine® seule
- dans les pays du groupe II : Nivaquine® + Paludrine® ou Savarine® ; ou Malarone ®
- dans les pays du groupe III : Lariam® ou à défaut, Malarone® voire doxycycline.

La prise de tous ces produits doit être prolongée pendant quatre semaines au moins après le retour.

À ces schémas prophylactiques doivent toujours s'associer des mesures de protection contre les piqûres d'anophèles : moustiquaires, répellents...<sup>[46]</sup>.

## **1. L'association atovaquone-proguanil**

Cette association qui porte le nom de Malarone®, est très efficace dans le traitement de l'accès simple, surtout chloroquinorésistant, même quand celui-ci est dû à une souche résistante au proguanil. La tolérance digestive de la Malarone® n'est pas parfaite : 15 à 35 % de nausées-vomissements. Le laboratoire pharmaceutique qui détient cette molécule aurait l'intention d'en réaliser une large diffusion d'ici peu.

## **2. La pyronaridine**

Médicament utilisé en Chine depuis de nombreuses années, il est actuellement en cours d'évaluation en Afrique centrale et en Asie. Très efficace sur les souches chloroquinorésistantes, il pourrait remplacer la chloroquine en traitement de première intention<sup>[46]</sup>.

## **3. Le G25**

C'est le plus avancé de cette nouvelle classe de produits qui, en interférant avec le métabolisme phospholipidique du *Plasmodium*, perturbent la construction des membranes du parasite lors de son développement intra-érythrocytaire. Des études réalisées *in vitro* et chez le singe *Aotus* ont suscité de grands espoirs dans cette nouvelle voie de recherche<sup>[46]</sup>.

## **4. Les vaccins**

Même si les travaux se poursuivent dans les deux voies classiques : anti-sporozoïtes et anti-gamétocytes, rien de réellement nouveau n'est survenu depuis les très médiatiques mais hélas très décevants essais chez l'homme, menés par Manuel E. Patarroyo. Un essai américain très préliminaire chez 20 volontaires

avec un vaccin à base d'ADN " nu ", bien toléré, et déterminant l'apparition de lymphocytes T cytotoxiques pour le sporozoïte, vient d'être publiée dans la revue *Science*.

### **IV.3 Résistances au traitement**

*Plasmodium falciparum* (Pf), le parasite responsable du paludisme mortel de l'Homme, est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans tout le monde tropical. Chaque année en Afrique, environ 400 millions de cas de paludisme à *P. falciparum* surviennent, parmi lesquels plus de 1 million meurent.

Ce problème majeur de santé publique est aggravé par la diffusion générale de la résistance de Pf à la chloroquine dont l'émergence s'accompagne d'une augmentation de la mortalité liée au paludisme. *Plasmodium vivax* a acquis précocement la résistance aux antifoliques et, depuis quelques années, en Asie, à la chloroquine. La chloroquine reste très généralement efficace sur *P. vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*.

Le phénotype de chimiorésistance est déterminé in vitro par la culture du parasite en présence de médicament. Il ne prédit pas nécessairement un échec thérapeutique (particulièrement chez les sujets ayant acquis une immunité lors d'épisodes antérieurs de paludisme) ; inversement, la chimiorésistance n'est qu'une des causes possibles d'échec thérapeutique<sup>[46]</sup>.

#### **IV.3.1 Physiopathologie des résistances dans le paludisme**

Les parasites partagent avec les virus une grande variabilité génétique, source d'échappement immunitaire et de chimiorésistance. Les variants, issus d'erreurs de répllication de l'ADN, sont d'autant plus fréquents que la multiplication

asexuée est rapide et que les systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN sont imparfaits.

Au cours du cycle érythrocytaire de Pf, l'ADN se réplique cinq fois en 48 heures et la probabilité de mutation par nucléotide par réplication est de  $10^{-8}$ . Les mutations à l'origine des résistances altèrent le mécanisme d'accumulation du médicament ou modifient sa cible.

Elles sont le plus souvent délétères pour le parasite dont le potentiel reproducteur (fitness) est diminué. Contrairement aux cellules eucaryotes soumises à un antimitotique, le parasite soumis à un antipaludique ne compense pas la perte d'activité de la cible par une surexpression de son gène, qui est souvent en une seule copie, ou par un contournement de la voie métabolique. Dans ces conditions, la pression médicamenteuse a un rôle déterminant dans la sélection et le maintien des parasites résistants dans une population naturelle. Les antipaludiques se répartissent en lysosomotrope, qui s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite, et en antimétabolites, inhibiteurs compétitifs d'un métabolite essentiel, conditionnant deux mécanismes très différents de résistance <sup>[46]</sup>.

#### **IV.3.1.1 Perte du mécanisme d'accumulation d'un lysosomotrope, la chloroquine:**

La chloroquine a la capacité de se concentrer à partir de niveaux extracellulaires nanomolaires pour atteindre des niveaux micromolaires dans la vacuole digestive du trophozoïte érythrocytaire.

Dans la vacuole digestive, elle se fixe à l'hématine pour former un complexe toxique et inhiber sa détoxification sous forme d'hémozoïne. Les isolats

résistants présentent une altération de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive, réversible sous l'action de modulateurs des pompes membranaires comme le vérapamil.

Une spécificité structurale élevée de l'accumulation de médicaments est observée. Elle implique un transporteur-perméase spécifique ou une molécule associée à l'hématine dans la vacuole digestive. Cette spécificité limite la résistance croisée, ainsi la résistance à la chloroquine chez Pf ne s'étend pas à l'amodiaquine, une amino-4-quinoléine de structure proche.

Le gène *pfprt* code pour une protéine transmembranaire localisée dans la membrane de la vacuole digestive qui est le transporteur associé à la résistance à la chloroquine. Un ensemble de mutations de ce gène (haplotype) est retrouvé dans tous les isolats naturels de phénotype chloroquinorésistant issus d'échecs cliniques du traitement par la chloroquine. Le remplacement, par manipulation génétique du parasite, de l'haplotype *pfprt* sauvage par ce haplotype mutant suffit à conférer la résistance à la chloroquine.

La résistance à la chloroquine, en Afrique, résulte de la conquête, à la faveur d'un usage systématique de la chloroquine, de 90 % de l'aire de distribution de Pf par un mutant ayant émergé en Indochine dans les années 1950. L'haplotype sauvage n'a cependant pas été éliminé et représente encore près de la moitié des souches en circulation. Au plan stratégique, le remplacement de la chloroquine sera difficile compte tenu de ses qualités : antipyrétique, peu coûteuse, efficace dans un cas sur deux contre Pf et dans 99 % des cas contre *P. vivax*.

En 2003, 95 % des accès palustres de l'enfant en Afrique étaient encore traités par la chloroquine. D'autres antipaludiques majeurs : quinine, méfloquine, arté-

misinine, ont en commun avec la chloroquine la propriété de s'accumuler dans la vacuole digestive des parasites. Ils n'ont pas encore généré de parasites hautement résistants (multiplication de CI50 < 10 fois la valeur moyenne des souches sensibles). Pour ces médicaments, aucun mécanisme de résistance univoque n'a été découvert. La pression de sélection qui leur est associée est limitée par une pharmacocinétique d'élimination rapide (quinine, artémisinine) ou par un usage local (Asie du Sud-Est pour la méfloquine)<sup>[46-49]</sup> .

#### **IV.3.1.2 Modification de la cible d'un antimétabolite : antifolates et atovaquone**

Les Plasmodium humains ne peuvent pas utiliser les pyrimidines de l'hôte pour synthétiser leurs acides nucléiques. Ils les synthétisent donc par la voie métabolique des folate. Les mutations ponctuelles du gène codant pour la dihydrofolate réductase (pfdhfr) sont les bases moléculaires de la résistance de Pf à la pyriméthamine et au cycloguanil, le métabolite actif du proguanil (Paludrine®). Les mutations ponctuelles du gène de la dihydroptéroate synthétase (pfdhps) sont les bases moléculaires de la résistance de Pf à la sulfadoxine et à la dapsonne, respectivement utilisées en association avec la pyriméthamine (Fansidar®) ou le chlorproguanil (LapDap®). La substitution S108N de PfDHFR est la mutation primaire associée à la résistance à la pyriméthamine ou au cycloguanil ; les mutations N51I et C59R lui sont associées dans près de 90 % des cas. Ces mutations multiples diminuent l'efficacité de l'enzyme sur le dihydrofolate et sont donc défavorables aux parasites en l'absence de pression médicamenteuse. Le cytochrome b, cible de l'atovaquone, est le produit du gène mitochondrial pfcytb. Plus encore qu'avec les antifolates, l'utilisation de l'atovaquone non associée contre Pf sélectionne

rapidement des mutants résistants. Associé avec le proguanil sous le nom de Malarone®, cet antimétabolite est disponible en France pour le traitement et la chimioprophylaxie du paludisme depuis 1999 et 2001, respectivement. Une mutation ponctuelle sur le codon 268 du gène *pfcytb*, confère une très forte résistance à l'atovaquone (multiplication de CI50 > 1000 fois la valeur moyenne des souches sensibles), empêchant toute synergie d'action avec le proguanil sur le potentiel de membrane mitochondrial. Notons que l'association n'est pas véritablement une bithérapie car le cycloguanil, métabolite actif du proguanil, n'atteint pas une concentration inhibitrice de PfDHFR. Les mutants résistants qui émergent entraînent parfois des échecs thérapeutiques, sans apparente transmission anophélienne, car le coût de l'atovaquone–proguanil empêche un large usage en zone d'endémie<sup>[50-57]</sup>.

#### **IV.3.2 Répartition des résistances**

La surveillance des résistances de Pf a bénéficié de la standardisation du test d'efficacité thérapeutique par l'OMS en 1996–2001. Ainsi, une cartographie des taux d'échecs thérapeutiques de la chloroquine, de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'amodiaquine chez l'enfant non prémuni est accessible par pays pour l'Afrique. Ces cartes montrent l'hétérogénéité des résistances qui, comme une fractale, dépendent de l'échelle influencées principalement par l'épidémiologie locale, les usages thérapeutiques, les mouvements de populations. Dans la pratique, une répartition par pays en zones de résistance « absente » (zone 1), « présente » (zone 2), ou « fréquente » (zone 3), est seule opérationnelle pour le voyageur. (On peut y ajouter une zone « rare » pour la résistance de Pf à la méfloquine en Afrique ou de *P. vivax* à la chloroquine en Asie. En règle générale, les zones de résistance fréquente sont des régions où la

résistance concerne plusieurs molécules. La situation la plus critique est en jungle thaïlandaise et birmane où la poly-chimiorésistance est fréquente depuis 1980<sup>[58]</sup>.

**Tableau III: Fréquence de la chimiorésistance aux antipaludiques majeur par pays et par région en 2005**

Régions, Pays	Fréquence de résistance aux antipaludiques <sup>a</sup>					
	Chloroquine	Amodiaquine	Antifolates <sup>b</sup>	Quinine	Méfloquine	Artémisinine <sup>c</sup>
<i>Asie</i>						
Inde, Pakistan	+	-	+	-	-	-
Malaisie, Indonésie	+	±	+	-	-	-
Vietnam, Cambodge	++	+	++	±	±	-
Thaïlande, Myanmar	++	+	++	+	+	-
<i>Océan Indien</i>						
Madagascar	±	-	+	-	±	-
Comores, Mayotte	++	±	+	-	±	-
<i>Afrique</i>						
Mali, Niger, Burkina	+	-	+	-	±	-
Sénégal, Gambie	++	±	+	-	±	- <sup>d</sup>
Côte-d'Ivoire, Nigéria	++	±	+	-	±	-
Bénin, Togo	++	±	+	-	±	-
Cameroun, Gabon	++	+	+	-	±	-
Congo, RD Congo	++	+	+	-	±	-
Kenya, Tanzanie	++	+	++	-	±	-
<i>Amérique</i>						
Haïti, Saint-Domingue	-	-	-	-	-	-
Amazonie	++	+	+	±	+	- <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Chimiorésistance absente (-), rare (±), présente (+), fréquente (++ : > 25 %).

<sup>b</sup> Pyriméthamine, cycloguanil, sulfadoxine-pyriméthamine.

<sup>c</sup> Artémether et artésunate.

<sup>d</sup> Résistance évoquée mais non confirmée.

**Tableau IV: mutations vers la résistance aux antipaludiques identifiées chez *P. falciparum***

Antipaludique	Mutations de résistance (mutations additionnelles)		Valeur prédictive de l'échec
	Causale(s)	Liée(s)	
Chloroquine	<i>Pf</i> CRT K76T (A220S)	<i>Pf</i> MDR1 N86Y	Faible <sup>a</sup>
Amodiaquine	-	-	-
Quinine	-	-	-
Méfloquine	-	<i>Pf</i> MDR1 N86Y, (surexpression <i>Pfmdr1</i> )	Inconnue
Halofantrine	-	<i>Pf</i> MDR1 N86Y	Inconnue
Luméfantrine	-	-	-
Cycloguanil	<i>Pf</i> DHFR S108N + N51I ou C59R	-	Bonne
Pyriméthamine	<i>Pf</i> DHFR S108N (N51I, C59R, I164L)	-	Bonne <sup>b</sup>
Sulfadoxine	<i>Pf</i> DHPS A437G (K540E)	-	Bonne
Atovaquone	<i>Pf</i> CYTb Y268S, C, N	-	Bonne (absente à j0)
Artémether	-	-	-

<sup>a</sup> pour *Pf*CRT K76T.

<sup>b</sup> pour le triple mutant *Pf*DHFR S108N, N51I, C59R.

### **IV.3.3 Évolution prévisible des chimiorésistances**

La plupart des résistances ayant un coût biologique pour le parasite, leurs fréquences décroissent en l'absence de pression médicamenteuse. Si la pression sélective de résistance est gérable en agronomie, où l'on pratique la rotation des insecticides, dans la pratique médicale, la pression médicamenteuse échappe à toute logique gestionnaire. Les recommandations des organismes sanitaires (usage des médicaments essentiels dans une pathologie identifiée à des posologies adaptées) sont mal suivies, aussi bien par les prescripteurs que par les usagers (tradition, méconnaissance, coût, tolérance médiocre) que par l'industrie (qui répond à la forte demande de monothérapies sélectionnant des résistances établies). Dans ce contexte, compte tenu de la difficulté à retirer un antipaludique devenu dangereux quand il ne prévient plus le décès lié à la maladie, il apparaît souhaitable de limiter les pressions de sélection en les répartissant sur plusieurs antipaludiques, de préférence associés. La résistance croisée entre antipaludiques, phénomène lié à la communauté de leurs mécanismes de résistance, est limitée : la résistance fréquente à la chloroquine et à la sulfadoxine–pyriméthamine laisse à l'amodiaquine et au chlorproguanil-dapsone (LapDap®) un champ d'efficacité satisfaisant. Cependant, une recherche dynamique et innovante d'antipaludiques comme les trioxaquines, molécules à double mode d'action, s'impose pour renouveler l'arsenal thérapeutique antipaludique<sup>[59]</sup>.

**Tableau V: Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance**

« Adultes » [Collectif, Med Mal Infect. 2008; 38: 68-117]

## Chimio prophylaxie chez l'adulte

Molécule	Présentation	Posologie	Remarques	Durée traitement au retour
Nivaquine® (chloroquine)	Comprimés à 100 mg sécables	1 cp/j	Début le jour d'arrivée	4 semaines
Savarine® (chloroquine + proguanil)	Comprimés à 100 mg/200 mg	1 cp/j	Début le jour d'arrivée	4 semaines
Lariam® (méfloquine)	Comprimés à 250 mg quadrisécables	1 cp /semaine	Début 10 j avant le départ <b>CI</b> : Convulsions, ATCD ou TRT psy.	3 semaines
Malarone® (atovaquone-proguanil)	Comprimés à 250 mg/100 mg	1 cp/j	Début le jour d'arrivée <b>CI</b> : l. rénale <b>Précaution</b> : grossesse	7 jours
Doxypalu® (doxycycline)	Comprimé à 100 mg	1 cp/j	Début le jour d'arrivée <b>CI</b> : grossesse	4 semaines

25

**Tableau VI: Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance**

« Enfants » [Collectif, Med Mal Infect. 2008; 38: 68-117]

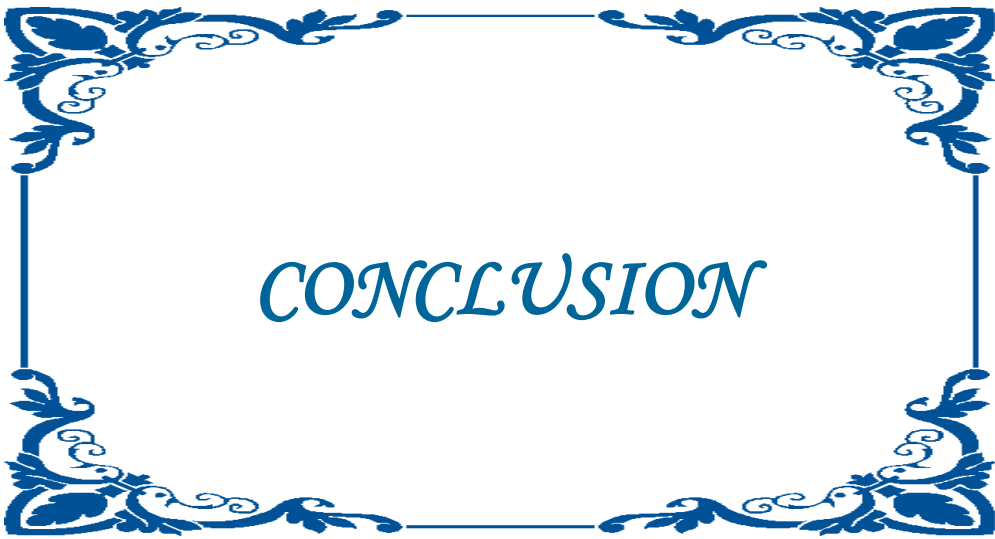
## Chimio prophylaxie chez l'enfant

Molécule	Présentation	Posologie	Remarques
Nivaquine® (chloroquine)	Sirop à 25 mg = 5 mL Comprimés sécables à 100 mg	<b>1,5 mg/kg/j</b> < 8,5 kg : 12,5 mg/j 9-16 kg : 25 mg/j 17-33 kg : 50 mg/j 33,5-45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles
Paludrine® (proguanil)	Comprimés sécables à 100 mg	<b>3 mg/kg/j</b> 9-16 kg : 50 mg/j 17-33 kg : 100 mg/j 33,5-45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloquine <b>CI</b> : poids < 9 kg
Lariam® (méfloquine)	Comprimés quadrisécables à 250 mg	<b>5 mg/kg/semaine</b> 15-19 kg : 1/4 cp/sem 20-30 kg : 1/2 cp/sem 31-45 kg : 3/4 cp/sem	<b>CI</b> : poids < 15 kg âge < 3 ans convulsions (plongée)
Malarone® E (atovaquone-proguanil)	Comprimés à 62,5 mg/25 mg	11-20 kg : 1 cp/j 21-30 kg : 2 cp/j 31-40 kg : 3 cp/j	Repas ou boisson lactée < 6 ans : écraser les cps > 40 kg ou 12 ans : Malarone® A : 1 cp/j
Doxypalu® (doxycycline)	Cp à 100 mg Cp à 50 mg	> 40 kg : 100 mg/j < 40 kg : 50 mg/j	<b>CI</b> : âge < 8 ans

26

#### IV.3.4 Mise en place et l'application d'un nouveau test d'amplification isothermique pour la détection rapide de la résistance à la chloroquine (de K76T) à *Plasmodium falciparum*

La Résistance à la chloroquine (CQ) de *Plasmodium falciparum* est déterminée par les mutations dans le gène de résistance à la chloroquine transporteur (Pfcrt). La mutation ponctuelle au niveau du codon 76 (K76T), qui a été observée dans plus de 91% d'isolats *P. falciparum* en Inde, est le principal déterminant de la résistance à la CQ. Pour surmonter les limitations et les défis des méthodes traditionnelles de détection des résistances, les auteurs de ce travail ont développé un outil facile à utiliser l'amplification isotherme (LAMP) pour la détection rapide de la mutation K76T associée à la résistance de CQ à *P. falciparum* avec la visualisation à l'œil nu. Les amorces conçues ont été synthétisées et optimisées pour distinguer spécifiquement les CQ mutants résistants de *P. falciparum*. La réaction est optimale à 61 ° C pendant 60 min en ajoutant un colorant la calcéine avant l'amplification pour permettre une détection visuelle. La méthode démontre la limite de détection < 2 ng/μl. Il s'agit à notre connaissance du premier rapport sur la mise en place d'un dosage facile, fiable et économique efficace pour la détection rapide et spécifique de la résistance à la CQ de *P. falciparum* .



Au cours de leur évolution, les micro-organismes ont su déjouer les pièges qui leur sont tendus par l'environnement et notamment leur hôte (immunité et utilisation de molécules anti-infectieuses). L'émergence et la diffusion de la résistance aux antipaludiques posent un sérieux problème de santé publique. *Plasmodium falciparum* est maintenant résistant à tous les antipaludiques utilisés même aux derniers commercialisés comme les associations à base d'artémisinine. Les échecs prophylactiques ou thérapeutiques entraînent une réémergence du paludisme s'accompagnant d'une augmentation de la transmission, de la morbidité et de la mortalité. La connaissance des mécanismes de résistance permet le développement de nouvelles molécules qui diminueront la résistance, d'identifier les cibles de nouveaux antipaludiques et enfin d'identifier des marqueurs moléculaires pour la surveillance de la résistance aux antipaludiques.

Les produits d'avenir réussiront-ils là où leurs prédécesseurs ont échoué, à savoir concilier une réelle efficacité durable et une bonne disponibilité à tous les niveaux de prise en charge des malades ?



*RESUME*

## RESUME

**Titre** : Accès palustre à *Plasmodium ovale* avec rupture de la rate et échappement thérapeutique à propos d'un cas

**Auteur** : STITOU Chaimae

**Mots Clés** : *Plasmodium ovale* - primaquine - rupture splénique -chimio prophylaxie

**Introduction** : Le paludisme est une infection parasitaire, potentiellement mortelle, due à l'infestation des hématies par des protozoaires (hématozoaires) appartenant au genre *Plasmodium*. Ces hématozoaires sont inoculés chez l'hôte humain par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin.

**Observation** : Il s'agit d'un cas clinique d'une Rupture splénique spontanée suite à un accès palustre à *Plasmodium Ovale* chez un patient ayant séjourné en RDC due à une résistance à la méfloquine.

**Discussion** : La «multithérapie» du paludisme est une des solutions envisagées pour améliorer les performances de la monothérapie, qu'il s'agisse d'obtenir la guérison à court ou à moyen terme, de prévenir la maladie, de vaincre ses chimiorésistances ou de contrarier son développement. L'espèce visée est presque toujours *Plasmodium falciparum*.

**Conclusion** : L'accroissement de la résistance du *P.falciparum* aux antipaludiques détermine des nouvelles stratégies de cette urgence thérapeutique. principalement la prévention, face à l'évolution galopante des chimiorésistances, en attendant un espoir d'une vaccination opérationnelle et efficace

## SUMMARY

**Title:** Ovarian plasmodium malarial access with rupture of the spleen and therapeutic exhaust for a case

**Author :** STITOU Chaimae

**Keys words:** *Plasmodium oval* - primaquine - splenic rupture - chemoprophylaxis

Introduction: Malaria, a parasitic disease, potentially fatal disease caused by infestation of erythrocytes by

Protozoa (parasites) of the genus Plasmodium (P.). These parasites are inoculated in the

Human host by the female Anopheles mosquito during a blood meal.

Observation: Treatment of a clinical case of spontaneous splenic rupture of Plasmodium Ovale malaria due to resistance to mefloquine, a case imported from the Democratic Republic of Congo.

Discussion: Combinations of various drugs are used for the prevention or treatment of malaria (most frequently Plasmodium falciparum), to improve the efficacy of immunotherapy. These regimens are prescribed for treatment and prevention and to reduce the risk of resistance.

Conclusion: The increased resistance of P. falciparum to antimalarials determines new strategies for this therapeutic emergency. Mainly prevention, in the face of the galloping evolution of chemoresistance, awaiting a hope of an operational and effective vaccination.

## ملخص

**العنوان :** الملاريا البيضوية مع تمزق الطحال والهروب العلاجية لتقرير حالة

**الكاتب:** ستيتو شيما

**الكلمات الأساسية:** المتصورة البيضوية - بريماكين - تمزق الطحال - الوقاية الكيميائية

**مقدمة:** الملاريا مرض طفيلي قد يعرض المريض للموت، ناجم عن إصابة خلايا الدم الحمراء من طرف البروتوزور (الطفيليات) من جنس بلاسموديوم. يتم تلقيح هذه الطفيليات في المضيف البشري عن طريق بعوضة الملاريا خلال حقن الدم لتمزق عفوي لطحالب بلاسموديوم فالسيباروم بسبب مقاومته للمفلوكين، حالة سريرية معالجة: تسجيل للأحداث

حالة مستوردة من جمهورية كونكو الديموقراطية.

**المناقشة:** إن "تعددية العلاج" للملاريا هي واحدة من الحلول المتوخاة لتحسين العلاج الفردي، سواء للحصول على العلاج الوجيه إلى علاج على فترة متوسطة، والوقاية من المرض، إلى التغلب على المقاومة الكيميائية أو إحباط تنميتها. الأنواع المستهدفة دائما ما تكون بلاسموديوم فالسيباروم.

**الخلاصة:** إن المقاومة المتزايدة من البلاسموديوم فالسيباروم لمكافحة الملاريا تحدد استراتيجيات جديدة لهذه الحالة الطارئة للعلاج. الاعتماد على الوقاية بالأساس، نظرا للتطور الهائل للمقاومة الكيميائية، حتى الأمل في الحصول على تلقيح فعال.



*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

- [1] Mouchet J. Médicament essentiel, biodiversité du paludisme dans le monde ; 2004; p24-37.
- [2] Daouda DaoM. Connaissances, attitude pratique des populations et morbidité palustre chez les femmes enceintes et les enfants de 0 à 5 ans à Sirakoro meguetana. Thèse N° 253, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Dakar, Sénégal 2012.
- [3] OMS : Paludisme, Aide-mémoire N°94 Décembre 2016
- [4] Zola EK. Analyse comparative de la prise en charge et du coût des soins d'un épisode du paludisme simple chez les enfants de moins de 5 ans dans les centres de santé St Joseph, Esengo et Déborah. Thèse. Université de Kinshasa. 2004
- [5] Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2007 ; 37 (3) : 153-161.
- [6] Mouchet J. Vecteurs et facteurs d'environnement Du paludisme. *Transfus Clin Biol* 1999 1YYY ; 6 : 35-43
- [7] Berry A, Iriart X, Magnaval J-F. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme, *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009 ; 416 :65-70
- [8] White NJ. *Plasmodium knowlesi*: le cinquième parasite du paludisme humain. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):172-3.

- [9] Fong YL, Cadigan FC, Coatney GR. Un cas présomptif de *Plasmodium knowlesi* chez l'homme en Malaisie. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971;65(6):839-40.
- [10] Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* chez les humains est largement distribué et potentiellement mortel. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2):165-71.
- [11] Kantele A, Marti H, Felger I, et al. La malaria du singe chez un voyageur européen au retour de Malaisie. *Emerg Infect Dis* 2008;14(9):1434-6.
- [12] Morb M. Le paludisme simien chez un voyageur américain. *Wkly Rep* 2009;58(9):229-32.
- [13] Thellier M, Datry A, Alfa Cisse O. et al. Diagnostic du paludisme Utilisation de sang épais: définition et évaluation d'un processus plus rapide Protocole avec lisibilité améliorée. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96(2):115-24.
- [14] Beadle C, Long GW, Weiss WR, et al. Diagnostic du paludisme par détection de l'antigène HRP-2 de *Plasmodium falciparum* avec une jauge rapide Test de capture d'antigène. *Lancet* 1994; 343(8897):564-8.
- [15] Howard RJ, Uni S, Aikawa M, et al. Sécrétion d'un histidinoir paléarique Protéines (Pf HRP II) provenant des érythrocytes infectés par *Plasmodium falciparum*. *J Cell Biol* 1986; 103(4):1269-77.

- [16] Hayward RE, Sullivan DJ, Day KP. Sécrétion d'un histidinoir paléariqueProtéines (Pf HRP II) provenant d'érythrocytes infectés par Plasmodium falciparum. *ExpParasitol*2000; 96(3):139-46.
- [17] Humar A, Ohrt C, Harrington MA, et al. Le diagnostic De Plasmodium falciparum malaria chez le voyageur. *Am J Trop Med Hyg*1997; 56(1):44-8.
- [18] Laferi H, Kandel K, Pichler H. Test de la jauge graduelle faussement positif pour le paludisme, *N Engl J Med* 1997; 337(22):1635-6.
- [19] Lee N, Baker J, Andrews KT, et al. Effet de la variation de séquence dans La protéine riche en histidine de Plasmodium falciparum 2 sur la liaison de spécifique Anticorps monoclonaux: implications pour les tests diagnostiques rapides pour le paludisme. *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2773-8.
- [20] Piper R, Lebras J, Wentworth L, et al. Diagnostic d'immunocapture Des tests pour le paludisme utilisant la lactate déshydrogénase de Plasmodium (pLDH). *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(1):109-18.
- [21] Makler MT, Hinrichs DJ. Mesure du lactate déshydrogénase Activité de Plasmodium falciparum comme évaluation de la parasitémie, *Am J Trop Med Hyg* 1993;48(2):205-10.
- [22] De Pina JJ, Garnotel E, Hance P, et al. Diagnostic du paludisme importé En France. *Med Mal Infect* 2007; 37 (11): 710-5.

- [23] Grobusch MP, Hanscheid T, Zoller T, et al. Immunochromatographique rapide Détection de l'antigène malarial peu fiable pour la détection de Plasmodium malariae et Plasmodium ovale. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21(11):818-20.
- [24] Marx A, Pewsner D, Egger M, et al. Meta-analyse: précision de Tests rapides pour le paludisme chez les voyageurs qui retournent des zones endémiques. Ann Intern Med 2005;142(10):836-46.
- [25] McCutchan TF, Piper RC, Makler MT. Utilisation du diagnostic rapide du paludisme Test pour identifier l'infection par Plasmodium knowlesi. Emerg Infect Dis 2008; 14(11):1750-2.
- [26] Ong CW, Lee SY, Koh WH, et al. Le paludisme chez les humains: un diagnostic Dilemme avec données de laboratoire. Am J Trop Med Hyg 2009; 80(6):927-8.
- [27] Jauregui berry G, Hatin I, d'Auriol L, et al. Détection par PCR de Plasmodium falciparum par des sondes oligonucléotidiques. Mol Cell Probes 1990; 4(5):409-14.
- [28] Berry A, Fabre R, Benoit-Vical F, et al. Contribution de la PCR Méthodes de diagnostic et de traitement du paludisme importé. Med Trop 2005; 65(2):176-83.
- [29] Berry A, Benoit-Vical F, Fabre R, et al. Méthodes basées sur la PCR à la Diagnostic de paludisme importé, Parasite 2008;15(3):484-8.

- [30] Wéry M. Revue des méthodes de diagnostic du paludisme au laboratoire ,Immunoanalboil spec 1999; 14:318-327
- [31] J-MM. Paludisme un nouveau standard avec la technologie LAMP. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - N°486 2016 .; 486 ; 11.
- [32] Dao DD, et al. La pharmacocinétique d'une dose orale unique d'Artémisinine chez les patients atteints de paludisme à la falciparum sans complication Am J Trop Med Hyg 1997 ; 56 : 503-7.
- [33] Ambroise-Thomas I, Nouveaux médicaments antipaludiques. Rev Prat1998;48: 287-90.
- [34] Batty KT, Thu LT, Davis TM. Ilett KF. Mai TX. Hung NC,Et al, Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de L'artésunate par voie intraveineuse par voie orale chez le falciparum sans complication paludisme.malar j1998; 45 : 123-9.
- [35] Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF, Agents. Antimicrobiens Dans La base pharmacologique de la thérapeutique.Revue des connaissances scientifiques 1996; p. 965-85.
- [36] Helsby NA, Edwards G, Breckenridge AM, Ward SA. la Pharmacocinétique à doses multiples de proguanil. Br J ChnPharmacol1993;35: 653-6.

- [37] Bygbjerg I, Ravn P, Ronn A, Flachs H, Hvidberg EF. Humain Pharmacocinétique du proguanil et de ses métabolites. *Trop Med Parasitol* 1987 ; 38 : 77-80.
- [38] Touze JE, Keundjian A, Fusai T, Doury JC. Pharmacocinétique humaine De chloroquine et de proguanil livrés en une seule capsule pour la chimioprophylaxie du paludisme. *Trop Med Parasitol* 1995;46: 158-60.
- [39] Mansor SM, Navaratnam V, Mohamad M, Hussein S, Kumar A, Jamaludin A, et al. Dosage cinétique à dose unique de la triple combinaison Mefloquine / Sulfadoxine / Pyriméthamine. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:381-6.
- [40] Radloff PD, Philipps J, Nkeyi M, Hutchinson D, Kremsner PG. Atovaquone ET proguanil pour le paludisme par *Plasmodium falciparum* *Lancet* 1996;347: 1511-4.
- [41] Hussein Z, Eaves J, Hutchinson D, Canfield CJ. Population Pharmacocinétique de l'atovaquone chez les patients souffrant de paludisme aigu Causée par *Plasmodium falciparum*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1997 : 61 : S18-30
- [42] Chandénier J et Danis M. Le traitement du paludisme : actualité et perspectives. *Développement et Santé*, 1998 ; n° 138.
- [43] Lebrun-Vignes B . Les antimalarique, pharmacocinétique et toxicité chez l'adulte, *Méd et Maladies Infect* 29 1999 : 29 Suppl 2 : 229-48.

- [44] Dr D Filisetti & Pr L Monassier .Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012 « Les antipaludéens »2012Chap16-Antipaludeens
- [45] M. Olivera, F. Simonb, F. de Monbrisonc, A.H. Beavoguic, B. Pradinesd, C. Ragota, J.L. Moalica, C. Rappe, S. Picotc. Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme, *Médecine et Maladies Infectieuses*, numéro 4, 2008:38: 169-179.
- [46] J. Le Bras\*, L. Musset, J. Clain. Les résistances aux médicaments antipaludiques, *Médecine et Maladies Infectieuses* ,2006 ; 36(8):401-405.
- [47] Wellems T, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001; 184:770–6.
- [48] Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, DiourtéY,et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med* 2001; 344:257–63.
- [49] Durand R, Jafari S, Vauzelle J, Delabre JF, Jesic Z, Le Bras J. Analysis of pfcrt point mutations and chloroquine susceptibility in isolates of *Plasmodium falciparum* . *MolBiochemParasitol* 2001; 114:95–102
- [50] Basco LK, Eldin de Pécoulas P, Wilson C, Le Bras J, MazabraudA. Point mutation in the dihydrofolate reductase gene as the molecular basis for pyrimethamine and cycloguanil resistance in *Plasmodium falciparum*. *MolBiochemParasitol* 1995; 69:135–8.

- [51] Wang P, Read M, Sims PF, Hyde JE. Sulfadoxine resistance in the human parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilisation. *Mol Microbiol* 1997; 23:979–86.
- [52] Nzila-Mouda A, Mberu EK, Sibley CH, Plowe CV, Winstanley PA, Watkins WM. Kenyan *Plasmodium falciparum* field isolates: correlation between pyrimethamine and chlorcycloguanil activity in vitro and point mutations in the dihydrofolate reductase domain. *Antimicrobials Agents Chemother* 1998; 42:164–9.
- [53] Sirawaraporn W, Sathitkul S, Sirawaraporn R, Yuthavong Y, Santi DV. Antifolate-resistant mutants of *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997; 94:1124–9.
- [54] Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK, Kyle DE, Hutchinson DB, Canfield CJ. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54:62–6.
- [55] Musset L, Pradines B, Parzy D, Durand R, Bigot P, Le Bras J. Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 *Plasmodium falciparum* isolates from untreated travelers. *J Antimicrobials Chemother* 2006; 57:110–5.
- [57] Srivastava IK, Rottenberg H, Vaidya AB. Atovaquone, a broad spectrum antiparasitic drug, collapses mitochondrial membrane potential in a malarial parasite. *J Biol Chem* 1997; 272:3961–6.

- [58] Kublin JG, Witzig RS, Shankar AH, Zurita JQ, Gilman RH, GuardaJA, et al. Molecular assays for surveillance of antifolate-resistant malaria. *Lancet* 1998;35:1629–30
- [59] AMBROISE-THOMAS P. Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med. Trop.* 2000;60:219-222
- [60] GC, Zumla AI. Malaria in Manson's Tropical Diseases. London Saunders. 2009: 1201-1300.
- [61] Strydom KA, Ismail F, Freaan J. Plasmodium ovale: a case of not-so-benign tertian malaria. *Biomed central* 2014; 10: 13-85.
- [62] Fuks D, Browet F, Brevet M, Vidal B, Manaouil D, Regimbeau JM. Spontaneous splenic rupture during a febrile crisis of Plasmodium falciparum malaria. *JChir(Paris)*.2005;142:403-4.
- [63] Kianmanesh R, Aguirre HI, Enjaume F, Valverde A, Brugiere O, Vacher B, et al. Ruptures non traumatiques de la rate : trois nouveaux cas et revue de la littérature. *Ann Chir.* 2003; 128: 303-309.
- [64] Lemmerer R, Unger M, Voßen M, Forstner C, Jalili A, Starzengruber P, et al. Case report: Spontaneous rupture of spleen in patient with Plasmodium ovale malaria. *Wien KlinWochenschr.* 2016; 128: 74-77.
- [65] Mueller I, Zimmerman PA, Reeder JC. Plasmodium malariae and Plasmodium ovale – the 'bashful' malaria parasites. *Trends Parasitol.* 2007; 23: 278–283.

- [66] Osman MF, Elkhidir IM, Rogers SO, Williams M. Non-operative management of malarial splenic rupture: The Khartoum experience and an international review. *International Journal of Surgery*. 2012; 410-414.
- [67] Correia M, Amonkar D, Audi P, Kudchadkar S. Spontaneous rupture of a malarial spleen - A case report and review of literature. *The Internet Journal of Surgery*. *The Internet Journal of Surgery*. 2009 ; 23(2).
- [68] Kapoor U, Chandra A, Kishore K. Spontaneous rupture of spleen with complicated falciparum malaria in a United Nations Peacekeeper: a case report. *Med J Armed Forces India*. 2013; 69: 288-290.
- [69] Ozsoy MF, Oncul O, Pekkaşali Z, Pahsa A, Yenen OS. Splenic complications in malaria: report of two cases from Turkey. *J Med Microbiol*. 2004; 53: 1255-

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرياض -

### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 56

سنة: 2017

**المالاريا البيضوية  
مع تمزق الطحال والهروب العلاجية  
(بصد حالة واحدة)**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**الآنسة: شيما استيتو**

المزادة في: 12 ماي 1991 بتطوان

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

الكلمات الأساسية: المتصورة البيضوية - بريماكين - تمزق الطحال - الوقاية الكيميائية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: إدريس لخلو أمين أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد: بدر الدين الميموني أستاذ في علم الطفيليات والفطريات
أعضاء	السيد: مراد بوشريق أستاذ في علم الطفيليات والفطريات
	السيدة: حكيمه قباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
	السيد: منصف الربحي أستاذ في الطب الباطني