

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 186

**PALUDISME :
EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE ET FORMES CLINIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Yassine KHAOUDI

Né le 09 Janvier 1988

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - A Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: érythrocytopathie, plasmodium, anophèle femelle, endémie, neuro-paludisme,
lutte anti-vectorielle .

JURY

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENTE &
RAPPORTEUR**

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

}
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً
و قلباً خاشعاً وشفاء من كل داء و سقم



17 JUIN 2013

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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

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

Décembre 1988

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. FERHATI Driss

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

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. HASSOUNI Fadil
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. IBRAHIMY Wafaa
 Pr. MANSOURI Aziz
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. MOULINE Soumaya
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi

Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

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

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

Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed

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

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. KARIM Abdelouahed
 Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 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. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*

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

Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*

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

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 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

PROFESSEURS AGREGES :
Mars 2009

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

Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

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

Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

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

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces





A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général
des Forces Armées Royales.*

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

Professeur de Médecine Interne.

Inspecteur en second du Service de Santé des F A R

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
AHMED MOUDEN :*

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

*Médecin-chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées
Royales.*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
ABDELKRIM MAHMOUDI:*

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HASSANE ISMAILI :

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID:

Professeur de Cardiologie.

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

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin-Lt-Colonel

ABDELAZIZ BOUSNANE :

Commandant le Groupement Formation et Instruction

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*



A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

✎ Je dédie cette thèse à ... ✎

A Mon Père

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

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

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

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

A Ma Mère

الجنة تحت أقدام الأمهات

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

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

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

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

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

A la mémoire de mes grands- parents

*J'aurais bien voulu que vous soyez
parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

Sans vous je ne suis rien.

Je vous dois tout.

MA GRANDE ET ADORABLE SŒUR

*L'artiste de la famille, et la photographe idéale,
je te remercie pour ta gentillesse et ta serviabilité, je te
dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères
de succès et de réussite
dans ta vie professionnelle et familiale
Que dieu te réserve le meilleur avenir
et beaucoup de bonheur.*



Aux familles

KHAOUDI ET BELGHAZAL

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

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A mon professeur
EL Hamzaoui Sakina

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

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

*Une personne extraordinaire, toujours présente,
disponible et surtout sincère, préparer ce travail avec vous
était un pur moment de joie, je ne vous remercierai jamais
assez pour le temps que vous m'avez accordé .Merci
Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma haute
considération et de ma profonde reconnaissance.*



A mes amis (es)

*Je ne vais pas citer les noms car ils sont nombreux,
cependant,*

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

Que notre amitié demeure pour toujours.

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



Remerciements





*A Notre Maître, Rapporteur et Président du Jury
Madame le Professeur Sakina ELHAMZAOUI
Professeur agrégé en microbiologie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions très vivement
de la bienveillance et de l'attention dont vous nous
entourez.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de notre profond respect et nos vifs remerciements.*

*A notre maitre et Juge de Thèse
Madame Le Professeur N. MESSAOUDI
Professeur agrégé en Hématologie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous sommes très touchés par la spontanéité avec
laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés de votre présence parmi
notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre
vive gratitude et de nos respectueux sentiments.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Saïda TELLAL
Professeur agrégé en Biochimie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous sommes profondément reconnaissants de
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre
gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre
grande attention et notre profond respect.*

Sommaire

INTRODUCTION	01
OBJECTIFS	04
Historique et acctualité	04
EPIDEMIOLOGIE	09
L' AGENT PATHOGENE	09
RESERVOIR.....	14
TRANSMISSION VECTORIELLE	14
RECEPTIVITÉ	18
LES FACTEURS FAVORISANTS	19
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET REPARTITIONS GEOGRAPHIQUES.....	21
PHYSIOPATHOLOGIE.....	25
DIAGNOSTIC POSITIF CLINIQUE.....	28
FORMES CLINIQUES.....	43
DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	61
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	68
TRAITEMENT.....	75
PROPHYLAXIE	87
VACCINATION ANTI8 PALUSTRE.....	94
CONCLUSION.....	96
RESUME	98
REFERENCES	101

1-Introduction

Endémie parasitaire majeure (palus=marais) ou (malaria=mauvais air) appelé le paludisme due à la présence et à la multiplication dans l'organisme d'hématozoaire, du genre plasmodium transmis par un moustique, l'anophèle femelle.

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



Figure 1 : Biotope favorable a la prolifération des anophèles¹

Il reste en 2002 la première endémie parasitaire mondiale. En Afrique subsaharienne c'est le problème de santé publique le plus grave comme le montrent les données suivantes, 550 millions de personnes vivent en zones impaludées; 75 % peuplent les zones de forte endémies et 18% environ sont sous la menace d'une épidémie de paludisme; l'OMS rapporte qu'il s'y produit chaque année entre 270 et 480 millions de cas cliniques, et entre 1,5 et 2,7 millions de décès; un enfant de moins de cinq ans sur vingt meurt chaque année d'une maladie liée au paludisme; environ 5 à 40 % atteint de formes graves de paludisme décèdent, 80% des cas cliniques sont pris en charge au niveau communautaire, mais, par manque de ressources humaines et surtout financières, cette prise en charge n'est pas encore bien réalisée. Les conséquences économiques liées au paludisme sont énormes: le cout d'un cas de paludisme est évalué à l'équivalent de la perte de 12 journées de travail-

¹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

production/homme, plus de 2 milliard de dollars américains ont été dépensés en 1997 pour la lutte anti paludique².

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



Figure 2 : Démonstration de l'utilisation du DDT (*dichlorodiphényltrichloroéthane*) par un soldat américain³.

D'où on a marqué qu'en 1989 on assiste à une augmentation de l'incidence liée au développement de la résistance du *plasmodium falciparum* à la chloroquine utilisée en chimio prophylaxie (1123 cas). De nouveaux moyens de lutte ont été utilisés à partir de 1990 tel que des moustiquaires imprégnées d'insecticide ou la chimio prophylaxie par l'association « chloroquine-proguanil », il a été observé alors une chute de l'incidence qui est passé de 1123 cas en 1989 à 433 cas en 1994.

²M.C. Baudon(2001), Les paludismes

³ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

2- Objectifs

- Etudier l'histoire du paludisme depuis les origines de l'homme jusqu'aujourd'hui ;
- Etudier les 5 espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme et leurs répartitions géographiques ;
- Définir le cycle des plasmodiums chez l'homme ainsi que chez l'anophèle femelle ;
- Déterminer les faciès épidémiologiques du paludisme ;
- Etudier la chimiorésistance à la chloroquine ainsi que sa répartition géographique ;
- Expliquer la physiopathologie du paludisme ;
- Poser les diagnostics, positif et différentiel et définir les formes cliniques du paludisme ;
- Apprendre les modalités du nouveau protocole du traitement anti paludique ;
- Définir la chimio prophylaxie anti paludique et appliquer les mesures de lutte anti vectorielle.

3. Historique et actualités

Depuis nos ancêtres⁴

Le paludisme affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans et était pathogène depuis le début de l'histoire de notre espèce. On trouve ainsi des parasites proches de celui de la malaria chez les chimpanzés, l'espèce la plus proche de l'homme. Les chimpanzés abritent un parasite du paludisme, le *Plasmodium reichenowi*, proche parent du *Plasmodium falciparum*; les gorilles abritent quant à eux le *Plasmodium falciparum* qui pourrait être à l'origine du parasite humain (le séquençage de l'ADN du *Plasmodium falciparum* dans des fèces de gorille infecté montre par analyse phylogénétique que ce parasite primatophile serait l'ancêtre de la souche qu'on retrouve chez l'homme). Il y a environ 10 000 ans, le paludisme a connu un impact majeur sur la survie humaine, ce qui coïncide avec le début de l'agriculture (révolution néolithique) donc à la sédentarisation. Une des conséquences (impact + modification du mode de vie) en est la sélection naturelle des gènes de la drépanocytose, des thalassémies, du déficit

⁴ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

en glucose-6-phosphate déshydrogénase, de l'elliptocytose héréditaire (appelée dans certains cas ovalocytose). Ces maladies qui touchent les globules rouges, donnent un avantage sélectif envers le paludisme.

Des fièvres mortelles - dont le plus ancien est probablement le paludisme - ont été rapportées depuis les premiers écrits concernant les infections dues à un parasite est le papyrus Ebers rédigé à Louxor en 1500 avant J.-C.; la découverte dans les momies de cette époque d'œufs calcifiés d'helminthes confirme le bien-fondé des observations. En janvier 2010, une équipe de scientifiques égyptiens et américains ont prouvé, par l'analyse de l'ADN, que Toutânkhamon était atteint de paludisme au moment de son décès (vers -1327). En Inde, dès l'antiquité, les Veda « Textes de la connaissance » font état des fièvres paludiques; les médecins Charaka et Sushruta (probablement V^e siècle av. J.-C.) en font une description et lui associent, déjà, la piqûre de moustique. Les symptômes de fièvre intermittente ont été décrits par Hippocrate qui lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types: febris tertiana (tous les trois jours), quartana (tous les quatre jours), et quotidiana ou continua (maintenant appelée tropica). Vers 186 avant J.-C. apparaît, dans certaines régions de Chine, l'utilisation, de tisane, du qing hao su appelé plus tard artémisinine en Occident et extrait d'une plante médicinale utilisée comme antipyrétique appelée qing hao (*Artemisia annua* ou Armoise annuelle »). D'usage encore plus ancien, les racines du chángshān (*Dichroa febrifuga*) ont aussi d'indubitables effets médicaux. Des références ont été trouvées à des périodes de fièvre paludique en Chine et à des symptômes de cette maladie dans le Huangdi Neijing (« Le Canon de Médecine ») datant des environs du premier siècle avant notre ère.

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

ses pièces. *Plasmodium vivax* a sévi jusqu'en 1958 dans les polders de Belgique et des Pays-Bas.

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

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



Figure (3)⁵

Marchiafava, Celli et Golgi distinguent bientôt trois espèces parasitaires de l'homme: *plasmodium vivax*, *falciparum* et *malariae*. de 1895 à 1897 la transmission de cette affection parasitaire par un moustique du genre anophèle femelle a été confirmée par Grassi en 1898. Stephens isole en 1922 une autre espèce plasmodiale: *plasmodium ovale* pathologique pour l'homme. En 1948, Shortt et Garnham mettent en évidence l'existence de formes exoérythrocytaires tissulaires dans le foie expliquant ainsi la phase prépatente et peut être la survenue des rechutes (accès de reviviscence schizogonique). De 1820 jusqu'à 1940, aucun progrès thérapeutique n'avait été réalisé, mais peu avant la seconde guerre mondiale, la chloroquine, premier antipaludique de synthèse, est préparé et ouvre la voie à toute une série de dérivés. La guerre du Pacifique à partir de 1942, privant les Etats Unis des plantations indonésiennes du quinquina, active les recherches. Contre le vecteur, les insecticides de contact, à effet rémanent tel le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) sont dès la fin de la guerre largement utilisés. Grâce à ces nouvelles armes, l'éradication du paludisme paraît possible. En 1957 elle est entreprise à l'échelle mondiale par l'OMS. Après des succès rapides, surtout en zone subtropicale et tempérée, dans les pays développés, dans les îles, les progrès deviennent lents en particulier dans les pays désertés.

⁵ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

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

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

Contre le vecteur les problèmes sont d'ordre technique tel que la résistance aux insecticides, mais surtout économique le coût des insecticides et de leur mise en œuvre est surtout exorbitant; le traitement du paludisme requiert de nouveaux produits efficaces contre les souches résistantes aux amino-4-quinoléines et des antipaludiques à visée exo érythrocytaire. L'immunothérapie est sans doute la voie de l'avenir qu'il s'agisse d'immuno-stimulation non spécifique, ou d'un vaccin dont la mise au point quoique difficile ne paraît plus utopique en raison des succès obtenus en expérimentation animale, de la réussite de la culture in vitro des stades érythrocytaires ainsi qu'hépatiques du *plasmodium falciparum* par Trager et Jensen en 1976.

- En 2004, d'importants progrès en pharmacologies ont été réalisés, l'équipe du D^r Jonathan Vennerstrom de l'université du Nebraska d'Omaha réussit à synthétiser de l'acide artémisinique pouvant être converti en artémisinine plus efficace (in vitro) que celle produite naturellement. Cette molécule (OZ-277 ou RBx11160) n'a à ce jour (avril 2011) induit aucune résistance connue de la part de Plasmodium.
- En mars 2006, deux équipes internationales montrent l'efficacité de diverses plantes dont le Quassia. À la même date, des chercheurs de l'université de Lille développent une molécule, la « ferroquine », en greffant à un endroit précis de la molécule de chloroquine un ferrocène. La ferroquine serait jusqu'à 30 fois plus efficace que la chloroquine. Aucun cas de résistance chez *P. falciparum* n'est apparu (tant sur des isolats de terrain que sur des lignées de parasites entretenues au laboratoire) (avril 2011).
- En septembre 2006, une équipe française isole un principe antipaludique (la simalikalactone D) de la tisane de Quassia amara utilisée en Guyane contre le paludisme.

- En 2008, des biologistes du Georgia Institute of Technology d'Atlanta révèlent que certains composés fongicides naturels de l'algue rouge *Callophycus Serratus* inhibent l'action du Plasmodium; bien que le lien entre activité antifongique, antibactérien et antipaludique ne soit alors pas encore compris
- En 2009, des chercheurs de l'institut de technologie d'Atlanta identifient des composés anti-infectieux dits « bromophycolides » très efficaces in vitro contre des mycoses et contre *le plasmodium falciparum*.
- En janvier 2010, GlaxoSmithKline annonce rendre gratuitement accessible à la communauté scientifique une liste de plus de 13 500 molécules - ainsi que leurs structures chimiques - potentiellement actives contre *plasmodium falciparum* afin de stimuler le développement de nouveaux traitements contre la maladie.
- En 2010, des chercheurs de l'école de santé publique Johns Hopkins Bloomberg de Baltimore ont découvert qu'une bactérie appartenant au genre *Enterobacter* et vivant dans la flore intestinale d'Anophèles tue *Plasmodium falciparum* au moyen de radicaux libres. Environ 25 % des anophèles capturés près du Johns Hopkins Malaria Research Institute à Macha (sud de la Zambie) contenaient cette souche bactérienne. L'étude a démontré que la bactérie inhibe la croissance de *plasmodium falciparum* en culture in vitro d'origine humaine jusqu'à 99 % tout comme elle le fait dans le système digestif des anophèles.
- En 2010 et 2011, deux nouvelles classes d'antipaludiques ont été découverts et sont en cours d'essais cliniques: les spiroindolones et les imidazolepipérazines.

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

4. Épidémiologie (institut de médecine tropicale du service de santé des armées Marseille, service de médecine des collectivités, DOMINIQUE Baudon Médecin Chef des services professeur titulaire de la chaire de médecine des collectivités Hopital val de grace)

4.1. L'agent Pathogène

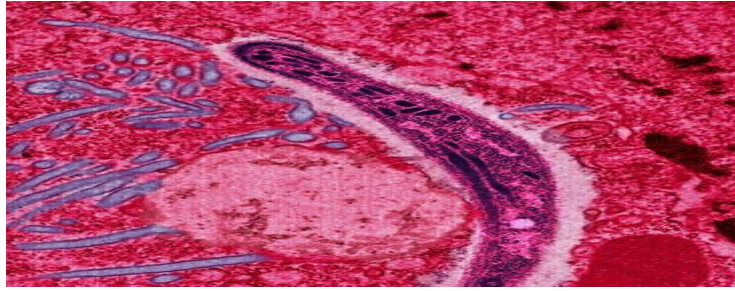
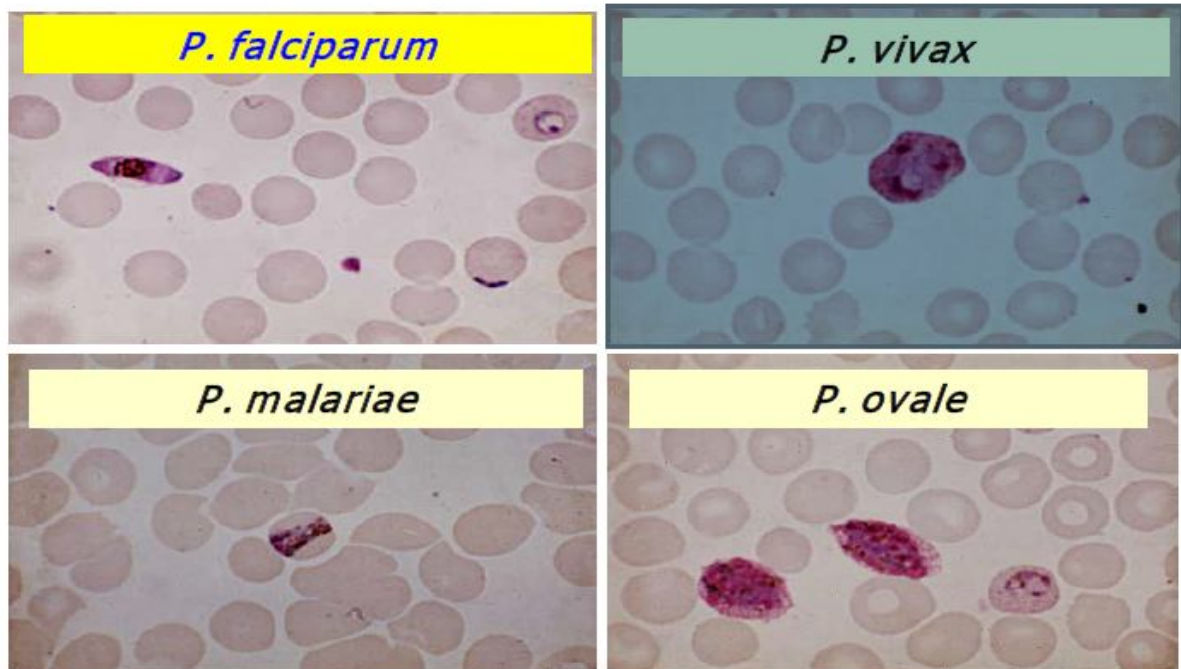


Figure (4) Un sporozoaire de *Plasmodium* se déplaçant dans le cytoplasme d'une cellule de l'épithélium de l'estomac (boyaux médians) d'un *Anopheles stephensi*. Micrographie électronique en fausses couleurs⁶

***Plasmodium* sp infectant l'homme**



⁶http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

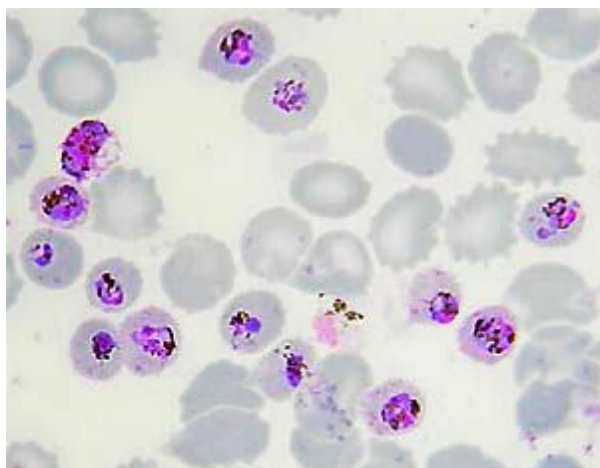


Figure (5) Une calomnie mince de sang a souillé avec Giesma d'un cas humain mortel de malaria de *P.knowlesi*⁷.

C'est Alphonse Laveran, médecin militaire français, qui a découvert le plasmodium en 1880 à Constantine en Algérie. C'est un parasite unicellulaire du genre plasmodium qui se présente sous la forme d'un protozoaire très petit (1 à 2 μm selon les formes). La coloration au May-Grünwald-Giemsa montre qu'il est constitué d'un cytoplasme bleu pâle entourant une vacuole nutritive claire et contenant un noyau rouge et du pigment brun-doré ou noir (hématozoïne). Quatre espèces peuvent infecter l'homme: *falciparum* essentiellement, *malariae*, *vivax* puis ovale mais il existe aujourd'hui une cinquième espèce c'est le *plasmodium knowlesi* qui devenu pathologique pour l'être humain. L'espèce la plus dangereuse et la plus répandue est *plasmodium falciparum* qui est responsable d'une affection qui non ou tardivement traitée peut évoluer vers le neuro-paludisme puis le décès. Elle est disséminée dans les régions subsahariennes. 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 exo érythrocytaire 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, cette espèce parasite toutes les hématies quel qu'en soit l'âge des globules rouges. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures et s'effectue presque exclusivement

⁷ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

dans les capillaires viscéraux, encéphaliques. Les frottis du sang ont une allure monotone du fait de la présence uniforme de trophozoites annulaires: schizontes et rosaces restent dans les capillaires profonds. Ces trophozoites grâcles, ont un aspect en bague à chaton; le poly parasitisme d'une hématie est fréquent. La forme des gamétocytes est en cigarre, en banane ou en faux d ou son nom.

Pour la deuxième espèce, *plasmodium vivax*, elle est plus répandue mais moins intensément que *plasmodium falciparum*, cette espèce plasmodiale se rencontre du 37 degré de latitude nord au 25 degré de latitude sud. la durée de son cycle exo érythrocytaire primaire varie de 15 jours à 9 mois, selon la souche et des éléments parasites subsistent dans le foie pendant deux ans et sont à l'origine des reviviscences schizogoniques survenant à distance de l'infestation *plasmodium vivax* parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). La schizogonie dure 48 heures ce qui correspond au rythme tierce des accès intermittents. Morphologiquement, les schizontes sont animés de mouvements amiboïdes que fixe la coloration de May Grunwald Giemsa; les rosaces sont irrégulières; les gamétocytes sont ronds et souvent excentrés.

La troisième espèce est *le plasmodium ovale* qui est très proche de *plasmodium vivax*, il le remplace là où cette espèce n'existe pas (en Afrique noire. son incubation dure de 15 jours à plusieurs mois, sa longévité est importante, la schizogonie dure 48 heures (fièvre tierce) et elle parasite les hématies jeunes; le poly parasitisme est possible .

La quatrième espèce est *plasmodium malariae*, sa distribution géographique est clairsemée, son incubation est d'environ 3 semaines, des rechutes peuvent survenir pendant au moins trois ans, parfois vingt ans. Sa schizogonie érythrocytaire dure 72 heures (fièvre quarte), cet hématozoaire parasite les hématies vieilles. Morphologiquement cette espèce est caractérisée par l'abondance et la précocité de l'apparition des granulations souvent visibles dès le stade de trophozoïde annulaire, la disposition en bande quadrilatère ou équatoriale de ces schizontes la régularité de ses rosaces qui réalisent « les corps en marguerite » et ces gamétocytes sont petits, ronds et denses.

Pour la nouvelle espèce prouvée actuellement comme pathogène pour l'homme, il s'agit de *plasmodium knowlesi* :

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

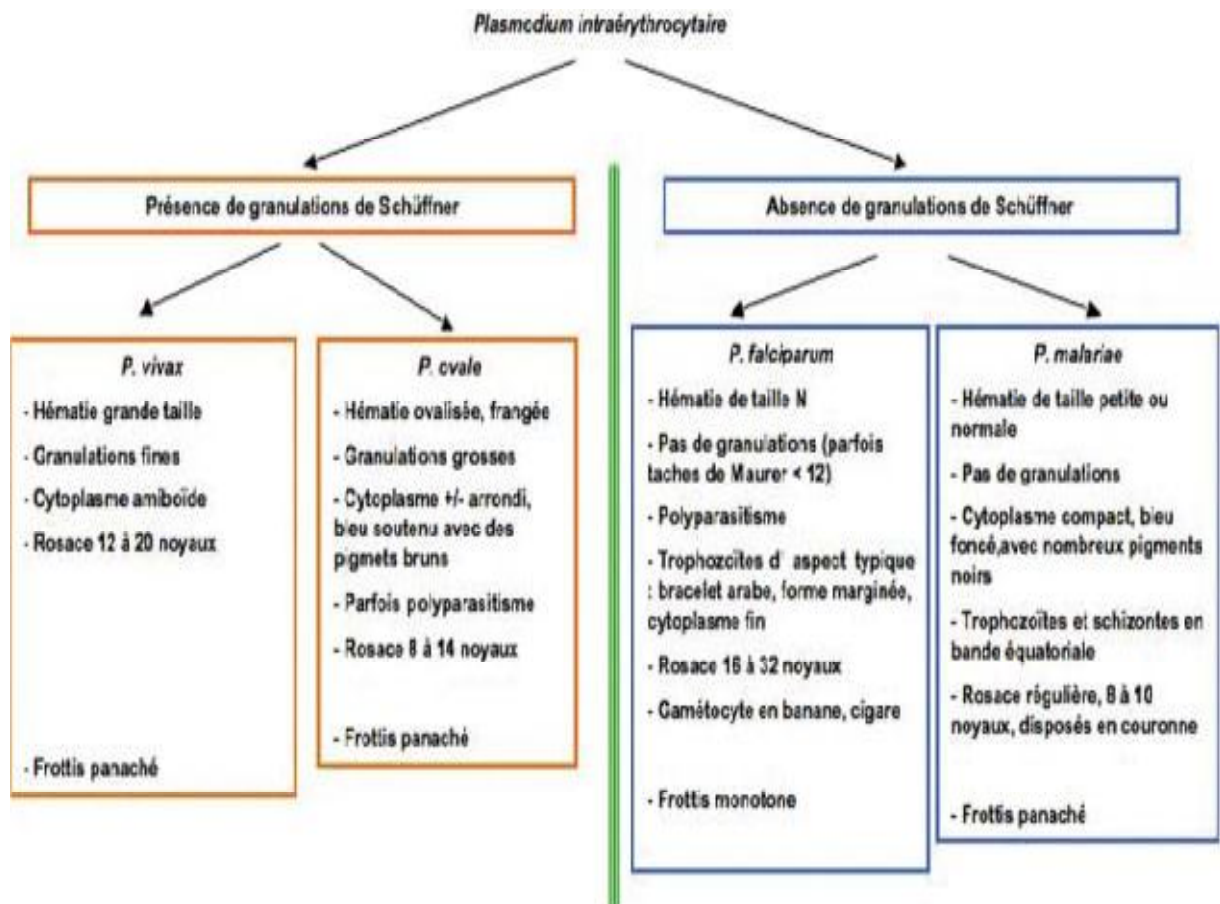


Figure (6) : 7ème édition du cours international "Atelier Paludisme" 25 Mars 2009 – Institut Pasteur de Madagascar⁹

En effet, nous allons aborder au sein de notre sujet l'infection par le *plasmodium falciparum* car c'est l'espèce la plus répandue au monde entier responsable de plus de 90% des cas de primo infection palustre et qui a des formes atypiques qui se présentent par des diarrhées des

⁸ M.C. Baudon (Chef des services, professeur titulaire de la chaire de médecine des collectivités) (2001), Institut de médecine tropicale du service de santé des armées Marseille Les paludismes

⁹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

signes articulaires dans un contexte fébrile ,aussi c' est l espèce qui tue ,qui peut aller d'un simple accès palustre jusqu'au neuro-paludisme qui est de mauvais pronostic et que la quasi-totalité des patients qui sont atteint ce stade se décèdent malgré un traitement adéquat sans méconnaître les autres espèces

4.2 Réservoir

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

4.3 Transmission Vectorielle

La transmission du paludisme est réalisée par la pique d'un moustique, l'anophèle femelle, qui inocule à l'homme à l' occasion d'un repas sanguin, la forme infectante du parasite, le sporozoïte. La transmission peut être aussi accidentelle à l'occasion d'une transfusion sanguine, voire exceptionnellement par injection (seringues ou aiguilles souillées) dans ce cas la phase hépatique est absente.

4.3.1 Le vecteur



Figure (7) : Photo montrant l'anophèle femelle entrain prendre son repas sanguin¹⁰

Le vecteur du paludisme humain appartient au genre anophèles qui fait partie de la famille des CULICIDAE.

¹⁰ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

4.3.2 Le cycle du plasmodium chez l'anophèle femelle

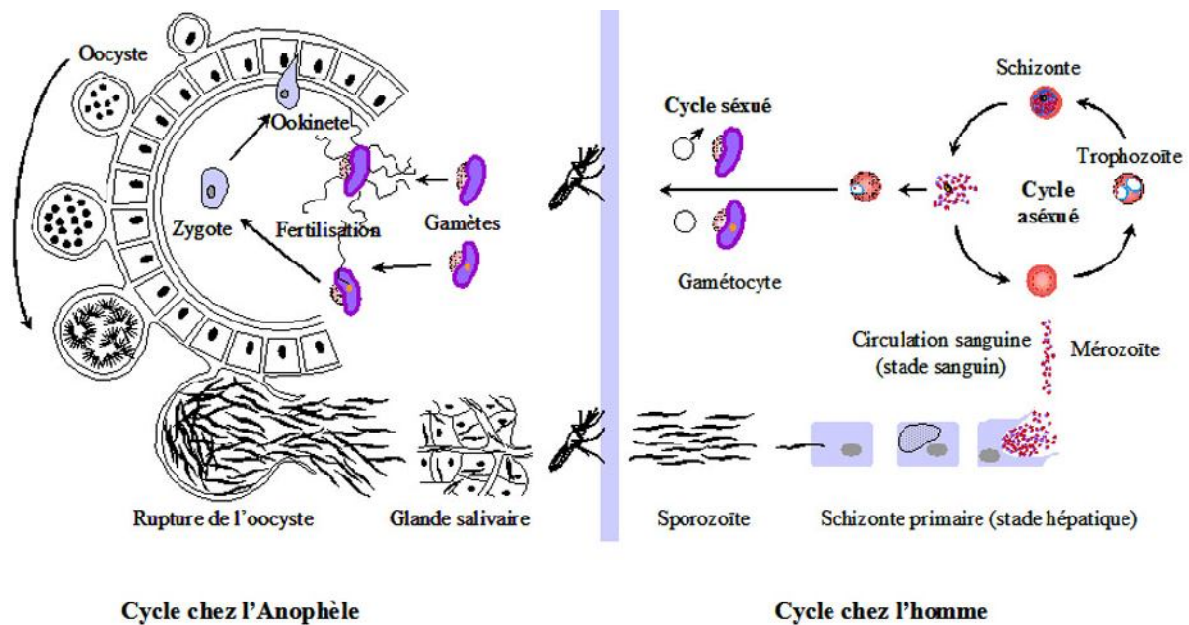


Figure 8 : Le cycle du plasmodium chez l'anophèle femelle¹¹

C'est un cycle sporogonique: à multiplication sexuée. Les gamétocytes se transforment en gamètes mâles et femelles qui forment un œuf (ookinete) qui se fixe sur la paroi externe de l'estomac (oocyste). Les sporozoïtes vont alors gagner les glandes salivaires et seront inoculés lors d'un deuxième repas sanguin.

La durée de ce cycle chez le vecteur est directement liée à la température, et pour que le cycle sporogonique s'accomplisse il faut une température supérieure à 18 degrés de C, cette durée est de l'ordre de 15 jours.

Les moustiques durant leur existence passent par quatre stades successifs, les trois premiers stades (œuf, larve et nymphe), dits stades pré imaginaires, sont aquatiques (gîtes larvaires avec habituellement de l'eau de pluie); ce cycle larvaire cesse habituellement si la température extérieure est inférieure à 16 degrés de C. Le dernier stade est celui d'adulte (stade imaginal) il est aérien, l'adulte est un petit insecte de 1 cm de long avec un corps fusiforme et des pattes grêles; la tête est prolongée d'une trompe, les femelles ont besoin de protéines pour le

¹¹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

développement de leurs ovaires,, elles les obtiennent du sang lors de leurs piqûres. A cette occasion, elles peuvent transmettre l'agent pathogène. Le temps qui s'écoule entre deux repas de sang successifs est appelé cycle gonotrophique, il est constitué de trois phases: la recherche de l'hôte par l'anophèle femelle à jeun, la prise et la digestion du sang lors d'une piqûre et finalement la recherche du gîte de ponte adéquat, la durée de ce cycle est de l'ordre de 48 heures. Les mâles ne se nourrissent que du jus sucrés puisque généralement ils ne piquent pas l'homme.

En zone de transmission, la durée de vie de l'anophèle est de 3 à 5 semaines. On estime qu'il y a environ 400 espèces différentes d'anophèles dans le monde dont une soixantaine seulement sont des vecteurs du paludisme humain, chacune ayant une écologie et un comportement particulier. Ainsi l'anophèle est un moustique dont l'existence exige la présence de l'eau, la chaleur et le sang, seules les femelles sont hématophages et peuvent transmettre le paludisme.

Pour les gîtes larvaires ils sont différents selon :

- Eaux douces ou saumâtres, claires ou boueuses, ensoleillées ou ombragées ;
- Petites collections d'eau temporaires ou d'importantes collections permanentes, eaux immobiles ou légèrement courantes.

Les rapports de l'anophèle avec l'homme conditionnent son efficacité comme vecteur qui est habituellement:

- Anthrophile (se nourrit de sang sur l'homme) ;
- Endophage (se nourrit à l'intérieur des habitations) ;
- Endophile (se repose dans les habitations après un repas) ;
- Vol silencieux ;
- Pique nocturne (le plus souvent entre 22h et 04 h) ;
- Pique indolore ;

- La distance de vol est courte de 500 mètres à 1 km. Parfois les moustiques sont transportés dans de grandes distances par le vent ou en empruntant divers moyens (avions et bateaux).

4.3.3 Cycle du plasmodium chez l'homme

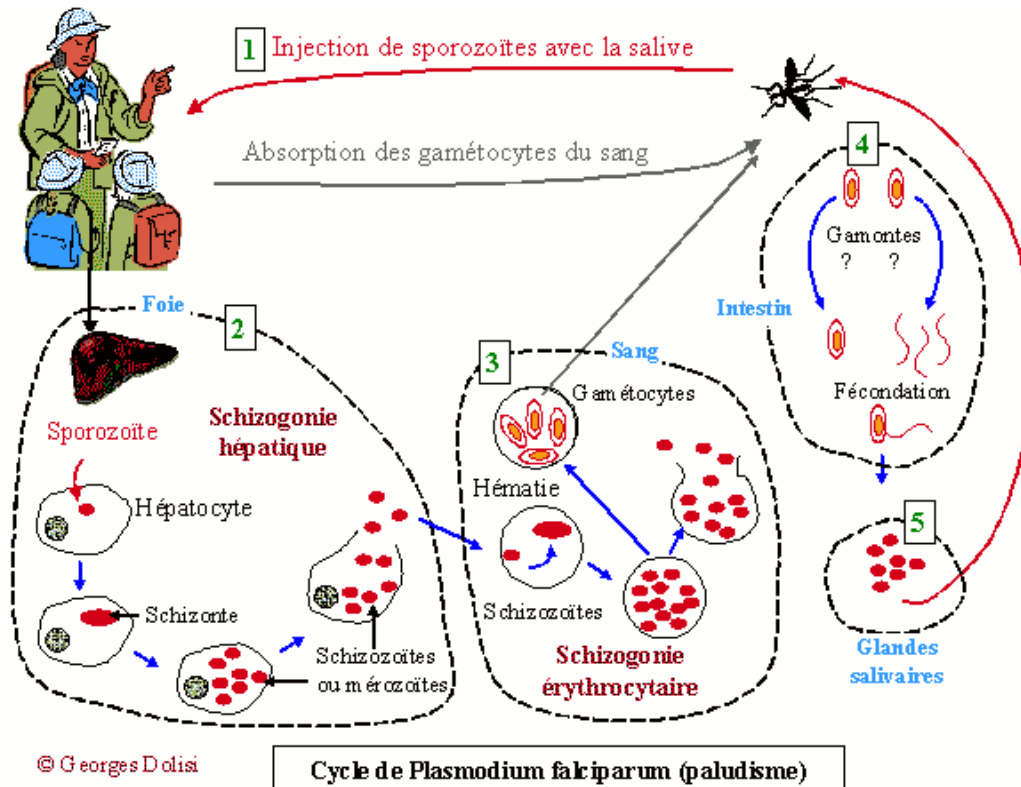


Figure 9 : Cycle du plasmodium chez l'homme ¹²

● Schizogonie pré-érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » (formes multi nucléés) qui, après quelques jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30

¹² http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes. Dans les infections à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, une schizogonie hépatique retardée (hypnozoïtes) peut entraîner la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la pique du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces 2 espèces. Durant la schizogonie érythrocytaire, très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïte puis en schizonte prend 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique: la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *Plasmodium knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *Plasmodium malariae*). En pratique on observe que la fièvre de tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée: ils se transforment en gamétocytes mâles et femelles.

4.4 Réceptivité

Il n'existe pas d'immunité naturelle. Tous les sujets quel que soit leur âge, leur race, leur sexe, sont réceptifs. Il existe une immunité acquise, passive transmise par les anticorps de la mère à son nouveau né le protégeant pendant 6 mois. Il existe aussi une immunité acquise particulière dite « immunité de prémunition », ses caractéristiques sont qu'elle s'acquiert en plusieurs années, au prix d'infections anophéliennes régulières et répétées, elle apparaît d'autant plus précocement que la transmission est intense et permanente, elle est labile car elle demande d'être entretenue par des infections anophéliennes répétées et peut disparaître si

le sujet ne vit plus en zone impaludée, elle est incomplète vu qu'elle protège seulement des formes mortelles du paludisme, diminue les cas impaludés mais n'empêche pas la survenue, elle s'observe chez les populations autochtones, qui vivent en zone où la transmission est importante; elle s'observe surtout chez les adultes et explique que des sujets peuvent être des porteurs asymptomatiques de plasmodium dans le sang. Elle semble spécifique de souche donc uniquement efficace dans la région où elle s'installe

C'est donc une immunité labile, incomplète, spécifique de souche qui s'acquiert en plusieurs années ainsi toutes ces caractéristiques vont contribuer pour qu'elle ne s'installe pas chez le migrant temporaire.

4.5 Les facteurs favorisants

4.5.1. L'existence et la persistance de l'endémie

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

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



Figure 10¹³

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

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

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

4.5.2. Réceptivité de l'homme :

favorisée par la transplantation de sujets neufs en zone impaludée et la pullulation vectorielle à l'âge épidémiologique dangereux, le déplacement d'une unité non immunisée, vers des régions impaludées à l'occasion par exemple, de projets de développement d'intervention militaire peut provoquer des épidémies spectaculaires si les mesures de prévention ne sont

¹³ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

pas appliquées ; ce fut le cas d'une épidémie chez des travailleurs de plantations de canne à sucre de la région de Big Bend au Swaziland

4.5.3 Extension de l'endémie

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

4-6. Aspects épidémiologiques et répartitions géographiques

La fortune épidémiologique du paludisme est due à la présence de vecteur qui demande pendant quelque mois de l'année de l'eau et une température extérieure supérieure à 18 °C. L'eau permet le développement des larves d'anophèles, dans les gîtes représentés par des flaques d'eau de pluie. Une température à 18°C est nécessaire pour le développement des larves dans les gîtes et pour la réalisation du cycle du parasite chez l'anophèle femelle.

A _ Aspects épidémiologiques des paludismes :

On distingue :

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

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

Le paludisme à transmission sporadique avec expression épidémique:

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

B_. Répartitions géographiques des chimiorésistances :

Les pays sont classés en 3 zones de résistance selon la présence du *Plasmodium falciparum* et sa chimiorésistance (conseil supérieur d'hygiène publique de France –BEH n28/2001)

- Pays du groupe 0 : zone sans paludisme
- Pays du groupe 1 : zones sans chloroquino résistance
- Pays du groupe 2 : zones de chloroquino résistance
- Pays du groupe 3 : zones de prévalence élevée de chloroquino résistance ou de multi résistance

C_. Les facies épidémiologiques des paludismes :

L'intensité de la transmission du paludisme chez l'homme et la durée de vie de la population anophéliennes constitue le degré de stabilité du paludisme avec ses conséquences chez l'homme, on peut distinguer schématiquement trois zones de stabilité:

Zone à paludisme stable: où la transmission est intense et où les formes graves du paludisme touchent essentiellement les enfants non encore prémunis

Zone à paludisme instable avec une transmission faible et épisodique ne permettant pas l'acquisition de l'état de prémunition. Les formes graves touchent la population dans sa globalité et la maladie s'exprime sous forme d'épidémies.

Zone de stabilité intermédiaire: transmission à recrudescence saisonnière, la prémunition apparaît d'autant plus tard que la période annuelle de transmission est courte.

A- Zone a paludisme stable

Facies équatorial: forêts et savanes de l'Afrique Centrale

La transmission anophélienne est intense et permanente, pouvant atteindre mille piqures infectées par personne et par an; c'est ce qui permet une acquisition précoce de la prémunition, vers l'âge de 5 ans. Chez les enfants 50 % des fièvres sont attribuées au

paludisme dont la morbidité s'étale toute l'année. Le neuro-paludisme est fréquent chez les enfants et rare chez l'adulte



Figure 11 : Forêts et savanes de l'Afrique Centrale¹⁴

Facies tropical: (savanes humide d'Afrique de l'Ouest et de l'Est).

Transmission est à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois), 100 à 400 piqures infectées par personne et par an). La prémunition apparaît plus tardivement, vers l'âge de 10 ans. La morbidité est plus importante en saison des pluies (environ 80% des cas); les formes graves du paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé

B- ZONE A PALUDISME INTERMEDIAIRE

Facies sahélien (savanes sèches et steppes)

La transmission est à recrudescence saisonnière courte (moins de 6 mois), (2 à 20 piqures infectées par personne et par an). En saison de transmission, près de 70% des fièvres sont d'origine paludeenne. la prémunition est beaucoup plus longue à apparaître expliquant l'existence de nombreux cas de neuro-paludisme chez l'adulte.

Dans chacun des facies décrit, on peut observer les particularités, des variations de transmission créant de véritables enclaves épidémiologiques. Par exemple, zone de

¹⁴ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

riziculture, barrage pour irrigation, zone lagunaire côtière, eau saumâtres, destruction de la forêt primaire créant une « zone savanes »

C- ZONE A PALUDISME INSTABLE

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

La période de transmission est très courte (il va y avoir des années sans transmission) la prémunition est faible voire absente. Le paludisme s'exprime sous forme d'épidémies apparaissant au moment de la transmission et pouvant toucher la quasi-totalité de la population

Le paludisme urbain: cas particulier

En Afrique, le paludisme est une endémie essentiellement rurale, il n'existe pas des vecteurs spécifiquement urbain: en milieu urbain, la transmission est faible, cela explique le niveau d'immunité plus faible des populations urbaines. On assiste depuis quelque années à une urbanisation accélérée. de plus en plus de sujet naissent et vivront en permanence dans les villes où la transmission anophélienne est faible voire nulle, ils n'acquièrent pas d'immunité ni de prémunition, ils s'infecteront essentiellement à l'occasion de brefs séjours en zones rurales et pourront développer, quel que soit l'âge, des formes graves du paludisme en particulier le neuro-paludisme, ainsi, de part cette accélération de l'urbanisation en Afrique, on peut prévoir pour les prochaines années une diminution des taux d'incidence au paludisme (les individus auront une faible probabilité d'être infectés) mais surtout une augmentation de la proportion des formes graves du paludisme de part l'absence de prémunition.

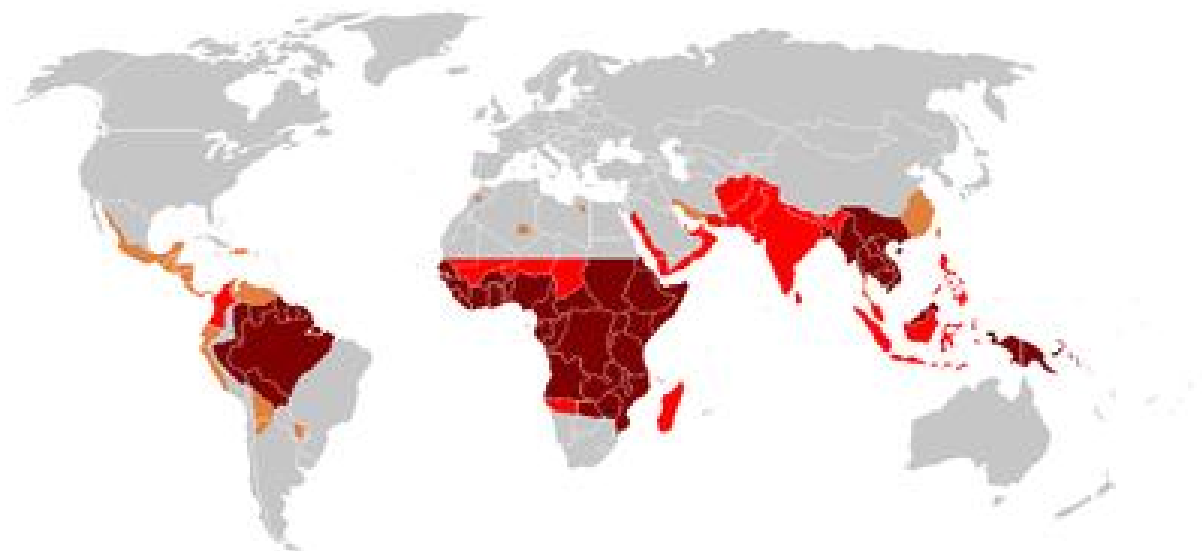


Figure 12 : Régions du monde où le paludisme est endémique¹⁵.

- Prévalence élevée de la chloriquino-résistance ou multi-résistance
- Chloriquino-résistance présente
- Pas de *Plasmodium falciparum* ou de chloriquino-résistance
- Pas de paludisme

Au Maroc¹⁶, le paludisme à *plasmodium vivax* est prédominant, cependant le 2 septembre 2010, le ministère de la santé marocain a confirmé 2 cas de paludisme autochtone à *Plasmodium falciparum* dans le quartier de Hay Hassani, à Casablanca (nord ouest du pays). Les investigations menées jusqu'à ce jour n'ont pu identifier d'autres cas suspects.

L'origine de la contamination n'a pas pu être identifiée.

Des mesures de contrôle ont été prises par les autorités sanitaires.

Au Maroc, les derniers cas de paludisme à *P. falciparum* remontent à 1963.

Les derniers cas de paludisme à *Plasmodium vivax* remontent aux années 1973-80.

Depuis mai 2010, le Maroc a été déclaré exempt de paludisme par l'OMS.

5. Physiopathologie

¹⁵ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

¹⁶ Source: InVS - Extraits Point Epidémiologique BHI (Bulletin Hebdomadaire International) - N°264 au 12 octobre 2010

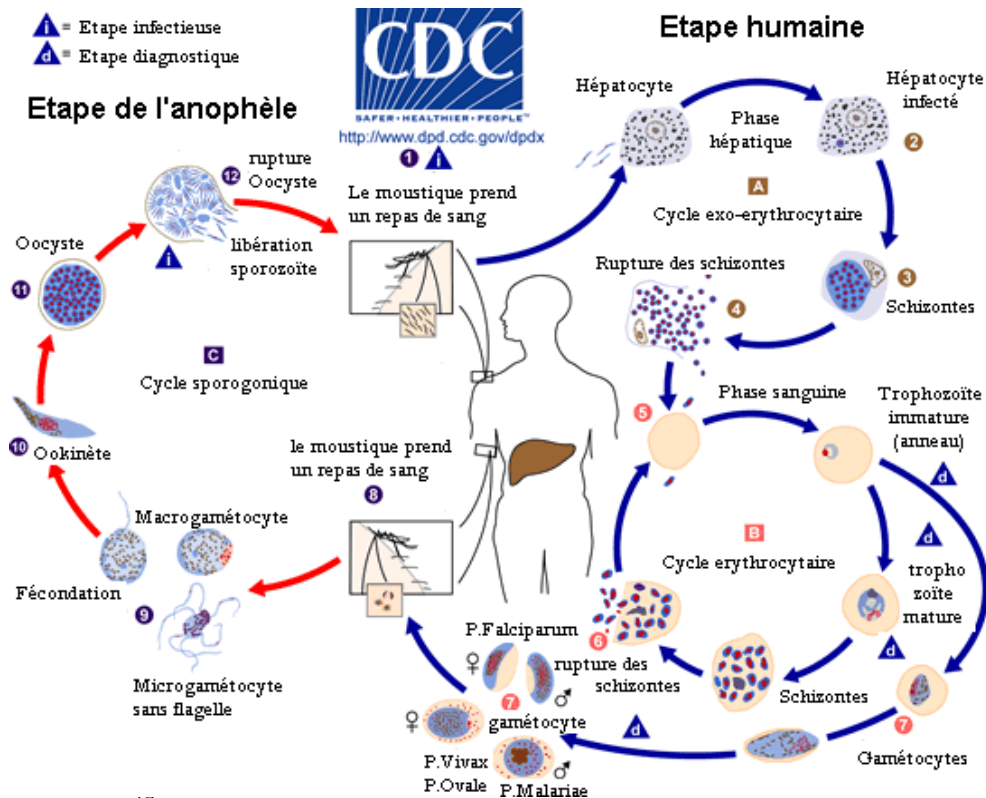


Figure 13¹⁷

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

▪ Le sang

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment appelés hémozoïne, le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères). L'hémossidérine, de couleur jaune sombre, provient de la transformation de l'hémoglobine et de l'hémozoïne par

¹⁷ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

les histiocytes. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précis, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie et perturbation biologique fréquemment observée au cours du paludisme¹⁸.

- La rate

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncée, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasités, les débris cellulaires et le pigment parasitaire. Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares¹⁹.

- Le foie

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Kupffer, chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires²⁰.

- L'accès palustre grave

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

En effet, les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes

¹⁸ <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/6.html>

¹⁹ <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/6.html>

²⁰ <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/6.html>

profonds tels que le cerveau mais aussi les reins et les poumons. Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cytoadhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires présents à la surface des globules rouges parasités et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales. Cette séquestration peut aussi être accentuée par des blocages dans les capillaires, due à une déformabilité moindre des hématies parasitées, et à la formation de « rosettes »: agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées.- Cytokines et autres médiateurs des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ , IL1, IL6) et différents produits métaboliques (acide lactique) sont produits, en cascade, au cours du neuro-paludisme. Leur action se conjugue probablement au phénomène de blocage circulatoire conséquence de la séquestration. Les modèles expérimentaux étant forcément réducteurs, il est difficile de savoir comment s'articulent, in vivo, ces différents mécanismes. Ce qui a été décrit au niveau du cerveau est probablement vrai au niveau des autres organes (reins, poumon et placenta) expliquant la défaillance multi viscérale parfois observée lors d'un accès grave. Il apparaît évident maintenant que la physiopathologie du paludisme grave est probablement beaucoup plus complexe qu'on a pu le penser initialement.

6. Le diagnostic positif

6.1. Clinique

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

6.1.1 Symptomatologie commune

Certains tableaux sont communs à toutes les espèces plasmodiales, même si l'on observe des nuances ou des degrés dans l'intensité des signes selon le parasite: ce sont les accès simple

qui comprennent la primo-invasion et les accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique. De même le paludisme viscéral évolutif peut, en principe, être déterminé par toutes les plasmodies. En revanche d'autres tableaux sont spécifiques ou compliquent une infection par l'accès pernicieux, la fièvre tierce maligne, la fièvre bilieuse hémoglobinurique pour *P falciparum*; la néphrite quartane pour *P malaria*. Enfin l'âge de l'hôte (enfant) ou son état (femme enceinte) impriment des particularités cliniques.

Accès de primo-invasion

Par définition, il apparaît chez un sujet neuf, non immun, c'est à dire chez l'enfant de 4 mois à 4 ans, autochtone d'une zone d'endémie, mais aussi à tout âge, y compris chez l'adulte, pour les sujets récemment transplantés d'une région non impaludée en zone d'endémie.

L'incubation dure habituellement 7 à 21 jours, mais parfois plusieurs mois, elle est cliniquement muette.

L'invasion est marquée par une fièvre progressivement croissante qui devient continue, en plateau ou à grandes oscillations irrégulières avec plusieurs pics par jour atteignant 39 à 40 °C. A ce stade de périodicité, cette fièvre n'est jamais régulière. Elle s'accompagne d'un malaise général avec des myalgies, céphalées et douleurs abdominales avec nausées et vomissements parfois même une diarrhée. Ce tableau de gastroentérite fébrile chez un céphalalgique qui s'associe aux données de l'examen clinique suivantes vont suspecter une primo-invasion palustre: sensibilité de l'hypochondre gauche; le foie légèrement augmenté de volume et douloureux; l'herpes labial est souvent noté ainsi que la diminution de la diurèse avec des urines foncées contenant des traces de protéines.

L'évolution d'une primo infection correctement traitée est favorable en quelques jours. En revanche, spontanément, la fièvre va persister avec des recrudescences pendant 8 à 15 jours. Elle peut devenir intermittente, survenant tous les 2 à 3 jours, et une splénomégalie apparaît alors. Le risque de passage à l'accès pernicieux, en cas de *P falciparum* est permanent. Pour les autres espèces, la guérison spontanée est possible, mais des accès de reviviscence ultérieurs, des mois plus tard, ne sont pas exclus.

Les formes cliniques de la primo-invasion ne sont que des variantes symptomatiques: la fièvre rémittente est caractérisée par l'importance des pics fébriles, l'existence de brèves rémissions de quelques heures, un syndrome infectieux sévère et une hépatomégalie, on parle de rémittente bilieuse lorsque s'y ajoute un ictère ou un subictère conjonctival. Ces fièvres rémittentes, bilieuses ou non, surviennent chez des sujets non immuns qui ont subi une infestation massive. A l'inverse, les formes invasives frustes paucisymptomatique, rares avec *Plasmodium falciparum* sont fréquentes avec les autres espèces. L'invasion apyrétique relèverait de souches à incubation prolongée

Accès palustre à fièvre périodique

Encore appelé accès intermittent, il correspond à un accès de reviviscence schizogonique par (réveille d'un hypnozoïte intra-hépatique pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, ou par exacerbations d'une schizogonie sanguine latente pour *Plasmodium malariae*. Il peut suivre immédiatement une primo invasion pour *Plasmodium falciparum*, mais fréquemment, pour les autres espèces, il apparaît plusieurs mois ou années après, alors que l'accès initial a été oublié, est passé inaperçu, ou ne s'était pas déclaré. En zone d'endémie, il peut s'observer à tout moment dans l'année, même en dehors de la saison de la transmission, et chez le voyageur, longtemps après le dernier séjour en zone tropicale.

Figure 14 : Signes cliniques concernant les accès de fièvre²¹

Espèce	Période d'incubation	Type de fièvre	Intervalles entre les fièvres
<i>Plasmodium falciparum</i>	7–30 jours plus (10 %)*	Fièvre tierce maligne (« Malaria tropica »)	± 48 heures
<i>Plasmodium malariae</i>	16–50 jours	Fièvre quarte bénigne	72 heures

²¹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>

<i>Plasmodium ovale</i>	12–18 jours plus (10 %)*	Fièvre tierce bénigne	48 heures
<i>Plasmodium vivax</i>	12–18 jours plus (10 %)*	Fièvre tierce bénigne	48 heures

Chaque accès se déroule d'une manière stéréotypée, beaucoup plus aisément identifiable que l'accès de primo-invasion, et se caractérise par la succession de trois stades « frissons, chaleurs, sueurs » et leur répétition selon un rythme régulier. Parfois précédé de quelques prodromes, toujours identiques chez un même malade (céphalées, nausées et herpes labial), ils débutent brutalement en fin de journée ou la nuit, et dure une dizaine d'heures:

Stade de frissons: agité de violents frissons, le malade se plaint d'une sensation de froid intense quelque soit la température extérieure, la fièvre s'élève à 39 °C, la rate s'y hypertrophie, la pression artérielle baisse, ce stade dure une heure environ.

Stade de chaleur: les frissons cessent, la peau devient sèche et brûlante, la température atteint 40 °C. La rate toujours palpable, diminue de volume, ce stade dure de trois à quatre heures.

Stade des sueurs: des sueurs abondantes baignent le malade, la température s'effondre brusquement, avec une phase d'hypothermie, la pression artérielle remonte, ce stade dure 2 à 4 heures, il est parfois suivi d'une singulière sensation d'euphorie et de bien être.

Le rythme des accès est variable selon l'espèce plasmodiale. Ils surviennent tout les deux jours lorsque la schizogonie est de 48 heure et réalise alors une fièvre tierce (ovale, vivax, falciparum et knowlesi) avec accès de frissons-chaleurs-sueurs ou bien tout les trois jours pour une schizogonie de 72 heures et détermine une fièvre quarte (malariae), des accès moins régulièrement rythmés sont parfois observés: la fièvre quotidienne ou double tierce alternée relèverait de deux cycles schizogoniques décalés de 24 heures.

Le diagnostic est rapidement évoqué sur la succession de ces trois stades au cours de chaque accès et de leur répétition régulière sur un rythme tierce ou quarte, avec palpation d'une splénomégalie. Le diagnostic est confirmé par la découverte des hématozoaires dans le sang.

L'évolution est rapidement favorable sous traitement.

Spontanément, la fièvre disparaît également après 8 à 12 accès, chez un malade qui devient anémique et asthénique. Des rechutes à distance sont possibles selon l'espèce plasmodiale et la souche.

Paludisme viscéral évolutif

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui se situe au début de la période d'acquisition de l'immunité.

Ce sont donc des enfants des régions rurales d'endémies, entre deux et cinq ans, parfois plus âgés dans les zones de savane à transmission saisonnière. Depuis 1985 à 1986 en Afrique sub-saharienne, il a été observé également des équivalents de paludisme viscéral évolutif chez des adultes originaires des pays du nord, expatriés depuis des années et se soumettant à une prophylaxie ou des traitements par la chloroquine ; alors qu'ils étaient auparavant indemnes ou rapidement guéris de tout paludisme. Infectés par des souches de *Plasmodium falciparum*, semi résistantes qui apparaissent alors, ils développent un tableau inhabituel. Le médicament devenu peu efficace remplace, dans leurs cas, la prémunition, en cours de constitution des enfants autochtones.

La symptomatologie du paludisme viscéral évolutif est subaigüe ou chronique : elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie parfois dyspnée, œdème des membres inférieurs, souffle systolique anorganique. la splénomégalie constante chez l'enfant, volumineuse et sensible. La température est variable: souvent sur un fond subfébrile à 37,5 °C, surviennent

des poussées intermittentes à 38 38,5 °C, parfois le décalage thermique trop discret, n'est même pas noté. Ce tableau d'évolution prolongée entraîne chez l'enfant un retard staturo-pondéral parfois considérable (cachexie palustre). Chez l'adulte, l'anorexie très marquée avec nausées, diarrhées, détermine un amaigrissement rapide, la splénomégalie est souvent moins importante que chez l'enfant ou peut manquer.

Le diagnostic, or du contexte de l'enfant en zone tropicale peut être difficile et s'égarer vers une maladie hématologique. L'hémogramme confirme l'importance de l'anémie et révèle une leuco neutropénie, la VS est augmentée, il existe une hypergammaglobulinémie avec élévation des IgM et surtout des IgG. De rare hématozoaire sont mis en évidence de façon intermittente à la goutte épaisse, alors que le sérodiagnostic décèle un taux élevé d'anticorps anti- palustre.

L'évolution non traitée est variable selon l'espèce plasmodiale: survenue de complications (rupture traumatique de l'énorme rate et/ou infarctus splénique), poussée aigue, ou lente disparition des troubles lorsque l'immunité devient efficace, laissant persister chez certain sujet une splénomégalie modérée séquellaire.

Sous traitement anti paludique la guérison est lente mais spectaculaire.

6.1.2.Particularités cliniques liées à *Plasmodium falciparum*

L'aptitude du *P. falciparum* à déterminer des parasitémies élevées et a encombré la circulation sanguine dans les capillaires viscéraux confèrent au paludisme dû à cette espèce, une gravité particulière : le paludisme a *P. falciparum* le seul a pouvoir être la cause directe de la mort par accès pernicieux. En revanche, la longévité de l'espèce ne dépassant guère deux mois, il n'existe pas de véritable rechute, seulement des recrudescences en cas de traitement insuffisant. Mais en zone d'endémie les réinfections sont fréquentes.

a. Accès simple de primoinvasion ou de réinvasion

Par définition les accès « simples » ne comportent pas de signes de malignité, mais ils peuvent à tout moment évoluer vers l'accès pernicieux. Leur symptomatologie diffère peu de celle décrite précédemment sauf par le caractère plus intense des manifestations observées, globalement, ces accès simples à *P. falciparum* représentent 90 % des cas dû à cette espèce. L'incubation est la plus courte que l'on puisse observer dans le paludisme: 7 au minimum, 10 à 15 jours en moyenne, moins de deux mois dans 90 % des cas.

Lors de l'invasion, la fièvre est toujours élevée, les céphalées sont frontales ou occipitales, les courbatures et les troubles digestifs sont intenses. Lors des recrudescences ou des réinvasions, la fièvre peut prendre un caractère périodique avec un rythme tierce, en effet souvent irrégulier, ou plus bref (36h), la séquence frissons –chaleurs-sueurs n'est jamais nettement réalisée. L'évolution spontanée est parfois favorable après une quinzaine de jours de fièvre et une anémie plus marquée que dans les autres espèces, mais, à tout moment, existe le risque d'évolution maligne vers l'accès pernicieux, surtout lorsque l'invasion a revêtu la forme clinique d'une fièvre rémittente.

b-. Accès pernicieux et accès compliqués

Critères de gravité 2000 de l'OMS du paludisme grave (figure 15)²²

<i>Critères cliniques</i>	
Prostration	extrême faiblesse
Trouble de la conscience	adulte : score de Glasgow modifié * < 10 enfant : score de Blantyre < 3 **
Convulsions répétées	au moins 2/24 heures
Détresse respiratoire	respiration acidotique
Collapsus cardiovasculaire	pression artérielle systolique < 80 mmHg avec signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Œdème pulmonaire	définition radiologique
Ictère	ictère clinique ou bilirubinémie totale > 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
Saignement anormal	définition purement clinique
Hémoglobinurie	urines foncées avec bandelette urinaire positive ***

²² http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07_20/ca07_20.htm

macroscopique	
Critères biologiques	
Acidose	bicarbonates < 15 mmol · L ⁻¹ ± pH < 7,35
Hyperlactatémie	lactates plasmatiques > 5 mmol · L ⁻¹
Hyperparasitémie	parasitémie ≥ 4 % chez le non immun
Hypoglycémie	glycémie < 2,2 mmol · L ⁻¹ (< 0,4 g · L ⁻¹)
Anémie sévère	adulte : hématocrite < 20 % ou hémoglobine plasmatique < 7 g · dL ⁻¹ enfant : hématocrite < 15 % ou hémoglobine plasmatique < 5 g · dL ⁻¹
Insuffisance rénale	adulte : créatininémie > 265 μmol · L ⁻¹ (> 3,0 mg · dL ⁻¹) avec diurèse < 400 ml par 24 h après réhydratation enfant : diurèse < 12 mL · kg ⁻¹ par 24 h ou créatininémie > 265 μmol · L ⁻¹ (> 3,0 mg · dL ⁻¹) après réhydratation

* Le score de Glasgow modifié est coté de 3 à 14 par suppression de l'item « réponse motrice non orientée à la douleur »

Échelle de Glasgow adulte

Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1 - nulle	1 - nulle	1 - nulle
2 - à la douleur	2 - incompréhensible	2 - Extension stéréotypée (rigidité <u>décérébrée</u>)
3 - à la demande	3 - inappropriée	3 - flexion stéréotypée (rigidité de <u>décortication</u>)
4 - spontanée ²	4 - confuse	4 - évitement
	5 - normale	5 - orientée
		6 - aux ordres ³

La notion d'inconscience en premiers secours correspond globalement à un total inférieur à 8.

L'échelle a été adaptée aux enfants :

Échelle de Glasgow pédiatrique

Ouverture des yeux (<i>id.</i> adulte)	Réponse verbale (- 5 ans)	Réponse motrice
1 - nulle	1 - nulle	1 - nulle
2 - à la douleur	2 - grognements à la douleur	2 - Extension stéréotypée (rigidité <u>décérébrée</u>)
3 - au bruit	3 - cris, pleurs à la douleur	3 - flexion stéréotypée (rigidité de <u>décortication</u>)
4 - spontanée	4 - enfant irritable, pleurs continuels	4 - évitement à la douleur
	5 - normale (lallation, gazouillis)	5 - évitement au toucher
		6 - spontanée

Interprétation :

15 : Tout va bien

14 à 10 : Somnolence ou Coma léger

9 à 7 : Coma lourd

6 à 3 : Coma profond ou mort

** Le score de Blantyre est un score neurologique dérivé du score de Glasgow adapté aux enfants

*** Bandelette urinaire détectant la présence semi-quantitative d'hémoglobine et/ou de myoglobine

Tableau 1 : Score de Blantyre coté de 0 à 5.

Mouvement des yeux

- Dirigé 1
- Non dirigé 0

Réponse verbale

- Pleurs adaptés
- Pleurs inadaptés ou gémissements 2

• Aucune	1
Réponse motrice	0
• Localisation de la douleur aux ordres	
• Retrait du membre à la douleur	2
• Réponse non spécifique ou absente	1
	0
Critères de paludisme grave de réanimation de l'adulte.	
Dysfonctions d'organes	
Défaillance neurologique	score de Glasgow < 15 ± neuropaludisme = Score de Glasgow < 10
Défaillance respiratoire	$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ en air ambiant ($\text{FiO}_2 = 21 \%$) ± ALI * = $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ± ARDS ** = $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$
Défaillance hépatique	bilirubinémie totale $> 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
Défaillance cardiovasculaire	pression artérielle systolique $< 80 \text{ mmHg}$ ± choc septique = persistance après expansion volémique jugée adéquate
Défaillance rénale	diurèse $< 0,5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ après réhydratation avec créatininémie $> 265 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($> 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
Défaillance hématologique	hémoglobine plasmatique $< 7 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$
Défaillance de l'hémostase	saignement anormal et plaquettes $< 20 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ CIVD *** clinique ou biologique
Dysfonctions métaboliques	
Acidose métabolique	bicarbonates plasmatiques $< 15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ± acidémie = $\text{pH} < 7,35$
Acidose lactique	lactates plasmatiques $> 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
Hypoglycémie	glycémie $< 2,2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($< 0,4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)
* ALI = <i>Acute lung injury</i> ; ** ARDS = <i>Acute respiratory distress syndrome</i> ; *** CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée.	

Ils constituent le grand drame du paludisme et restent responsables, en dépit des traitements, d'un grand nombre de mort. Pour les spécialistes francophones, l'accès pernicieux, au sens strict, est défini par l'existence de signes neurologiques aigus fébriles. Pour les experts

internationaux de l'OMS, l'élargissement de cette définition à d'autres manifestations de défaillance viscérale paraît utile pour mieux cerner la gravité du pronostic et poser l'indication d'un traitement d'urgence par voie intraveineuse. Ces accès graves surviennent chez des sujets non immuns, enfant ou adulte récemment soumis à l'infection palustre, mais ne représente heureusement que 6 à 10% des accès à *Plasmodium falciparum*, sans que l'on comprenne pourquoi à même niveau d'infection et d'immunité apparent, certains individus échappent à cette forme maligne, ceci peut être lié probablement à la susceptibilité génétique.

L'accès pernicieux débute soit progressivement soit brutalement. À début progressif, il est marqué par l'installation d'une fièvre accompagnée des symptômes décrits lors de l'accès de primo invasion, mais l'examen clinique attentif, peut révéler une note neurologique avec intensité des céphalées, ou prostrations qui aggravent l'évolution. À début brutal, il foudroie un sujet en pleine santé, souvent un jeune enfant qui, en quelques heures convulse et sombre dans un coma fébrile²³.

Phase d'état: il associe fièvre avec des troubles neurologiques et autres manifestations de défaillance viscérale grave.

La fièvre quasi constante, est exceptionnellement absente le premier jour, atteint 39 à 40 °C. Elle peut dépasser 41 °C, dans un tiers des cas et est alors de mauvais pronostic. Le pouls est accéléré souvent plus que ne le voudrait la fièvre mais la pression artérielle est peu modifiée. Les signes neurologiques les plus fréquents sont: les troubles de la conscience, l'obnubilation et le coma. Mais pour différencier ce qui relève de l'hyperpyrexie du neuro-paludisme vrai, il est souhaitable de ne poser le diagnostic d'encéphalite palustre que devant un coma de stade 2 ou plus (c'est-à-dire pas de réaction d'éveil et pas de réponse motrice inadaptée), l'évaluation de la profondeur du coma est rapidement réalisée grâce à une échelle de Glasgow. Un score de 6 à 7 est obtenu. Chez l'enfant trop jeune pour parler, une échelle simplifiée doit être utilisée. En général il s'agit d'un coma calme avec hypotonie, mais il peut être entrecoupé de crises d'hypertonie paroxystiques avec rigidité de décérébration ou de décortication, ou attitude en opisthotonos et plafonnement du regard, pouvant faire discuter

²³ CARBON C. et VACHON F. L'insuffisance rénale aiguë de l'accès pernicieux. In l'année en réanimation. Paris, 1970, Flammarion éd.

un tétanos. Bien qu'il n'existe habituellement pas de raideur méningée, ni d'autre signes méningés au cours de l'accès pernicieux, l'hypertonie peut laisser un doute et cliniquement un diagnostic de méningite aigue bactérienne ou virale est discutée. A la ponction lombaire, le LCR est limpide et n'est pas hypertendu au moins chez l'adulte, et ne contient pas ou peu d'éléments cellulaires. La protéinorachie est nulle ou à peine modifiée. Les convulsions constituent le deuxième signe neurologique fréquent, surtout chez l'enfant: elles sont plus souvent généralisées que localisées et relèvent de l'encéphalite palustre lorsqu'elles sont répétées (plus de 2 crises /24heures), déterminant parfois un état de mal convulsif, et qu'elles sont suivies d'une phase de trouble de la conscience post critique durant plus de quinze minutes. Distinguer une simple convulsion hyperpyrétique chez l'enfant d'un accès pernicieux peut être difficile si l'on ne prend pas en compte ces crises²⁴.

Les autres signes neurologiques sont variables dans le temps et dans leurs localisations, témoignant de la souffrance cérébrale diffuse et jamais d'un déficit focalisé: signes d'atteinte pyramidale variable, paralysies fugaces, abolition des reflexes tendineux, l'abolition du reflexe rotulien est considéré comme de mauvais pronostic(Le Dantec). Chez un sujet sans trouble de conscience, des manifestations psychiatriques à titre de bouffées délirantes) sont parfois observées au début. Des troubles cérébelleux (ataxie, nystagmus et hypotonie) ont été observés dans deux circonstances, parfois en pleine phase aigue de l'accès, plus souvent au décours du coma, ils sont transitoires. L'anémie toujours présente au cours de l'accès pernicieux, est plus ou moins marquée au début. Elle est particulièrement fréquente et profonde chez l'enfant en Afrique, elle se traduit alors par la dyspnée, la tachycardie et bruit de galop et suffit à caractériser un accès grave lorsque l'hématocrite est inférieur à 15% ou l'hémoglobine inférieure à 5 g/dl.

Les signes de défaillance hépatique sont parfois présents mais leur interprétation n'est pas univoque. L'ictère ou le subictère conjonctival fréquemment observé chez l'adulte, relève à la fois de l'hémolyse et d'un trouble de la fonction hépatique (élévation de la bilirubine libre et conjuguée). On palpe toujours une hépatomégalie sensible chez les adultes non immuns et

²⁴ BREWSTER D.R., KWIATKOWSKI D. et WHITE N.J Neurological sequelae of cerebral malaria in children. Lancet 1990, 336, 1039-1043.

les enfants. Le taux d'albumine sérique peut s'abaisser mais la cytolysé est discrète ou absente.

La splénomégalie est rarement présente au début d'un accès pernicieux, elle apparaît secondairement dans un tiers des cas seulement et constitue un signe de bon pronostic²⁵.

L'insuffisance rénale prend deux aspects : le plus souvent, elle est fonctionnelle avec oligurie, mais persistance d'une concentration uréique urinaire correcte, elle cédera après réhydratation. Plus rarement, il s'agit d'une défaillance rénale organique aigue avec oligo-anurie et élévation de la créatinine. La défaillance rénale s'accompagne parfois d'une polyurie trompeuse. Cette insuffisance rénale organique, plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant, est de mauvais pronostic, mais si l'on parvient à passer la phase aigue grâce aux mesures d'épuration extra-rénale, elle guérit sans séquelle.

L'œdème pulmonaire est une complication rare mais grave de l'accès pernicieux. On l'observe plutôt chez l'adulte que chez l'enfant. Devant une dyspnée aigue avec des signes auscultatoires d'œdème deux situations doivent être distinguées, soit la réhydratation est massive et il s'agit ici d'une surcharge liquidienne, avec élévation de la pression veineuse centrale, que l'on pourra corriger, soit il s'agit d'un poumon lésionnel palustre, ressemblant au syndrome de détresse respiratoire aigue chez l'adulte avec une pression veineuse centrale normale ou basse. Cette deuxième situation apparaît plus volontiers au 2^{ème} ou 3^{ème} jour du traitement d'un accès pernicieux chez un malade ayant souvent simultanément une forte parasitémie.

Le collapsus est également, rarement, observé au cours de l'accès pernicieux: le système cardiovasculaire résiste habituellement même si les pressions artérielles mesurées sont à limite inférieure à la normale. Cependant dans quelques cas, plutôt chez l'adulte, on observe un véritable tableau de choc, qui fait partie de la forme algide de l'accès pernicieux. La température est basse (inférieure à 36 °C), la peau cyanosée et une douleur thoraco-abdominale est notée, ce tableau s'observe à volontiers chez les sujets ayant un œdème pulmonaire, une acidose métabolique ou chez les sujets gravement déshydratés avant leur prise en charge (enfants fébriles et diarrhéiques). Il faut donc toujours suspecter, devant un

²⁵ DUFLO B. et NOZAS J .P. Rates parasitaires. In la rate, DELAITRE B . et VARET B Paris,1989 SPRINGER-verlague éd 115-141.

choc au cours d'un accès à *Plasmodium falciparum*, une surinfection bactérienne, en particulier une septicémie à bactérie gram négatif²⁶.

Des signes d'hémorragies diffuses ou une hémoglobinurie massive sont parfois observés. Saignement gingival, épistaxis et pétéchies voire hémorragie sous conjonctivale associés à des signes de CIVD sont notés chez moins de 10% DE PATIENTS en Asie de sud-est, exceptionnellement dans l'Afrique. La thrombopénie est quasi constante au cours de chaque accès à *Plasmodium falciparum*, ne relève pas d'une CIVD. Certains patients présentent une hémolyse aigue, plus importante que ne le voudrait la parasitémie pourtant élevée, l'absence de prise préalable de quinine, la distinction de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

L'hypoglycémie est beaucoup plus fréquente au cours de l'accès pernicieux qu'il n'était classique de le dire chez l'enfant. En Afrique, elle est présente chez 30% des cas avant tout traitement et constitue un signe de fâcheux pronostic lorsqu'elle est inférieure à 0,4 g/l. chez l'adulte, elle est rare mais s'observe cependant, en particulier chez la femme enceinte. Elle est alors souvent déclenchée par la quinine, dont l'effet hyperinsulinémiant est particulier nettement²⁷.

Au total est évoqué sur les circonstances épidémiologiques (enfant, sujet neuf, saison) l'aspect symptomatique, et qu'il s'agisse d'un coma fébrile, inauguré ou suivi de crises convulsives (neuro paludisme), et d'une anémie aigue, l'accès pernicieux, grave ou compliqué est une urgence diagnostique et thérapeutique. Il suffit d'avoir recueillie l'une des dix manifestations majeures indiquées ici (coma stade 2 ou plus; crises convulsives généralisées répétées; anémie grave; insuffisance rénale; œdèmes pulmonaire; hypoglycémie; coagulation intra vasculaire disséminée; collapsus circulatoire; hémoglobinurie massive et acidose sanguine) pour imposer le traitement immédiat. Rien n'est plus rapidement évolutif, qu'un accès à *Plasmodium falciparum* et l'observation d'une ou plusieurs des quatre manifestations dites contingentes (obnubilation ou prostration moins marquée que le coma stade 2; parasitémie élevée; ictère clinique ou bilirubine supérieure à 30mg/l; hyperthermie supérieure à 41 degré de C° ou hypothermie inférieure à 36 degré de C°) requiert une grande vigilance et l'attitude pratique ne diffère guère. La présence de *P. falciparum* sur le frottis sanguin ou sur la goutte

²⁶ TRAGER W ETB JENSEN HUMAN MALARIA PARASITE

²⁷ VACHON F .ACCES PERNICIEUX PALUSTRE. Actualités et particularités.Rev. Prat.(Paris) 1989,39,683-688

épaisse doit toujours être confirmée mais l'intensité de la parasitémie n'est pas constamment corrélée à la gravité des signes. Cependant, une parasitémie supérieure à 5 % (250 milles parasite/ μ l de sang) chez un sujet non immun est de mauvais pronostic. Les jeunes enfants des zones d'endémie tolèrent parfois des parasitémies plus élevées sans signes de gravité. On élimine ainsi les méningites purulentes et lymphocytaire aigue, la fièvre typhoïde grave encéphalitique, les encéphalites primitives ou secondaires (coqueluche, rougeole, arboviroses) une hépatite fulminante, les néo formations cérébrales, les AVC, tétanos, le coma métabolique ou par intoxication²⁸.

Evolution dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. En plus des dix manifestations majeures, qui définissent l'accès pernicieux, grave ou compliqué, le retard de mise en route d'un traitement anti parasitaire par voie veineuse est également déterminant dans la survenue d'une issue fatale. Non traité, un accès pernicieux est mortel en 2 à 3 jours. Mais même traité sans trop de retard, la mortalité reste de 10 à 30 % selon les études et les pays. En revanche lorsque l'évolution est favorable, parfois après une phase de coma et/ou une insuffisance rénale prolongée, surtout chez l'adulte, la guérison se fait sans séquelle, hélas, chez l'enfant, les séquelles neurologiques sont possibles.

c-Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Il s'agit d'un syndrome lié au paludisme à *plasmodium falciparum* plus qu'une forme clinique de l'affection. Observé entre 1910 et 1940 par les malariologues Français et Anglais (et appelé « *blackwater fever* »). Il survient chez des Européens expatriés depuis plusieurs mois ou années en zone tropicale, ayant des antécédents d'accès à *Plasmodium falciparum*, et prenant irrégulièrement une prophylaxie et/ou des traitements par la quinine. Le rôle déclenchant d'une prise de quinine (allergie ?) ou d'une infection intercurrente virale ou bactérienne est fréquemment retrouvé. Le début est brutal avec lombalgies, pâleur et fièvre. Rapidement, apparaissent un ictère, une chute tensionnelle, une oligurie avec urines rouges Porto témoignant de l'hémolyse intra vasculaire massive et confirmée par l'anémie, l'insuffisance rénale et l'hémoglobinurie. En revanche, la parasitémie est nulle ou modérée, ce qui distingue ce syndrome d'un accès pernicieux. On discute un accident d'hémolyse

²⁸ COLLOMB H. et REY M. L'accès pernicieux palustre en zone d'endémie. Méd. Afr. Noire, 1975, 24, 219.

médicamenteuse chez un déficitaire en enzyme érythrocytaire. Le pronostic mauvais dépend de la capacité à pouvoir instituer rapidement une réanimation avec exsanguino-transfusion et épuration extrarénale.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est pratiquement plus observée pendant la période où les amino-4-quinoléines ont remplacé la quinine en prophylaxie et traitement des accès simples. On craint de la voir réapparaître si la chloroquino-résistance de *plasmodium falciparum* oblige à utiliser de nouveau la quinine ou des médicaments chimiquement proches, comme la méfloquine en cures répétées.

6.2 Formes cliniques

a- Paludisme et grossesse

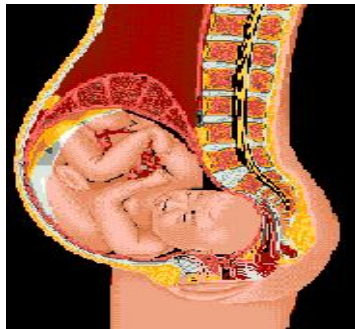


Figure 16 : Paludisme et grossesse²⁹

Conséquences de l'infection palustre pendant la grossesse

A partir des années 1960, de nouvelles enquêtes ont été menées dans les zones de paludisme instable, notamment en Malaisie (10), en Inde (11, 12), en Thaïlande (13, 14), en Afrique du Sud (15), au Zimbabwe (16), au Rwanda (17) et à Madagascar (18). Il est assez difficile de présenter un tableau unique de ces conséquences, la fréquence des signes cliniques et des complications obstétricales variant en fonction des conditions locales de transmission, les manifestations les plus graves étant notées lors d'épidémies aiguës survenant dans des

²⁹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>

populations non immunes, et les plus bénignes surviennent dans des zones où une faible transmission permet de maintenir un degré minimal de prémunition. Toutefois, ces études ont globalement confirmé les résultats des premières observations et ont montré que l'impaludation placentaire touchait à peu près également primigestes et multigestes, que les signes cliniques d'accès palustre et l'anémie étaient fréquents pendant la grossesse, et que les complications telles que la mort in utéro ou l'avortement n'étaient pas exceptionnelles. Il est très difficile de savoir si les conséquences cliniques du paludisme dans les régions de faible endémie sont plus redoutables en cours ou en-dehors de la grossesse, du fait de l'absence de groupe de comparaison dans les études disponibles. Il paraît toutefois évident que la possibilité de complications graves, liées à l'absence de prémunition, doit conduire à la plus extrême prudence car elles mettent en jeu le pronostic vital du fœtus. Dans les zones d'endémie stable (particulièrement l'Afrique intertropicale), plusieurs dizaines d'enquêtes descriptives portant sur des échantillons importants de femmes accouchant en maternité ont été réalisées (19-21). Ces études en général concordantes ont permis de dresser un tableau relativement clair des conséquences de l'infection plasmodiale au cours de la grossesse, très différent des observations réalisées dans les régions de faible transmission.

Morbidité et mortalité maternelles

Les parasitémies sont globalement plus fréquentes chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes, en raison, entre autres, de la dépression immunitaire induite par la grossesse. Cette susceptibilité, maximale au cours de la première grossesse, décroît au cours des grossesses ultérieures si bien que, chez les multigestes, le risque d'infection plasmodiale ne semble pas plus élevé que chez les femmes non enceintes de même âge. Les dernières analyses réalisées ayant utilisé des modèles multivariés, il semble que cet effet soit essentiellement dépendant de la parité et non de l'âge, bien que ces deux variables soient très liées dans les zones intertropicales (22). Les manifestations cliniques aiguës sont rares et se limitent le plus souvent à une hyperthermie dont la survenue est d'autant plus probable que la densité parasitaire est élevée ; on ne relève aucune mention, dans la littérature, d'accès pernicieux pendant la grossesse dans ces zones de forte endémie. Ceci est vrai aussi bien chez

les multigestes que chez les primigestes, qui en dépit d'une susceptibilité accrue à l'infection, conservent une immunité efficace vis-à-vis des symptômes cliniques (19-21). L'anémie est fréquente chez les femmes enceintes infectées et touche davantage les primigestes que les multigestes (23-29). Le paludisme n'est pas la seule cause d'anémie pendant la grossesse : les carences martiales (par carence d'apport alimentaire ou infestation par ankylostomes), les carences en acide folique et les hémoglobinopathies sont des étiologies possibles. Cependant, on trouve en général une forte association entre la présence de parasites dans le placenta ou dans le sang péri phérique de la mère et la survenue d'une anémie, ce qui confirme le rôle majeur joué par cette affection parasitaire, même en présence de facteurs associés (23, 24, 28-34). Du fait de son caractère progressif et chronique, il est difficile d'apprécier le retentissement de ce syndrome sur l'état de santé de la mère et le déroulement de la grossesse. Il semble bien supporté cliniquement, si l'on définit l'anémie comme un taux d'hémoglobine de moins de 11 g/dL (22, 30). Dans ce cas, la très grande majorité des femmes résidant en zone d'endémie (entre 72% (35) au Zaïre et 94% (28) en Papouasie - Nouvelle Guinée) doivent être considérées comme anémiées, ce qui pose le problème de la validité de ce seuil classique. En pratique, seules les anémies très sévères, susceptibles d'être aggravées par les hémorragies du post-partum (36), semblent représenter un danger incontestable pour la mère. La prévalence de ces anémies graves est assez variable selon les zones : Shulman et Coll (29) l'estiment à près de 10% sur la Côte Est du Kenya où l'infestation des femmes enceintes par les ankylostomes est intense, alors qu'elle ne dépasse pas 3 à 4% dans la majorité des études réalisées en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale (35). D'une manière générale, les informations dont on dispose sur les conséquences de l'anémie pendant la grossesse sont insuffisantes(37), et l'absence d'accord entre les auteurs sur des seuils de référence (selon les études, des seuils minimaux de 7, 8, 10 ou 11 g/dL ont été proposés) renforce cette imprécision. L'estimation de chiffres de mortalité maternelle attribuables au paludisme est très délicate : l'observation de très grands échantillons est nécessaire et la détermination des causes de décès est sujette à caution. Néanmoins, Brabin et Verhoeff (38) ont récemment effectué une revue des études ayant publié des chiffres, plus ou moins fiables, de mortalité maternelle. Ils donnent des intervalles assez larges, de 1 à 215 décès pour 100 000 femmes

pour les études hospitalières, et de 19 à 364 décès pour 100 000 en ce qui concerne les études en communauté.

Infection placentaire

En ce qui concerne l'impaludation du placenta à l'accouchement, nous avons porté sur le tableau I les taux de prévalence relevés au cours des principales enquêtes effectuées à partir de 1952 dans des régions d'endémie stable. Ces taux varient entre 10% et 34% de l'ensemble des femmes. Ils sont une fois et demie à deux fois plus élevés chez les primigestes que chez les multi gestes dans toutes les études où le rang de gestation a été noté. Les travaux cités ont été effectués dans des zones et à des périodes différentes et les techniques de recherche des parasites ne sont pas toujours homogènes. Lorsque les données ont été recueillies sur un échantillon important, pendant une durée suffisamment longue pour que le caractère saisonnier de la transmission ne puisse constituer un biais, et lorsque les auteurs ont décrit les conditions locales de transmission, il apparaît logiquement que les taux les plus faibles sont relevés dans les régions où le paludisme ne se transmet que quelques mois pendant l'année (Nord du Nigeria, Burkina Faso, Gambie et basses terres de Madagascar) et dans les enquêtes effectuées en milieu urbain (Gambie, Burkina Faso, Mozambique).

Tableau I - Relation entre l'infestation placentaire et le poids de naissance (zones d'endémie stable).

Année	Auteur principal (réf.)	Région	Prévalence des infections placentaires* Ensemble des femmes (n)	Primigestes uniquement	Différence de poids de naissance**
1952	Bruce-Chwatt (7)	Nigeria	22,3 % (551)	-	145***
1956	Archibald (8)	Nigeria	14,6 % (451)	20,2 %	170***
1958	Archibald (43)	Nigeria	14,1 % (440)	-	298***
1958	Cannon (44)	Nigeria	33,2 % (392)	62,5 %	310***
1959	Spitz (45)	Nigeria	23,6 % (576)	36,4 %	89
1962	McLaren (46)	Tanzanie	21,5 % (400)	-	55
1968	Jelliffe (47)	Ouganda	16,1 % (570)	21,6 %	263***
1972	Kortmann (24)	Tanzanie	34,1 % (413)	37 %	75
1978	Reinhardt (48)	Côte d'Ivoire	33,7 % (196)	-	120
1983	McGregor (49)	Gambie (urbain)	11,8 % (2765)	15,7 %	165
		Gambie (rural)	26,8 % (3194)	46,7 %	173
1986	Paksoy (50)	Vanuatu	11,4 % (176)	-	650
1987	Cot	Burkina Faso	10,3 % (783)	16,8 %	245***
1990	Brabin (28)	Papouasie	19,4 % (469)	30,5 %	34
1991	Cot	Cameroun	30,4 % (848)	45,2 %	148***
1992	Desowitz (51)	Papouasie	19,3 % (16)	40,9 %	166
1993	Bergstrom (32)	Mozambique	12,4 % (202)	-	144
1994	Gazin (52)	Burkina Faso	16,9 % (1040)	26 %	211***
1994	Morgan (53)	Sierra Leone	18,5 % (768)	25,7 %	265***
1996	Matteelli (54)	Zanzibar	17,6 % (327)	28,2 %	348***
2002	Cot (18)	Madagascar	25,7 % (350)	44,8 %	249***

* Diagnostic d'impaludation placentaire active; les enquêtes se référant à des parasitémiées périphériques ou à des traces d'infections anciennes ne figurent pas dans ce tableau.

L'année se réfère à la publication de l'étude, sauf pour Cot, 1987 et Cot, 1991 : données non publiées.

** Comparaison des moyennes de poids de naissance (en grammes) entre les femmes ayant un placenta infecté ou non.

*** Différence statistiquement significative.

Morbidité et mortalité foetale et néonatale

Le poids de naissance est constamment plus faible lorsque le placenta est impaludé que lorsqu'il est sain (7, 8, 18, 24, 28, 32, 43-54). La différence est variable suivant les enquêtes elle varie entre 55 348g, presque toujours significative lorsque l'effectif est important et qu'un test statistique a été effectué. Cette diminution de poids de naissance se traduit surtout par une augmentation de la proportion de nouveau-nés de moins de 2 500 g (de l'ordre du double en cas d'infection placentaire), ce qui représente un réel problème de santé publique, ces enfants étant sujets à une morbidité et à une mortalité accrues (39, 40). Le mécanisme de survenue du petit poids de naissance (PPN) a longtemps été attribué à un retard de croissance intra-utérin (RCIU) plutôt qu'à un accouchement prématuré, du fait de la diminution des échanges trophiques entre la mère et le fœtus, liée à l'inflammation placentaire (20, 28). Les dernières enquêtes semblent montrer que prématurité et RCIU sont en fait associés, sans qu'il soit possible de déterminer un mécanisme préférentiel en fonction de la date de l'infection placentaire (41). D'après une revue récente effectuée par Steketee et Coll (42), la part du paludisme dans la survenue de PPN est variable selon les études, entre 13% et 70% des PPN

attribuables au RCIU et entre 8 % et 36 % des PPN attribuables à la prématurité. Certains auteurs (20) ont noté des taux de mortalité plus élevés dans les zones d'endémie palustre, particulièrement chez les primigestes qui ont une plus grande susceptibilité vis-à-vis de l'infection plasmodiale. Toutefois, aucune des enquêtes effectuées en zone d'endémie stable ne permet de conclure à une association directe entre le paludisme pendant la grossesse (en particulier l'infestation placentaire) et l'augmentation de la fréquence des naissances d'enfants mort-nés. Les mêmes considérations s'appliquent aux avortements tardifs. De plus, comme il est exceptionnel que les femmes enceintes puissent être suivies pendant le premier trimestre de la grossesse, il est difficile de savoir le rôle joué par le paludisme sur les avortements précoces qui ne sont en général pas rapportés par les femmes. Longtemps contestée, la réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est maintenant admise par tous les auteurs. Selon les études, sa fréquence est toutefois très variable : elle va de 0 à 29% du nombre total d'accouchements observés et de 0 à 69 % des enfants nés avec des placentas infectés (Tableau II) (7, 24, 32, 44, 45, 47- 49, 51, 55- 60). Les techniques de mise en évidence des parasites étant à peu près similaires dans toutes les études, les différences importantes constatées à l'intérieur de zones où les conditions de transmission du paludisme sont a priori comparables n'ont pas reçu d'explication satisfaisante. En ce qui concerne le pronostic de ces infections, deux études (22, 24) rapportent le suivi clinique et parasitologique pendant plusieurs jours de nouveau-nés porteurs de Plasmodium (9 sujets dans la première étude, 16 sujets dans la seconde). Aucun des enfants n'a présenté de signe clinique de paludisme et la parasitémie s'est dans tout les cas négativée dans les 24 heures ayant suivi la naissance sans qu'il ait été institué de traitement. En général (à la différence des observations réalisées en zone d'endémie instable), les auteurs s'accordent sur la bénignité du paludisme congénital.

Tableau II - Prévalence du paludisme congénital (zones d'endémie stable).

Année	Auteur principal (réf.)	Pays	Technique utilisée*	Prévalence des infections congénitales**	Prévalence des infections placentaires***	Prévalence des infections maternelles	Effectif total des mères
1952	Bruce-Chwatt (7)	Nigeria	SP	0,2 % (1)	22,3 %	27,4 %	551
1958	Cannon (44)	Nigeria	SP	0	25,6 %	-	117
1959	Spitz (45)	Nigeria	SP	0	23,6 %	-	576
1968	Jelliffe (47)	Ouganda	SP	0,2 % (1)	16,1 %	-	569
1976	Kortmann (24)	Tanzanie	C	3,8 % (38)	19,7 %	23,2 %	1009
1978	Reinhardt (48)	Côte d'Ivoire	C	21,8 % (43)	33,7 %	39,4 %	177
1984	McGregor (49)	Gambie	SP	0	100 %	-	147
1987	Cot	Burkina	C	0	10,3 %	-	780
1990	Omanga (55)	Zaïre	SP	4,1 % (39)	-	13 %	953
1991	Boukari (56)	Togo	C?	0,6 % (1)	8 %	26,7 %	150
1991	Chippaux (57)	Bénin	SP	7,3 % (4)	-	51 %	55
1991	Larkin (58)	Zambie	SP	29 % (19)	-	63,5 %	65
1992	Desowitz (51)	Papouasie	C	0	19,3 %	7,2 %	83
1993	Nyirjesy (59)	Zaïre	C	8,75 % (26)	32,7 %	20,9 %	297
1993	Bergstrom (34)	Mozambique	C	1,5 % (3)	12,4 %	16,3 %	202
1996	Redd (60)	Malawi	C	6,7 % (140)	18,7 %	15 %	2 080

*C : recherche des parasites dans le sang du cordon.

iP : recherche des parasites dans le sang périphérique de l'enfant.

** Entre parenthèses : nombre de sujets positifs.

*** Etude de Mc Gregor (1984) : parasitémie recherchée sur 147 enfants nés de mères dont les placentas étaient tous infectés.

Etude de Nyirjesy (1993) : placentas examinés pour 101 accouchements seulement.

L'année se réfère à la publication de l'étude, sauf pour Cot, 1987 : données non publiées.

selon les études, entre 13 % et 70 % des PPN attribuables au paludisme ont été détectées dans les 24 heures ayant suivi la naissance sans qu'il

Interaction paludisme-VIH

Dès l'apparition, puis la progression rapide, de l'épidémie de sida dans les pays d'endémie palustre, la question s'est posée d'une facilitation réciproque des deux affections, en particulier d'une augmentation de la susceptibilité individuelle et de la gravité des accès palustres, liée à l'effondrement des défenses immunitaires entraîné par le VIH. Si les premières études ne concluaient pas en faveur d'une telle interaction (61), le suivi de près de 3000 femmes enceintes au Malawi, où la prévalence du VIH dans cette population croissait régulièrement (5,5% en moyenne pendant la durée de l'étude -1987 à 1989-), a montré une nette augmentation de la prévalence et de la densité parasitaire moyenne de *P. falciparum* chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux femmes séronégatives (62). Plus récemment, une série de travaux menés dans des régions (Malawi, Kenya) où les taux de prévalence du VIH chez les femmes enceintes ont atteint des valeurs très élevées, de l'ordre de 25%, a confirmé ces premiers résultats de manière irréfutable (34, 63). L'aggravation

éventuelle de l'infection à VIH par une impaludation de la femme enceinte a été évoquée, mais cette hypothèse n'a pas été, à notre connaissance, étayée par des résultats probants d'enquêtes épidémiologiques (64). La co-infection paludisme-VIH a un effet particulièrement marqué sur le poids de naissance de l'enfant, les deux affections se potentialisant mutuellement (34, 65). Ce renforcement de l'effet exercé par chacune des pathologies, lorsqu'elles sont associées, se manifeste également au niveau de l'anémie maternelle du post-partum (65). Il semble enfin que la mortalité post-néonatale (de 28 jours à un an de vie) soit augmentée en cas de paludisme, selon que les mères aient ou non présenté une infection palustre à l'accouchement (66). Pour résumer l'ensemble de ces études, les conséquences du paludisme pendant la grossesse diffèrent selon les régions et les populations. La survenue de complications aiguës et graves semble se limiter aux zones où le paludisme est instable. Lorsque la transmission est plus importante (et le nombre de sujets exposés plus grand), la pathologie apparaît plus discrète et plus insidieuse : les épisodes de parasitémie et d'anémie sont plus fréquents chez les femmes enceintes et les poids de naissance des enfants sont moins élevés. En outre, dans les régions d'endémie stable, les primigestes développent plus facilement des parasitémies (symptomatiques ou non) et sont particulièrement exposées au risque d'accoucher d'enfants de faible poids de naissance. Ce tableau s'est récemment compliqué, du fait de l'apparition de l'épidémie de sida. L'infection de la femme enceinte par le VIH entraîne une augmentation de la susceptibilité au paludisme et semble aggraver, du moins dans les zones d'endémie stable, les conséquences de l'infection palustre pour la mère (anémie) et le nouveau-né (poids de naissance).

Effet sur le poids de naissance

Comme on le voit sur le tableau III, les essais réalisés en Afrique intertropicale (paludisme stable, saisonnier ou non), concluent tous à un gain de poids dans le groupe placé sous prophylaxie, d'importance variable selon les études, et plus marqué chez les primigestes. Deux études (102, 103) montrent une différence significative dans ce sous-groupe de femmes alors que l'enquête de Morley (99) est la seule à montrer une augmentation du poids de naissance pour l'ensemble des femmes enceintes (primigestes et multigestes). Il est à noter que notre

étude effectuée au Cameroun (103) montrait, en dépit d'une résistance modérée à la chloroquine (que nous avons estimée de l'ordre de 10%, et qui se traduisait par une efficacité moins marquée sur les parasitémiés placentaires dans le groupe traité), un effet notable de réduction de l'incidence des faibles poids de naissance. Steketee a effectué au Malawi au début des années 1990 un très large essai de prophylaxie qui a inclus plus de 4000 femmes. Les résultats de cette étude ne firent pas sur le tableau, étant donné la complexité du protocole de traitement (4 schémas de prophylaxie différents étaient comparés entre eux, dont trois utilisant la chloroquine et un la méfloquine) et l'absence de témoin. Ce travail a donné lieu à une série d'articles (numéro spécial de l'*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996). En fait, dans cette zone où les études avaient débuté comme un simple essai d'évaluation de l'efficacité de la chloroquine au cours de la grossesse, la résistance à cette molécule s'est montrée d'emblée très élevée alors que la méfloquine s'avérait particulièrement efficace (OR des risques d'infection placentaire entre l'ensemble des groupes traités par la chloroquine et le groupe traité par la méfloquine de 5 [3,3 - 7,6]). En ce qui concerne le poids de naissance, et en l'absence d'un groupe placebo, les auteurs ne concluent pas à une différence significative entre les deux grands types de prophylaxie (OR de faible poids de naissance de 1,12 [0,81 - 1,55]), néanmoins ils estiment que dans leur population d'étude, une prophylaxie efficace et correctement administrée était en mesure de réduire le pourcentage de nouveau-nés de moins de 2 500 g dans une proportion allant de 5 % à 14 % (41). En Thaïlande, l'utilisation de la méfloquine dans une zone de multi-résistance des souches plasmodiales a montré une excellente efficacité de ce médicament pour prévenir l'impaludation placentaire (31), mais les poids de naissance et les proportions de nouveau-nés de faible poids de naissance ne différaient pas entre les deux groupes (prophylaxie et témoin), ce que l'auteur attribue à un défaut de puissance de son étude, dans une population où la prévalence du paludisme placentaire dans cette zone de paludisme instable est relativement faible. Les enquêtes effectuées au Malawi ont conduit à deux types de constatations. D'une part, une adhésion assez médiocre des femmes enceintes (en particulier des principales bénéficiaires, les primigestes), à des schémas considérés comme injustifiés et trop contraignants. Il avait été fait état au Nigeria, quelques années auparavant, si l'on ne maintenait pas une prise contrôlée (très difficile à assurer en prophylaxie de masse), d'un

effondrement rapide des taux de couverture de la prophylaxie (105). Dans son enquête du Malawi, Steketee estimait à 35% seulement la proportion de femmes présentant des taux mesurables de chloroquine dans les urines au cours de son essai de chimioprophylaxie, et une revue des essais de distribution communautaire d'antipaludiques en Afrique anglophone montrait une prise hebdomadaire effective dans seulement 0,3% à 18% des cas (106), ce qui rejoint nos propres observations en Afrique francophone et à Madagascar. D'autre part, une progression inquiétante de la résistance des souches plasmodiales à la chloroquine a très vite fait remplacer ce médicament par la méfloquine. Un véritable tournant conceptuel a alors été pris. Il a consisté à préconiser une stratégie différente, reposant sur l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée sous forme d'un traitement intermittent de doses curatives (1500 mg de sulfadoxine et 75 mg de pyriméthamine) lors des consultations prénatales (CPN) des femmes (107, 108). Ce schéma prophylactique est probablement plus réaliste, en ce sens que la longue demi-vie de la SP permet une réduction des prises, donc une meilleure acceptabilité par les femmes et un contrôle du traitement par le personnel des structures sanitaires en s'inscrivant dans le cours normal de la surveillance gestationnelle. Il est de plus en plus largement utilisé en Afrique anglophone, mais en dépit de premiers résultats prometteurs, il n'a pour l'instant fait l'objet que d'évaluations partielles en ce qui concerne le poids de naissance. Un des problèmes générés par l'évaluation de ce type de prévention, généralement appliquée à l'ensemble de la population à risque, est l'absence de groupes témoins. Néanmoins, la comparaison de l'efficacité de ce schéma en fonction du nombre de doses administrées montre un effet croissant sur la parasitémie placentaire ou maternelle et sur la réduction des faibles poids de naissance selon que les femmes, vues plus ou moins tôt au cours de la grossesse, reçoivent une, deux ou trois doses de SP (109, 110). Un dernier problème posé par l'administration d'une chimioprophylaxie pendant la grossesse est celui de l'absence de contre-indications pour la femme enceinte. A ce jour, seule la chloroquine a prouvé son innocuité. Suite à des expérimentations sur modèle murin, les associations entre un antagoniste de l'acide folique tel que la pyriméthamine et un sulfonamide (dapsone ou sulfadoxine) ont d'abord été suspectées de tératogénicité, mais en l'absence de confirmation sur la population humaine, l'indication d'anti-foliques en prévention du paludisme de la femme enceinte a été officiellement maintenue (111), ce qui explique leur très large usage en

Afrique anglophone. Une récente étude portant sur plusieurs milliers d'enfants nord-américains porteurs de malformations diverses vient cependant d'établir la responsabilité de ces drogues sur la survenue de malformations du tube neural, de malformations cardiovasculaires et de fentes palatines, lorsqu'elles sont administrées pendant le premier trimestre de la grossesse (112). Le fait qu'en zone d'endémie la prophylaxie n'est qu'exceptionnellement administrée pendant cette période et que la première dose de traitement intermittent par la SP n'est délivrée qu'au cours du deuxième trimestre de grossesse permet de tempérer ces considérations alarmantes, toutefois il convient d'être vigilant dans la surveillance des effets de ces traitements s'ils doivent être utilisés à large échelle. Par ailleurs, il a été décrit en Thaïlande une augmentation possible de la mortinatalité (non confirmée à ce jour) chez les utilisatrices de méfloquine (113).

Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention

Tableau III - Effet de la prophylaxie anti-palustre sur les parasitémiés maternelles ou placentaires, le poids de naissance et le risque de faible poids de naissance.

Produits utilisés	Auteur (année ; réf.)	Pays	Groupes étudiés (n)	OR parasitémie* [IC]	Différence de poids de naissance ** [IC]	OR faible poids de naissance*** [IC]
Pyriméthamine	Morley (1964 ; 99)	Nigeria	Tous sujets (392) Primigestes (55)	0,13 [0,05 ; 0,33]	+157 [58 ; 256] +190 [-80 ; 460]	NC NC
Dapsone	Greenwood (1989 ; 102)	Gambie	Tous sujets (730) Primigestes (117)	0,38 [0,08 ; 1,78]	NC +146 [-5 ; 297]	NC NC
-pyriméthamine						
Chloroquine	Cot (1992 ; 104)	Burkina	Tous sujets (1148) Primigestes (172)	0,24 [0,16 ; 0,36]	+6 [-47 ; 58] +87 [-57 ; 221]	0,99 [0,76 ; 1,29] 0,77 [0,49 ; 1,23]
Chloroquine	Cot (1995 ; 103)	Cameroun	Primigestes (122)	0,47 [0,21 ; 1,04]	+207 [34 ; 382]	0,38 [0,16 ; 0,89]
Méfloquine	Nosten (1994 ; 31)	Thaïlande	Tous sujets (290)	0,13 [0,05 ; 0,32]	-80 [-182 ; 23]	1,39 [0,78 ; 2,48]

* OR mesurant le risque d'infection parasitaire dans le groupe traité par rapport au groupe témoin ; parasitémie placentaire : études de Morley et de Cot, parasitémie périphérique maternelle : études de Greenwood et Nosten

** Différence entre groupe traité et groupe témoin en grammes.

*** OR mesurant le risque de faible poids de naissance (< 2500 g) dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.

IC : Intervalle de confiance.

NC : Non calculé.

Effet sur l'anémie maternelle

Plusieurs essais ont été effectués pour apprécier le retentissement de la prévention du paludisme sur les constantes hématologiques des femmes enceintes. Les plus anciens portaient souvent sur de petits échantillons et très peu d'entre eux présentaient des garanties méthodologiques aussi satisfaisantes que pour le poids de naissance. D'autre part, comme on

l'a vu, les critères d'évaluation de l'anémie sont très variables : comparaisons de valeurs moyennes d'hématocrites, de concentrations d'hémoglobine ou bien proportions de sujets anémiés entre groupes traité et témoin, les valeurs-seuils (d'hématocrites ou de concentrations d'hémoglobine) différant fortement d'un auteur à l'autre. Si toutes les enquêtes effectuées en zone de paludisme stable concluent à une élévation moyenne de l'hématocrite ou de la teneur en hémoglobine consécutive à l'application d'une prophylaxie, cette élévation est en général modérée dans l'ensemble de la population des femmes enceintes, de 1 à 2 % en ce qui concerne l'hématocrite et de l'ordre de 1 g/dL en ce qui concerne la concentration en hémoglobine (100, 114). On peut se demander dans quelle mesure cette amélioration biologique entraîne un bénéfice pour la santé de la mère. Seule l'anémie grave semblerait présenter des dangers avérés pour le déroulement de la grossesse et éventuellement le poids de naissance, donc la morbidité et la mortalité du nouveau-né. Relativement peu d'études se sont intéressées à ce syndrome, dont la définition varie avec les auteurs. Un des premiers essais menés au Kenya sur des primigestes (26), rapportait que sur 200 femmes réparties en 5 groupes de protocoles différents (administration ou non d'antipaludiques, de fer, d'acide folique), sept avaient été exclues de l'essai pour être hospitalisées en raison d'une anémie grave (hématocrite < 26 %) dans le seul groupe ne prenant aucun antipaludique, contre 5 pour l'ensemble des autres groupes qui prenaient soit de la chloroquine, soit du proguanil (différence très significative, $p = 0,006$, en dépit de la faible taille des effectifs). Plus récemment, en 1999, Shulman et Coll (115), qui ont effectué au Kenya un essai randomisé rigoureux, en utilisant la nouvelle stratégie de traitement intermittent sur plus de 1200 femmes, montraient que la prophylaxie permettait de réduire de 39% ($p < 0,0001$) l'incidence des anémies qualifiées de graves (< 8 g/dL de sang), sans que la dose (une, deux ou trois administrations) semble jouer un rôle sur cet effet. A peu près à la même époque, au Malawi, Verhoeff et Coll (34), ne mettaient pas non plus en évidence d'effet lié à la dose avec le même type de protocole. Quel que soit l'effet recherché, les molécules disponibles pour la prophylaxie, on l'a vu, sont en nombre limité : chloroquine de moins en moins utilisable du fait des résistances et enfin méfloquine dont l'innocuité n'est pas prouvée. En-dehors d'effets secondaires gênants mais non rédhibitoires, Nosten a évoqué un excès de mortalité lié à la prise de ce médicament en Thaïlande (113). Dans les zones de paludisme instable en revanche

e, la question du traitement des accès cliniques symptomatiques, parfois graves, devient très importante. Outre les médicaments cités ci-dessus, la quinine et les dérivés de l'artémisinine ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Si l'efficacité de la quinine est très relative dans les zones de multi-résistance du Sud-Est asiatique (mais pas dans les autres régions de faible transmission, telles que Madagascar, l'Inde ou l'Amérique latine par exemple), l'artésunate et l'artéméther conservent des taux d'efficacité très satisfaisants (116)

b- Paludisme de l'enfant (Paludisme Actualités 2012, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 30/09/2012)

Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie)

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.

Les accès palustres simples

- toute fièvre chez un enfant en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le paludisme;
- elle peut être isolée ou accompagnée de signes digestifs (vomissements, diarrhée surtout chez le nourrisson), de céphalées, de convulsions;
- la présence de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme.

Les formes graves.

Trois formes cliniques graves prédominent: le neuropaludisme, l'anémie grave, la détresse respiratoire. Les facteurs de gravité sont: le neuropaludisme (profondeur du coma, convulsions répétées, âge < 3 ans, parasitémie > 20%), et l'hypoglycémie attribuée au paludisme. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants.

Le paludisme congénital:

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités à travers le placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

c- Le paludisme d'importation (Paludisme Actualités 2012, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 30/09/2012)

Près de 5 000 cas annuels de paludisme en France métropolitaine avec environ 20 décès, chiffre le plus élevé de toutes les nations industrialisées, le paludisme d'importation est en constante augmentation chez le voyageur, en grande partie lié aux voyages de personnes issues de l'immigration ayant visité leur pays d'origine (70% des cas). Plus de 90% des paludismes d'importation surviennent chez des voyageurs n'ayant pas observé ou ayant mal suivi les deux groupes de mesures préventives efficaces et complémentaires qui sont la protection contre les piqûres de moustiques et la chimioprophylaxie. 10 à 11% concernent des enfants. 90 % des cas proviennent d'Afrique subsaharienne, 83% sont dus à *P. falciparum*. La mortalité globale est de 4,5 pour 1000, la mortalité des formes graves est de 10,5%. Les facteurs de risque de paludisme grave chez le voyageur sont: un âge supérieur à 40 ans, une parasitémie > 4% chez l'adulte, une contamination en Asie du sud-est, une infection par une souche plasmodiale résistante à la chloroquine, un traitement antipalustre autodéterminé.

d- Le paludisme transfusionnel (Paludisme Actualités 2012, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 30/09/2012)

Il survient 2 à 3 semaines après une transfusion. Dans les pays développés, le dépistage se fait chez les donneurs de sang ayant séjourné en zone d'endémie palustre depuis plus de 4 mois et jusqu'à la 3ème année après leur retour, un séjour remontant à moins de quatre mois en zone d'endémie est une contre-indication absolue à un don homologue.

e- splénomégalie et paludisme

Dans les régions africaines où le paludisme est endémique, la splénomégalie tropicale comporte deux catégories clinico-biologiques: la splénomégalie palustre hyper réactive et le lymphome tropical splénique à lymphocytes villeux. Le diagnostic différentiel entre les deux syndromes reste difficile, puisque le tableau clinique, immunologique et cytologique est similaire. Les patients se présentent avec des splénomégalies homogènes importantes, une pancytopénie, un taux élevé d'IgM, et la présence dans le sang périphérique de lymphocytes atypiques « villeux ». La monoclonalité de la population lymphocytaire par détection de la restriction des chaînes légères, ou d'un réarrangement des chaînes lourdes d'immunoglobulines, confirme le diagnostic de lymphome tropical splénique à lymphocytes villeux. Les études de clonalité et histopathologiques dans les splénomégalies tropicales restent pour l'instant sporadiques. Cependant, la présence des deux pathologies au sein de la même population en région d'endémie palustre suggère un lien étiopathogénique. Une amélioration clinique et biologique significative est rapportée après mise en route d'un traitement antipaludéen prolongé dans les deux cas, plus complète cependant dans la splénomégalie palustre hyper réactive.

La splénomégalie tropicale (ST) est une entité encore mal connue qui doit être évoquée chez des patients résidant dans des régions d'endémie palustre et porteurs de splénomégalies importantes. Elle correspond à deux types de syndromes lymphoprolifératifs associés au paludisme: la splénomégalie palustre hyper réactive (SPH) et le lymphome tropical splénique à lymphocytes villeux (LTSLV). Dans les deux cas, on constate la présence d'une splénomégalie importante, de lymphocytes circulants atypiques villeux, d'un titre élevé d'anticorps anti malariques et d'une augmentation du taux d'IgM, dans un contexte de syndrome inflammatoire biologique, associé à des phénomènes d'auto-immunité. La SPH est une expression de paludisme chronique liée à une réponse immune anormale aux infections palustres répétées. Les critères de diagnostic reconnus sont: une splénomégalie débordant d'au moins 10 cm le rebord costal, une IgM sérique poly clonale à un taux élevé d'au moins deux fois la normale, une réponse favorable au traitement antipaludéen avec une réduction d'au moins 40 % des dimensions de la rate et la preuve de la nature polyclonale des

lymphocytes [1]. Le LTSLV présente les mêmes critères de diagnostic, à l'exception de la preuve de la monoclonalité par détection d'un réarrangement de chaînes lourdes ou d'une restriction de chaîne légère d'immunoglobuline. Les similitudes cliniques, immunologiques et cytologiques entre le LTSLV et la SPH suggèrent une relation étiopathogénique entre les deux entités [2-10]. L'identification de la clonalité de la population lymphocytaire est indispensable pour le diagnostic différentiel entre les deux entités. Les principales séries publiées (tableau 1) ont permis de préciser, souvent de manière partielle, les aspects cliniques, immunologiques et cytologiques de la splénomégalie tropicale; la confirmation de la monoclonalité a été apportée soit par la détection de réarrangements des gènes d'immunoglobuline, soit par la restriction de chaînes légères d'immunoglobuline. Cependant, des études simultanées immunophénotypiques, cytogénétiques, moléculaires, immunohistochimiques et de clonalité restent sporadiques.

Tableau 1 Principales séries de splénomégalies tropicales publiées

Auteur	Syndrome lymphoprolifératif associé au paludisme	Clonalité
Bates [2]	32 ST	Réarrangement Ig (PCR)
Wallace [3]	13 SPH, 9 LTSLV	Réarrangement Ig (PCR)
Bates [4]	10 LTSLV	Réarrangement Ig (Southern blot) et restriction de chaînes légères Ig (5 cas étudiés)
Jimmy [5]	4 SPH, 3 LTSLV	Réarrangement Ig (PCR et Southern blot)
Bates [6]	22 ST	Réarrangement Ig étudié dans 8 cas
Zhu [9]	9 LTSLV	Séquençage des gènes VH
Bates [10]	18 SPH, 12 LTSLV	Réarrangement Ig

Aspects communs cliniques, immunologiques et cytologiques

Les deux catégories de splénomégalies associées au paludisme ont une histoire et un tableau clinique similaires. Le début clinique est insidieux et se produit souvent après 40 ans; les femmes sont plus fréquemment atteintes. La cause la plus fréquente de décès est représentée par les infections.

Les patients se plaignent d'asthénie, de douleurs abdominales et de fièvre. À l'examen, on découvre une splénomégalie toujours importante. Sur le plan biologique, on constate un titre élevé d'anticorps antimalariques, un syndrome inflammatoire important (VS accélérée,

protéine C-réactive élevée), un taux élevé d'immunoglobuline IgM (souvent avec aspect de pic monoclonal sur l'électrophorèse des protéines) et la présence de phénomènes auto-immuns (facteur rhumatoïde, cryoglobuline). Sur le plan hématologique, il existe une anémie, une thrombopénie, et un taux de lymphocytes variable, avec présence de lymphocytes atypiques villeux à distribution polaire. Ces caractères étaient ceux des deux malades soignées récemment. Le premier cas était une femme originaire du Cameroun qui se plaignait d'asthénie, de douleurs abdominales et de sueurs profuses; une très volumineuse rate était palpée, débordant de 24 cm le rebord costal sans hypertension portale et sans hépatopathie; les sérologies des virus des hépatites étaient négatives ainsi que la sérologie VIH. Le second cas était celui d'un homme d'origine européenne habitant en Côte d'Ivoire, qui ressentait depuis plusieurs mois une asthénie et des douleurs abdominales; là encore une très volumineuse splénomégalie débordait de 30 cm le rebord costal sans hépatopathie associée. Les sérologies virales des hépatites et du VIH étaient négatives.

Tableau 2 Principales données biologiques de deux patients, au diagnostic et après traitement (d'après Dascalescu)

Paramètres	Patient 1		Patient 2	
	Au diagnostic	Après traitement	Au diagnostic	Après traitement
Hémoglobine (g/dL)	5.7	9.8	5.6	13.4
Hématocrite (%)	17.5	28.4	17.0	38.4
Leucocytes ($\times 10^9/L$)	3.9	4.8	1.8	3.4
Formule leucocytaire (%)				
Neutrophiles	36.1	51.6	40.0	51.1
Éosinophiles	1.6	1.6	2.0	3.4
Lymphocytes	50.2	38.1	49.0	38.0
Monocytes	11.5	8.4	9.0	7.5
Plaquettes ($\times 10^9/L$)	67.0	123.0	15.8	109.0
VS (mm/h)	> 150	90.0	145.0	18.0
Protéines (g/L)	98.0	75.0	84.0	74.6
IgM polyclonale (g/L)	54.8	17.0	5.6	2.2
Protéine C-réactive (mg/L)	28.0	3.2	32.0	5.5
β_2 microglobuline (mg/L)	8.7	4.0	7.0	2.8
LDH (U/L)	617	311	868	300
Caryotype	t(14;18)(q32;q21)	46 XX	46 XY	46 XY
Réarrangement Bcl-2/JH	oui	oui	oui	oui
Réarrangement IgH	oui	oui	non	non
Restriction des chaînes légères	non	oui	non	non

Dans les deux observations la rate était homogène sur les coupes tomодensitométriques. Des lymphocytes villeux étaient observés dans le sang dans les deux cas mais peu nombreux dans le deuxième cas.

La biopsie de moelle révélait une infiltration intrasinusoïdale dans le premier cas mais non dans le second. Au cours de l'évolution sous traitement, les lymphocytes villeux disparaissent entièrement du sang dans le cas n° 2 alors qu'ils persistent en partie dans le cas n° 1.

6-3 Diagnostic paraclinique:

6-3-1 Non spécifique:

- Ont un intérêt diagnostique: la thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, une hémoglobine « limite » ou basse, une hyperbilirubinémie, stigmate d'une hémolyse, des ALAT augmentées ($< 2 \times$ la normale);
- Ont un intérêt pronostique: la thrombopénie, l'acidose, l'insuffisance rénale et l'hypoglycémie.

6-3-2 Spécifique :

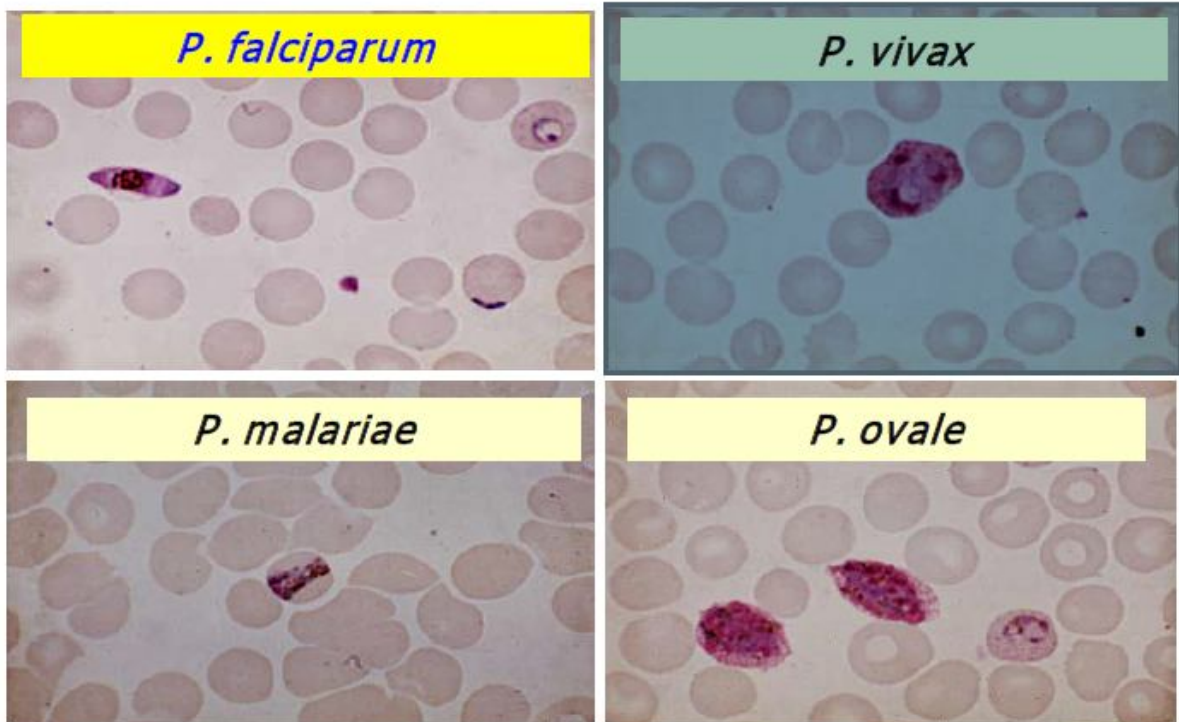
Différentes méthodes diagnostiques sont actuellement disponibles. L'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse demeure la méthode de référence en terme de sensibilité et de spécificité. Il permet de confirmer la maladie, d'identifier l'espèce plasmodiale en cause et d'évaluer la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

Moyens de diagnostic

A Diagnostic microscopique direct par frottis sanguin et goutte épaisse

L'examen microscopique certifie le diagnostic du paludisme en mettant en évidence le parasite dans le sang circulant. Il doit être réalisé avant tout traitement antipaludique et immédiatement sans attendre un pic thermique [11]. Le sang est recueilli par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) ce qui permet de multiplier les techniques diagnostiques avec le même prélèvement. Les étalements peuvent être réalisés à partir d'un prélèvement capillaire par piqûre au bout du doigt.

Plasmodium sp infectant l'homme



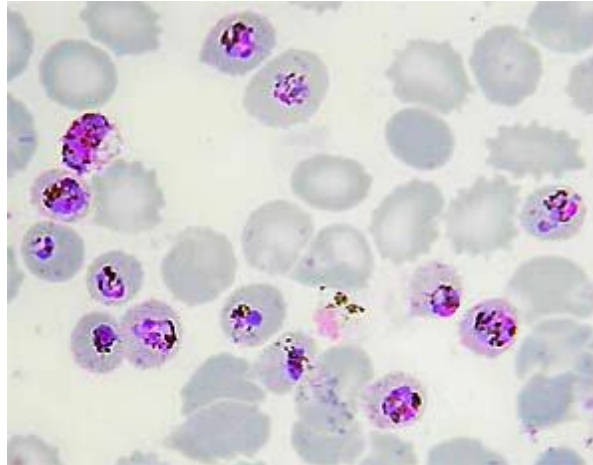


Figure 17³⁰

L'examen microscopique du FS et la GE est la technique de référence préconisée par l'OMS (Gold Standard) [12]. Il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la détection du Plasmodium. Il permet un diagnostic rapide et un contrôle de l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie [11]. C'est un examen peu coûteux en moyens et en réactifs et demeure la technique la plus utilisée. Cependant, ses performances en terme de sensibilité et de fiabilité dépendent directement de l'expérience du microscopiste et du niveau de la parasitémie du sujet infecté [13]. Le FS permet également d'identifier l'espèce plasmodiale en cause à partir des critères morphologiques des parasites et des hématies parasitées (Fig. 3) [14]. Ceci est essentiel d'une part pour juger de l'évolution potentielle et de la gravité de la maladie et d'autre part pour instaurer le traitement adéquat. L'infection à *P. falciparum* étant particulièrement recherchée car elle peut donner des complications graves et s'accompagner d'éventuelles résistances au traitement [15]. Par ailleurs, l'identification de *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium vivax* impose un traitement associé pour prévenir les rechutes liées aux hypnozoïtes intrahépatiques de ces espèces [16]. Le FS permet en outre, de calculer la parasitémie, exprimée en pourcentage d'hématies parasitées, très utile en cas d'infection par *P. falciparum*. En effet, l'hyperparasitémie, lorsqu'elle est supérieure ou égale à 4% chez un sujet non immun, est un des indicateurs de la gravité de l'accès palustre [11]. Le seuil de détection du FS est de 100 parasites/ μ l [14]. Cet examen doit par conséquent, être associé systématiquement à la GE, qui détecte des parasitémies plus faibles de l'ordre de 10 à

³⁰ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

20 parasites/ μ l [17]. En revanche, la GE ne permet pas le diagnostic de certitude des espèces plasmodiales en raison de la lyse des hématies qui réduit les critères morphologiques d'identification. La GE classique nécessite un certain délai de réalisation du fait du temps nécessaire au séchage puis à l'hémolyse [18]. Quelques variantes comme le séchage au four à micro-ondes ou l'hémolyse à la saponine suivie d'une concentration par centrifugation ont été proposées pour réduire le temps d'exécution [19, 20]. Récemment, une GE rapide avec séchage immédiat à l'étuve à 37°C et lyse des hématies par une solution à base de saponine et de formol, nécessitant seulement 10 minutes de réalisation, a montré une sensibilité équivalente à la technique classique [18]. Malgré sa sensibilité, le diagnostic microscopique du paludisme, peut être pris à défaut dans les formes pauciparasitaires, particulièrement chez les voyageurs sous chimioprophylaxie et éventuellement dans certains cas d'infection par *P. falciparum*, où les parasites sont séquestrés dans les capillaires des organes profonds et donc pas assez présents dans le sang circulant [21]. Il est donc recommandé en cas de forte suspicion clinique avec des examens microscopiques négatifs de répéter le prélèvement sanguin 6 à 12 heures plus tard [11]. Cette attitude ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement spécifique dans un contexte clinique grave [11]. Le diagnostic microscopique peut également se heurter à des difficultés d'identification d'espèce particulièrement en présence de parasites altérés par un traitement préemptif ou en cas de très faibles parasitémies.

B Détection d'Antigènes palustres par tests de diagnostic rapide (TDR).

Plusieurs tests de ce type sont commercialisés. Ils reposent sur le principe de l'immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par des anticorps monoclonaux spécifiques détectant des antigènes plasmodiaux [22]. Ils sont réalisés avec une goutte de sang déposée sur une bandelette et ne nécessitent aucun appareillage. *Détection de l'Ag histidine rich protein 2 (HRP2) : cette glycoprotéine spécifique de l'espèce *P. falciparum* est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite. Plusieurs tests sont disponibles dont le ParaSight (Becton Dickinson, France) et l'antigène palustre l'ICT Malaria Pf test (Fumouze, France) [22]. Ces tests sont crédités d'une sensibilité supérieure à 96% par

rapport aux techniques microscopiques classiques, lorsque la parasitémie évaluée sur la GE est supérieure à 100 parasites/ μ l [22]. Leurs seuils de détection varient de 100 à 300parasites/ μ l [23]. La persistance de l'antigénémie après, guérison et la monospécificité vis-à-vis de *P. falciparum* constituent les inconvénients majeurs de ces tests. Des faux positifs ont été également associés à des réactions croisées avec les facteurs rhumatoïdes [24]. Les faux négatifs sont possibles, et seraient dus à des mutations du gène codant pour l'HRP2 ou à la présence d'anticorps anti HRP2 [25].

C Détection des lactates déshydrogénases parasitaires (LDH) :

Ce sont des enzymes glycolytiques qui présentent l'avantage d'être communes aux 4 espèces plasmodiales, détectant les stades sexués et asexués du parasite. Plusieurs tests sont actuellement disponibles comme le test Optimal-It (Diamed, Suisse) (Fig. 4) [22]. Les LDH ont un seuil de détection identique à celui de l'HRP2, leur clairance est par contre plus rapide faisant qu'ils ne persistent pas dans le sang après disparition du Plasmodium, d'où leur intérêt dans la surveillance des patients traités [26]. Les TDR sont d'exécution rapide et de lecture facile pouvant être réalisés par un personnel moyennement formé. Ils sont indiqués particulièrement dans les structures non spécialisées lorsque l'examen microscopique n'est pas disponible [27]. Leurs performances dépendent essentiellement de la parasitémie [28]. Ils sont également moins performants avec les espèces autres que *Plasmodium falciparum*, particulièrement *Plasmodium ovale* [29]. Les TDR doivent être considérés comme un complément des autres méthodes diagnostiques. Leurs résultats doivent être vérifiés et complétés si possible par l'examen microscopique. Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [27].

Le tableau figurant sur la page suivante résume les caractéristiques de neuf test de diagnostic rapide du paludisme

	Palutop®	Kat-Quick Malaria®	ICT Malaria®	OptiMAL Pf®1	Now ICT Malaria®	OptiMAL Pf®2	Toda Malaria diag4+®	Palutop+4®	Core Malaria®
Distributeur	All Diag	AES	Fumouze	Diagnostic laboratories	Fumouze	Diagnostic laboratories	Toda Pharma	All Diag	Core diagnostics
Nombre d'antigènes détectés	1	1	1	1	4	4	4	4	4
Antigène (s) détecté (s)	HRP2 (1)	HRP2	HRP2	Pf-LDH (2)	HRP2 et Pan-LDH (3)	Pf-LDH et Pan-LDH	HRP2 et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH (4) et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH
Espèce (s) détectée (s)	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (5)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (5)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (5)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (6)	<i>Pl. falciparum</i> + autres espèces (6)

(1) HRP2 : spécifique de *Pl. falciparum*

(2) Pf-LDH : LDH spécifique de *P. falciparum*

(3) Pan-LDH : LDH commune aux quatre espèces plasmodiales

(4) Pv-LDH : LDH spécifique de *Pl. vivax*

(5) le test ne différencie pas les espèces *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* entre elles

(6) le test différencie *Plasmodium vivax*.

D Le QBC Malaria test ou quantitative buffy coat

Le principe de cette technique microscopique de fluorescence repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du Plasmodium se fait dans 50µl de sang recueillis dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence [30]. La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/µl. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémies inférieures à 100 parasites/µl [31]. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces. Le QBC Malaria test est d'apprentissage facile et de réalisation rapide ; il constitue actuellement le meilleur test de dépistage pour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de Plasmodium. Malheureusement, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie [30].

E Détection des acides nucléiques par les techniques d'amplification génique

L'amplification génique par PCR est la technique la plus utilisée. C'est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémiées de l'ordre de 0.3 parasite/ μ l de sang avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative [32, 33]. La PCR a également une excellente valeur prédictive négative avec une spécificité absolue si elle est réalisée dans de bonnes conditions [32]. L'amplification du gène codant pour la petite sous unité 18S de l'ARN ribosomal permet aussi l'identification des espèces plasmodiales en cause en utilisant une "Nested" PCR [34]. En dépit de ses avantages, la biologie moléculaire ne peut remplacer en pratique courante les méthodes classiques de diagnostic du paludisme en raison du temps de réalisation relativement long, non compatible avec l'urgence du diagnostic du paludisme. La PCR est essentiellement indiquée pour la détection des faibles parasitémiées en cas de forte suspicion et de difficulté de confirmation microscopique notamment chez les voyageurs sous chimioprophylaxie [35]. Elle est également d'un apport appréciable dans l'identification des espèces plasmodiales, le suivi post-thérapeutique et l'étude des gènes impliqués dans la résistance aux antipaludiques [36, 37]. Ses exigences en matériel et son coût font qu'elle soit encore réservée aux laboratoires spécialisés.

F Détection des anticorps antipalustres

La sérologie n'a pas de place dans le diagnostic des accès palustres aigus en raison de l'apparition tardive des anticorps (AC) antipalustres par rapport à l'émergence des parasites dans le sang. Le diagnostic sérologique se heurte également à des difficultés d'interprétation. En effet, la présence d'AC spécifiques peut témoigner soit d'une infection palustre évolutive soit d'un paludisme antérieur dans la mesure où les AC peuvent persister 2 à 3 ans après l'infection [38]. Le diagnostic immunologique est indiqué dans certaines formes cliniques chroniques tel le paludisme viscéral évolutif et la splénomégalie palustre hyperimmune au cours desquelles les AC sont à des taux élevés alors que les recherches parasitologiques sont le plus souvent négatives [39]. La sérologie est aussi utile en rétrospectif en cas de traitement

présomptif ou d'automédication [11]. Elle reste par ailleurs, très utilisée dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post-transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques [38]

7-Diagnostic différentiel

Nombreuses sont les pathologies à différencier du paludisme, nous citerons certaines d'entre elles :

7-1 La babésiose;

La babésiose est une maladie cosmopolite causée par des parasites intra érythrocytaires (*Babesia* spp.), transmises à divers animaux par des tiques. La maladie humaine est connue sur le continent américain (*Babesia microti*) et en Europe (*B. divergens*). Des cas humains ont été décrits au Mozambique, au Soudan, en Côte d'Ivoire et en Afrique du sud, posant un diagnostic différentiel avec le paludisme d'autant que les caractéristiques cliniques et biologiques (en particulier, les formes rondes au sein des hématies) des deux pathologies sont proches. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin et la goutte épaisse. La PCR est peu disponible. La quinine et la clindamycine sont les traitements recommandés.

7-2 La dengue

La dengue est une arbovirose spécifique des pays tropicaux, plus fréquente en Asie, aux Caraïbes et en Amérique latine. Elle est interhumaine, causée par des flavivirus, et se transmet par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes* (13). Elle est devenue la deuxième cause de fièvre à retour de voyage tropical (FRVT) après le paludisme (14). En France, où plus d'une centaine de cas sont documentés chaque année, la présentation clinique habituelle est bénigne, à type de syndrome grippal très algique avec souvent une thrombopénie et une élévation modérée des transaminases survenant au cours du voyage ou 10 jours suivant le retour (15). Des douleurs rétro-orbitaires à la mobilisation des muscles oculomoteurs, et des manifestations cutanées (rash, érythème maculopapuleux, purpura) confortent le diagnostic. Des manifestations digestives, neurosensorielles, respiratoires, et plus rarement des

hémorragies muqueuses minimales (épistaxis, gingivorragie, saignements génitaux) peuvent être observées. Les formes hémorragiques graves, pouvant évoluer vers un choc et être responsables de décès, s'observent surtout chez l'enfant en zone endémique et sont exceptionnelles chez le voyageur. Le diagnostic étiologique de la dengue repose sur la culture virale si les prélèvements sont pratiqués dans la première semaine de la maladie ou sur les résultats des tests sérologiques pratiqués à 3 semaines d'intervalle. Le traitement est uniquement symptomatique au moyen d'antipyrétique et d'antalgique.

7-3 L'hépatite virale A, la fièvre typhoïde, les diarrhées bactériennes (salmonelloses, shigelloses) et l'amibiase hépatique

Toutes transmissibles par voie orale, sont devenues moins fréquentes en raison de la vaccination et de l'amélioration des conditions d'hygiène alimentaire au cours des voyages tropicaux. Cependant, toujours très largement répandues dans les pays tropicaux, elles doivent être évoquées chez les voyageurs en fonction du contexte (tableaux 1 et 3; figure 1). Elles sont plus fréquentes chez les originaires des pays tropicaux qui ont rendu visite à leur famille (4, 6). La présence d'un ictère et d'une élévation franche des transaminases doit faire suspecter une hépatite A, mais aussi une hépatite E, transmissible aussi par voie orale, non exceptionnelle dans les pays tropicaux et contre laquelle on ne dispose pas de vaccin. L'hépatite E est plus grave chez les femmes enceintes chez qui la létalité peut atteindre 20 % (6, 16). Une diarrhée plus ou moins glairosanglante, le plus souvent fébrile, doit faire suspecter une salmonellose ou une shigellose dont le diagnostic de certitude repose sur les hémocultures et les coprocultures (6). La fièvre typhoïde, en dépit de sa faible fréquence (moins de 100 cas importés chaque année en France chez les voyageurs), reste un diagnostic important à envisager en raison de sa gravité potentielle et de la disponibilité d'un traitement curatif. Souvent causée par *Salmonella enterica typhi* et parfois par *Salmonella enterica paratyphi* A, B, ou C, ces dernières espèces ne pouvant être prévenues par une vaccination, la fièvre typhoïde prédomine, en France, chez les voyageurs revenant du sous-continent indien ou d'Afrique du nord. Elle doit être évoquée devant un syndrome pseudogrippal isolé ou associé à des manifestations neurologiques (confusion, troubles du comportement), cutanées (taches rosées lenticulaires, rares, et d'identification souvent difficile), pharyngées (angine),

une splénomégalie et une diarrhée qui est habituellement secondaire. Le diagnostic repose sur les hémocultures et les coprocultures en cas de diarrhée.

7-4 L'amibiase hépatique

L'amibiase hépatique doit être suspectée par la présence d'une douleur abdominale de l'hypochondre droit ou de l'épigastre associée à une hyperleucocytose et à un syndrome inflammatoire important. Le diagnostic, conforté par l'imagerie (échographie et/ou scanner abdominal), est établi par la sérologie.

7-5 La fièvre Q, les rickettsioses, les leptospiroses et les borrélioses

La fièvre Q, les rickettsioses, les leptospiroses et les borrélioses sont des infections bactériennes à répartition mondiale, mais à très nette prédominance tropicale. Ces pathologies sont parfois rapportées au cours des FRVT et doivent être évoquées chez les voyageurs fébriles d'autant plus qu'un traitement étiologique est disponible pour chacune d'elles. Leur diagnostic étiologique est établi par la sérologie et dans les laboratoires spécialisés par la culture, l'immunodétection antigénique ou les techniques de biologie moléculaire (4, 6). La fièvre Q aiguë est suspectée par la présence d'un syndrome pseudo-grippal, d'une pneumopathie le plus souvent interstitielle ou d'une hépatite et la notion de séjour dans une région rurale avec contact animal (6). Les rickettsioses sont transmises par des tiques ou des poux, leur répartition géographique dépendant de la distribution de leurs vecteurs. Elles doivent être évoquées sur la constatation d'une éruption cutanée maculopapuleuse, parfois purpurique, non prurigineuse, d'une escarre ou tache noire (pour certaines d'entre elles) associées à la notion de contact avec les vecteurs spécifiques. En France et de nos jours, les cas importés de rickettsioses proviennent souvent d'Afrique du sud (rickettsiose africaine à tique) (20). Les leptospiroses doivent être évoquées en présence de signes d'atteintes hépatique, rénale, méningée, ou d'hémorragies, associés à la notion de bains dans des rivières, de contacts avec des rongeurs ou des produits contaminés par leurs urines (4, 6).

7-6 Les borrélioses

Les borrélioses sont des maladies spécifiques des tropiques, dues à des bactéries spirochètes transmises par des tiques ou des poux, responsables d'épisodes fébriles récurrents. Le diagnostic est souvent établi par la mise en évidence des *Borrelia* sur frottis sanguin pratiqué en période fébrile (6, 21).

7-7 La trypanosomiase humaine africaine (THA), la leishmaniose viscérale et certaines helminthiases (bilharziose, trichinose, angiostrongylose)

Ce sont des pathologies parasitaires fréquentes dans les pays tropicaux mais très rares chez les voyageurs fébriles (6). La présence de manifestations cutanées, d'adénopathies en particulier cervicales, d'une splénomégalie et de manifestations neuropsychiques doit faire évoquer une THA. Le diagnostic précoce peut être établi par le frottis sanguin (22).

7-8 Une fièvre prolongée

Une fièvre prolongée accompagnée d'une asthénie, d'une splénomégalie et d'une pancytopenie quelques semaines après séjour sur le pourtour méditerranéen peut faire évoquer une leishmaniose viscérale (kala-azar). La constatation d'une hyperéosinophilie au cours d'une FRVT doit faire suspecter une bilharziose (fièvre de Katayama) en cas de notion de contacts avec des cours d'eau;

7-9 Les fièvres virales hémorragiques (FVH) et la peste

Les fièvres virales hémorragiques (FVH) et la peste, maladies endémiques dans quelques pays tropicaux, nécessitant des mesures d'isolement absolu ainsi qu'une déclaration internationale obligatoire, n'ont pas été rapportées en France chez des voyageurs. Cependant, quelques cas de fièvre jaune importée ont été observés dans d'autres pays en provenance de l'Afrique tropicale ou de la région amazonienne. Une FVH doit être redoutée devant toute manifestation hémorragique fébrile survenant dans les 3 semaines suivant le retour (4, 6). Toute manifestation respiratoire fébrile au retour des tropiques doit faire évoquer, d'une part, une

peste pulmonaire (6) et, d'autre part, pour les voyageurs revenant d'Asie du Sud-est, un syndrome respiratoire aigu (SARS)

Tableau 1 – Caractéristiques épidémiologiques des principales causes tropicales des fièvres au retour des tropiques

Étiologies	Distribution géographique	Mode principal de transmission	Délais d'incubation habituels
Très fréquente			
Paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i>	Afrique subsaharienne surtout, Asie, Amérique du sud	Piqûre nocturne de moustiques	7 jours à 1 an (< 60 jours dans 95 %)
Fréquentes			
Dengue	Asie, Amérique centrale et du sud, Caraïbes, Afrique tropicale	Piqûre diurne de moustiques	< 10 jours
Infections digestives bactériennes (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ...)	Surtout Inde et Afrique du nord	Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés	< 7 jours
Hépatite virale A	Tous les pays tropicaux	Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés	15 à 45 jours
Rares			
Paludisme à autres <i>Plasmodium</i>	Afrique subsaharienne, Asie, Amérique du sud	Piqûre nocturne de moustiques	10 jours à 5-10 ans
Fièvre typhoïde	Tous les pays tropicaux, (surtout Inde et Afrique du nord)	Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés	7 à 21 jours
Hépatite E	Tous les pays tropicaux	Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés	15 à 60 jours
Fièvre Q	Tous les pays tropicaux	Inhalation d'aérosols contaminés à partir d'un animal	15 à 21 jours
Rickettsioses	Tous les pays tropicaux	Piqûre de tiques ou de poux	7 à 21 jours
Leptospiroses	Tous les pays tropicaux	Contact avec urine de rongeur ou eau douce contaminée	7 à 14 jours
Très rares			
Borrélioses	Afrique, Asie (Chine), Amérique centrale et du sud	Piqûre de tiques ou de poux	7 à 14 jours
Amibiase hépatique	Tous les pays tropicaux	Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés	> 15 jours
Leishmaniose viscérale	Asie (Inde, Chine), Brésil, Afrique de l'est et du nord	Piqûre de phlébotomes	21 jours à 6 mois

Trichinose	Tous les pays tropicaux	Ingestion de viande crue	7 à 15 jours
Fièvre de Katayama (bilharziose)	Afrique, Asie, Amérique du sud	Contact cutané avec eau douce	15 à 30 jours
Méningite à éosinophiles	Asie du sud-est, Caraïbes	Ingestion de crustacés crus, ou d'eau et de crudités contaminés	7 à 15 jours
SRAS	Chine et Asie du sud-est	Contact avec un sujet malade	< 10 jours
Risque potentiel			
Trypanosomiase africaine	Afrique subsaharienne	Piqûre de glossines (mouche tsé-tsé)	7 à 21 jours
Peste	Tous les pays tropicaux	Piqûre de puces infectées, inhalation d'aérosols contaminés	2 à 7 jours
Fièvres hémorragiques virales	Afrique subsaharienne, Amérique centrale et du sud, Asie	Piqûre d'arthropodes	< 15 jours

La babésiose.

La babésiose est une maladie cosmopolite causée par des parasites intra érythrocytaires (*Babesia* spp.), transmises à divers animaux par des tiques. La maladie humaine est connue sur le continent américain (*Babesia microti*) et en Europe (*B. divergens*). Des cas humains ont été décrits au Mozambique, au Soudan, en Côte d'Ivoire et en Afrique du sud, posant un diagnostic différentiel avec le paludisme d'autant que les caractéristiques cliniques et biologiques (en particulier, les formes rondes au sein des hématies) des deux pathologies sont proches. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin et la goutte épaisse. La PCR est peu disponible. La quinine et la clindamycine sont les traitements recommandés.

Tableau 3 – Anomalies biologiques d'orientation, diagnostic spécifique en urgence et traitement étiologique immédiat des FRVT

Étiologie	Thrombopénie	Anémie	Leucopénie	Hyperleucocytose	Hyperéosinophilie	Hypertransaminémie	Hypocholestérolémie et/ou hyponatrycémie	Diagnostic spécifique en urgence (examen)	Traitement étiologique possible immédiat
Paludisme	%	%	%			%	%	Oui (PGE)	Toujours
Dengue	%	%	%			%		Non (sérologie + culture viraie)	Non
Infections digestives à bactériennes (<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp...)				#		#		Oui (hémostase + coproculture)	Parfois
Hépatites virales	%		%			%		Non (sérologie)	Non
Fièvre typhoïde	#		#			%		Oui (hémostase + coproculture)	Oui
Fièvre Q	%					%		Non (sérologie + culture)	Non
Rickettsioses	%					%		Non (sérologie + culture)	Parfois
Leptospirose	%			%		%		Oui (hémostase, sérologie)	Oui
Borrelies (fièvres récurrentes)				%		%		Oui (PGE)	Non
Amibiase hépatique				%		%		Non (échographie, sérologie)	Non
Télériose					%	#		Non (biopsie musculaire, sérologie)	Non
Fièvre de Katayama (bilharziose)					%	%		Non (biopsie rectale, sérologie)	Non
Angiitongiose					%			Non (sérologie du LCR)	Non
Trypanosomiase africaine								Non (PGE, LCR, biopsie, sérologie)	Non
Leishmaniose viscérale	%	%	%					Non (pyélogramme, myéloculture)	Non
SILAS	%		%			%		Oui	Non
Peste								Oui (hémostase, sérologie thorax)	Toujours
Fièvres hémorragiques virales	%	%	%			%		Oui (sérologie + culture virale)	Non

Ne pas confondre les différents moustiques vecteurs

Nom de la zoonose	Cause	Transmission	Vecteur
Chikungunya	Virus	Le jour La nuit	femelle <i>Aedes</i> femelle <i>Anopheles funestus</i>
Dengue	Virus	Le jour	femelle <i>Aedes</i>
Encephalite japonaise	Virus	La nuit	femelle <i>Culex</i>
Fièvre jaune	Virus	Le jour	femelle <i>Aedes</i>
Filariose lymphatique	Parasite	La nuit	femelle <i>Anopheles</i>
O'nyong-nyong	Virus	La nuit	femelle <i>Anopheles</i>
Paludisme	Parasite	La nuit	femelle <i>Anopheles</i>

8-Traitement (Paludisme Actualités 2012, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 30/09/2012)

De plus en plus de résistances se développent contre les traitements actuels du paludisme, et les chercheurs tentent d'identifier de nouvelles armes pour éliminer le paludisme. Les traitements étudiés ci-dessous concernent des médicaments à notre disposition.

Avant le traitement du paludisme était basé sur les anciens antipaludiques les de synthèse mais grâce à la recherche scientifique, aujourd'hui on dispose d'un arsenal plus efficace.

8.1. Les antipaludiques

8.1.1. Classification des antipaludiques

8.1.1.1. Schizonticides érythrocytaires

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

8.1.1.2. Schizonticides intra hépatiques

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

8.1.1.3. Gamétocytocides

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

8.1.1.4. Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide

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

Certaines de ces associations sont déjà anciennes:

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

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

- soit en associations libres (2 sortes de comprimés): artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®), artésunate + amodiaquine (Arsucam®), artésunate + méfloquine (Artequin®).
- soit en associations fixes (FDC: fixed dose combination): atovaquone + proguanil (Malarone®), chlorproguanil + dapsone (Lapdap®), artéméther + luméfantrine (Coartem®/Riamet®, artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®).

8.1.2. La quinine



Figure 18 : Fleurs de *Cinchona pubescens* (Quinquina rouge), produisant de la quinine³¹

C'est un schizonticide endo-érythrocytaire. Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* :

- elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires,
- suivant la gravité du tableau clinique, la voie d'administration et la posologie sont différentes:
- en cas d'accès simple: posologie classique de 24 mg/kg/j. (en pratique 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, pendant 7 jours, injectable ou per os);
- en cas de critères de gravité, dose de charge: 17 mg/kg de quinine base en 4 h, puis dose d'entretien de 8 mg/kg en 4 h, toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours;

³¹ http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

- nécessité de calculer les doses de quinine base: le Quinimax® est directement exprimé en alcaloïdes bases (98% de quinine base, forme galénique de Quinimax®);
- si le paludisme est contracté en zone de quinino-résistance (Asie du sud-est, Amazonie): adjoindre la doxycycline, 200 mg/j ou la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures;
- elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne: 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après [Kit d'urgence à disposition];
- elle entraîne fréquemment des acouphènes, même aux doses normales;
- elle peut être cause d'hypoglycémie sévère (hyperinsulinisme) chez la femme enceinte;
- la contre indication (CI): les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobininurique;
- la grossesse et l'allaitement ne sont pas des CI;
- il faut faire attention au surdosage en quinine, se méfier d'une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus: la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

8.1.3. Les autres antimalariques schizonticides utilisés en monothérapie amino 4 quinoléines:

- chloroquine (Nivaquine®), comprimés à 100 et à 300 mg, sirop pédiatrique 5 mg/ml, ampoule injectable dosée à 100 mg IM, posologie OMS 25 mg/kg en 3 jours. J1 et J2: 10 mg/kg, J3: 5 mg/kg;
- amodiaquine (Flavoquine®), comprimés à 153 mg, 30 mg/kg en 3 jours

La chloroquino-résistance est présente actuellement dans pratiquement toutes les zones d'endémie, mais il persiste une relative efficacité clinique en Afrique de la chloroquine et de l'amodiaquine.

Les effets indésirables sont pour la chloroquine: toxicité cardiovasculaire en bolus; pour l'amodiaquine: agranulocytose, hépatite grave (en chimioprophylaxie).

- Amino-alcools autres que la quinine:

- méfloquine (Lariam®): posologie: 25 mg/kg en 2 ou 3 prises; seule présentation: comprimés de 250 mg; CI: antécédents psychiatriques ou de convulsions; effets neuropsychiques, vomissements;

- halofantrine (Halfan®): posologie, 25 mg/kg en 3 prises; présentation, comprimés à 250 mg; Suspension buvable à 100 mg/ 5 ml; nécessité d'une deuxième cure d'halofantrine 7 jours plus tard pour éviter une éventuelle rechute plasmodiale chez un sujet non immun;

CI: patients à risque cardiaque d'où la réalisation préalable d'un électrocardiogramme avant une cure d'halofantrine à la recherche d'un éventuel allongement de l'espace QT.

- Dérivés de l'artémisinine en monothérapie



Figure 19 : Artemisia annua (Armoise annuelle), utilisée en Chine depuis plus de 2 000 ans pour soulager les fièvres.

- artéméther (Paluther®) dérivé de l'artémisinine utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. Il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré;

- rectocaps d'artésunate: gélule rectale utilisée seule par voie rectale, utile pour la prise en charge du paludisme grave en zone isolée, dosages de 50, 100 ou 200 mg, dose recommandée: 10 mg/kg/j. Le traitement par suppositoires d'artésunate est recommandé par l'OMS dans les zones où le délai pour atteindre un Centre de Santé est long en attendant de pouvoir être pris en charge dans une structure sanitaire;
- artésunate par voie intraveineuse: c'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande désormais l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *P. falciparum*. L'artésunate IV (Malacef®) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection: 3 ml par minute), à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours. Paluther® et Malacef® sont des spécialités disponibles en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative.

8.1.4. Les anciens antimalariques utilisés en bithérapie:

- sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®)

Il se présente en comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine; posologie: 3 comprimés en une prise (adulte), enfant: 1 cp/10 kg. Résistance de souches de *P. falciparum* d'Asie, d'Afrique de l'est, d'Amérique du sud. Toxicité hématologique et cutanée.

8.1.5. Les « nouveaux » antimalariques utilisés en bithérapie

- Association atovaquone + proguanil (Malarone®). Dosage adultes et enfants > 40 kg: comprimés à 250 mg d'atovaquone et à 100 mg de proguanil; dosage enfants de 11 à 40 kg: comprimés à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil. Elle est prescrite dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* et en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum*. La posologie dans le traitement de l'accès simple est de 20/8 mg/kg/j pendant 3 jours en prise unique quotidienne, soit 4 cp adulte par jour si plus de 40 kg de poids, 3 cp adulte de 31 à < 40 kg, 2 cp adultes de 21 à < 30 kg, 1 cp adulte de 11 à < 20 kg. Chez l'enfant de moins de 11 kg: 2 cp enfant/j de 5 à < 9 kg, 3 cp enfant/j de 9 à < 11 kg de poids. Cette

association a une action sur les souches hépatocytaires de *P. falciparum*. Elle est bien tolérée, quelques troubles digestifs sont signalés.

- Association chlorproguanil + dapsone (Lapdap®) se présente en comprimés de chlorproguanil (C) 80 mg, et de dapsone (D) 100 mg, et en comprimés enfants: C 15 mg, D 18,75 mg. Ce médicament peut déclencher des hémolyses en cas de déficit en G6PD et nécessite des précautions d'emploi chez les patients anémiques.
- Association avec dérivés de l'artémisinine
- Association artéméther + luméfantrine (Coartem®/Riamet®) se présente en comprimés à 20 mg d'artéméther et à 120 mg de luméfantrine et est prescrit pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum*: 4 comprimés en 2 prises par jour pendant 3 jours (dose adulte). Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie. Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs, un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité. Nouvelle présentation: Coartem® Dispersible formulation pédiatrique;
- Association artésunate + amodiaquine en association libre (Arsucam®) ou en association fixe ((AS/AQ®, Coarsucam®)) est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il y a quatre dosages selon l'âge: 3- 11 mois, 1 comprimé AS/AQ 25 mg/67,5 mg; 1 à 6 ans, 1 comprimé 50 mg/135 mg; 7 à 13 ans, 1 comprimé 100 mg/270 mg; 14 ans et au-dessus, 2 comprimés (100 mg/270 mg);
- Association artésunate + méfloquine: association libre (Artequin®) ou association fixe (AS/MQ®), qui est recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il se présente en comprimés AS/MQ 25 mg/50 mg et 100mg/200 mg.

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

Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de demi-

vie. Les associations fixes: artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®),

artéméther + luméfantrine (Riamet/Coartem®) favorisent la compliance du traitement.

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

Tableau IV - Médicaments antipaludiques utilisables en traitement curatif

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

Artéméther IM PALUTHER®				3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j	3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j
Artésunate- amodiaquine AS/AQ®, Coarsucam®			AS : 4 mg/kg/j AQ : 10 mg/kg/j x 3 j		
Artésunate- méfloquine AS/MQ®			AS : 4 mg/kg/j MQ : 25 mg/kg x 3 j		
Artésunate IV Malacef®				2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours	2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours

8.2.3. Traitement du paludisme chez l'enfant

Il est résumé dans le tableau V. Le remplissage vasculaire rapide, recommandé dans les pays développés, est délétère chez l'enfant atteint d'une infection sévère avec défaillance circulatoire d'intensité modérée en Afrique.

Tableau V - Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant, associé au traitement Antipalustre

Symptômes	Traitement
Acidose métabolique	Oxygénothérapie et correction de la cause : hypoglycémie, anémie, déshydratation, collapsus, septicémie.
Anémie grave	Transfusion si mauvaise tolérance.
Collapsus	Remplissage vasculaire prudent.
Coma	Nursing, ventilation mécanique si score de Glasgow < 8. Hypertension intracrânienne : oxygénation et correction des facteurs adjuvants, mannitol déconseillé.
Convulsions	Pas de prévention systématique

	Traitement des crises : diazépam IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, puis dose de charge de phénobarbital 10-20 mg/kg Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique
Hémorragie par CIVD	Plasma frais congelé.
Hyper parasitémie	Quinine IV. Exsanguino-transfusion non indiquée.
Hyperthermie	Mesures physiques et paracétamol 60 mg/kg/j. Salicylés contre-indiqués.
Hypoglycémie	Sérum glucosé à 50% : 1 ml/kg IV, puis perfusion de sérum glucosé à 5%.
Insuffisance rénale	Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra-rénale.

8.2.4. Traitement du paludisme chez la femme enceinte.

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

Tableau VI - Traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte recommandé par l'OMS en 2010

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

8.2.5. Traitement du paludisme à *Pl. falciparum* résistant à l'artémisinine (Asie du sud-est)

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

8.2.6. Traitement présomptif du paludisme

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

Médicaments (spécialités)	Accès à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	Accès simple à <i>P. falciparum</i> Chloroquino-sensible	Accès simple à <i>P. falciparum</i> Chloroquino-résistant	Accès grave à <i>P. falciparum</i> Quinino-sensible	Accès grave à <i>P. falciparum</i> Quinino-résistant
Quinine QUINIMAX®	-		8mg/kg/j toutes les 8 heures X 7 j	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge + cyclines
Chloroquine NIVAQUINE®	25 mg/kg en 3 jours, 10, 10, 5 mg /kg/j	Idem ou 500 mg/j x 5 j			
Amodiaquine FLAVOQUINE®		30 mg/kg en 3 j			
Sulfadoxine Pyriméthamine FANSIDAR®			3 cp en une prise x 1j enfant : 1 cp/10 kg		
Méfloquine LARIAM®			25 mg/kg en 2 ou 3 prises x 1 j		

Halofantrine HALFAN®			24 mg/kg en 3 prises x 1j 2 ^{ème} cure à J7		
Doxycycline DOXYPALU® VIBRAVEINEUSE®					200 mg/j + quinine IV
Arthéméter Luméfantrine RIAMET® COARTEM®			4 cp /prise en 6 prises à H0, H12, H24, H36,H48, H60 dose adulte		
Atovaquone Proguanil MALARONE®			4 cp en 1 prise x 3 j dose adulte		
Artéméther IM PALUTHER®				3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j	3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j
Artésunate- amodiaquine AS/AQ®, Coarsucam®			AS : 4 mg/kg/j AQ : 10 mg/kg/j x 3 j		
Artésunate- méfloquine AS/MQ®			AS : 4 mg/kg/j MQ : 25 mg/kg x 3 j		
Artésunate IV Malacef®				2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours	2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours

Tableau VII - Traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte recommandé par l'OMS en 2010

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

9. Prophylaxie (Paludisme Actualités 2012 Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 30/09/2012)

9.1. Lutte antivectorielle

- aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens;
- technique de l'insecte stérile: elle permet l'éradication ou la diminution d'une population d'insectes, les mâles irradiés par un rayonnement gamma (bombe au Cobalt 60) deviennent sexuellement stériles à cause de mutations dominantes au niveau du sperme;
- aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent;
- moustiquaires imprégnées d'insecticides: outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS. Mais la résistance des vecteurs est préoccupante, et il est nécessaire de ré-imprégner régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité. Actuellement, il y a un développement de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action (MILDA) [OLYSET®, PERMANET®] avec une efficacité de 5 ans. Les mères sont au coeur de la prévention du paludisme de l'enfant: ce sont les mères les mieux informées qui utilisent le plus les moustiquaires imprégnées d'insecticides;
- ports de vêtements imprégnés d'insecticides (utilisés par les armées);
- répulsifs (insecticides ou repellents). Beaucoup de répulsifs sont disponibles sur le marché. Deux produits sont recommandables en pratique: le DEET et le KBR 3023. Les données de toxicologie, au moins sur le DEET, qui a été très étudié, sont rassurantes. Le CDC d'Atlanta ne restreint son utilisation que chez les nourrissons de moins de 2 mois. La durée d'action des répulsifs est, comme leur efficacité, très variable en fonction de la concentration du produit. La durée d'action du DEET est, par exemple, pour le DEET 30% de 6 heures. Pas plus de 3 applications par jour.

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

Les précautions en vue d'une protection efficace contre les anophèles doivent être prises dès la tombée de la nuit. Mais, certains moustiques, comme *Anopheles darlingi* de la Région

Amazonienne, piquent entre 8 et 10 heures du soir, avant l'heure du coucher. Il faut alors combiner moustiquaires imprégnées et répulsifs.

Il ne faut pas les utiliser en cas d'antécédents d'allergie cutanée, ne pas les appliquer sur les endroits où la peau est très fine, sur des blessures ou abrasions de la peau, sur le pourtour des yeux et des lèvres. Il convient de se laver les mains après application des répulsifs, pour ne pas risquer de se frotter les yeux, car les produits sont irritants. Enfin, il ne faut pas faire plus de trois applications par jour.

Devant le risque de contracter un paludisme, aucun moyen de protection contre les piqûres de moustiques ne doit être négligé chez le jeune enfant. L'utilisation de répulsifs ne doit donc pas être absolument exclue. En France, leur utilisation n'est restreinte que chez les nourrissons de moins de 6 mois. Les moustiquaires de berceau et de poussette imprégnées ou non d'insecticides restent alors le moyen le plus efficace.

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

Aucun répulsif n'a été étudié lors d'un usage prolongé supérieur à trois mois. Le DEET est le produit avec lequel le recul est le plus grand. Les études effectuées avec ce produit chez les enfants et les femmes enceintes n'ont pas confirmé la suspicion de toxicité sur le système nerveux central, ni montré de risques de malformation du fœtus. Enfin, différents répulsifs ne doivent pas être utilisés en même temps.

9.2. Chimio prophylaxie (Paludisme Actualités 2012, Professeur Pierre Aubry médecine tropicale. Mise à jour le 30/09/2012)

9.2.1. Chimio prophylaxie des expatriés et des voyageurs

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones à *Plasmodium falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100%. Elle doit être prise pendant tout le séjour et après le retour pendant une durée variant avec l'antipaludique. Schéma prophylactique pour l'adulte suivant le groupe 1, 2 ou 3:

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

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

- pays du groupe 1: Nivaquine®;
- pays du groupe 2: Savarine® ou Malarone®;
- pays du groupe 3: séjour déconseillé, si séjour indispensable: Lariam® ou Malarone®;

Schéma prophylactique Nivaquine chez l'enfant

- mg/kg/j (la Savarine® n'étant prescrite qu'à partir de 15 ans) ou Malarone®, comprimé enfant (62,5 mg/25 pays du groupe 1: Nivaquine®;

- pays du groupe 2: association chloroquine (Nivaquine®) 1,5 mg/kg/j + proguanil (Paludrine®) 3 mg) suivant poids: 1 cp/j de 11 à 20 kg, 2 cp/j de 21 à 30 kg, 3 cp/j de 31 à 40 kg à heure fixe et en prise unique.

- pays du groupe 3: si poids > 15 kg ou âge > 3 ans: Lariam®; alternative: doxycycline si > 8 ans ou Malarone® si poids entre 11 kg et 40 kg: de 11 à 20 kg 1cp/j, de 21 à 30 kg: 2cp.j, de 31 à 40 kg: 3 cp/j. Si enfant < 11 kg, ½ cp/j de 5 < 7 kg (hors AMM), ¾ cp/j de 7 < 11kg (hors AMM).

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

La durée de la chimioprophylaxie, classiquement de trois mois, a été prolongée à six mois en 2010.

Extrait du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 21/22/2010 «Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie, adaptée au niveau de résistance, devrait être impérativement poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et sachant que la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance et paraît irréaliste, la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements peut par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois».

Les tableaux VIII et IX résument la prophylaxie chez l'adulte et la femme enceinte, et chez l'enfant selon les groupes de chimiorésistance, 2010.

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

Le traitement préventif intermittent (TPI) consiste dans l'administration intermittente et systématique d'antipaludiques (amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine [SP], associés ou non à un dérivé de l'artémisinine) à titre prophylactique. La chimioprophylaxie est

recommandée par l'OMS pendant la grossesse, associée aux moustiquaires imprégnées, dans les zones de haute transmission d'endémie palustre. SP est utilisé préférentiellement lors des visites prénatales (femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée). Deux doses de TPI séparées d'au moins un mois, 3^{ème} dose si la femme enceinte est séropositive. Trois comprimés de SP en prise unique. Efficacité largement prouvée, mais des résistances apparaissent.

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

Tableau VIII - Chimio prophylaxie antipalustre chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance.

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

[Tableau IX - Chimio prophylaxie antipalustre de l'enfant selon les groupes de chimio résistance.

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

9.2.3. Prophylaxie antipaludique et traitement antirétroviral

La prophylaxie antipaludique recommandée chez les patients infectés par le VIH est l'atovaquoneproguanil.

Il y a un risque potentiel d'échec de la prophylaxie par atovaquone-proguanil chez les patients recevant des combinaisons d'ARV couramment prescrites en Europe (efavirenz, lopinavir, atazanavir)

9.2.4. Effets indésirables des médicaments antimalariques en chimio prophylaxie:

Tous les médicaments antimalariques utilisés en chimio prophylaxie: chloroquine, méfloquine, doxycycline, chloroquine + proguanil, atovaquone + proguanil ont des effets indésirables, neuropsychiques, digestifs, cutanés, en règle non graves. La méfloquine a la plus haute proportion de manifestations neuropsychiques surtout chez les femmes (céphalées,

vertiges, troubles psychiques: tendance dépressive, confusion, obnubilation, anxiété, hallucinations). L'association chloroquine + proguanil a la plus haute proportion de troubles cutanés (prurit, éruptions). Tous entraînent des troubles digestifs. La photosensibilité à la doxycycline est dose dépendante non significative à 50 mg, peu significative à 100 mg, fréquente à 200 mg. Une des complications potentielles de la doxycycline est la diarrhée à *Clostridium difficile*, elle est très rare et ne doit pas faire éliminer ce médicament dans cette indication.

10. Vaccination antipalustre

Un des buts de la Malaria Vaccine Initiative (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Melinda.

Gates, est de développer un vaccin antipaludique pour la décennie 2010-2020. Un vaccin contre le stade pré érythrocytaire de *P. falciparum*, le candidat vaccin RTS,S/AS01, est actuellement évalué dans le cadre d'un vaste essai clinique en Afrique subsaharienne. Il réduit de 55,8% le risque de développer un accès palustre et de 47,3% le risque de développer une forme sévère de paludisme.

Les résultats définitifs sont attendus en 2014.

Les vaccins contre les stades sanguins asexués dont la principale cible est le mérozoïte sont moins avancés. Plusieurs protéines parasitaires sont impliquées dans ce processus complexe, dont la protéine MSP-3 et AMA-1.

Actuellement, aucun candidat vaccin n'a montré une efficacité suffisante et durable pour être utilisé en santé publique.

Deux problèmes sont toujours d'actualité

- le paludisme d'altitude: en octobre 2000, une grande épidémie de paludisme a été observée dans les plateaux centraux du Burundi, où la population est peu ou pas immunisée, avec 3 millions de cas, dont 10 à 15% de morts pour la seule année 2000;
- le paludisme urbain: l'urbanisation de l'Afrique fait du paludisme urbain un problème majeur de santé publique. Depuis une dizaine d'années, on constate que les anophèles africains, considérés comme des moustiques ruraux, ont une tendance de plus en plus confirmée à coloniser le milieu urbain: l'anophélisme urbain est inévitablement associé à un

accroissement de la transmission. La population urbaine n'a pas acquis une bonne immunité, d'où une augmentation des formes graves de paludisme. Le concept qu'il n'y a pas de paludisme dans les grandes villes tropicales mérite d'être réévalué.

Aucun accès palustre bien traité suffisamment tôt ne devient fatal.

L'information ne passe toujours pas: la mauvaise compliance aux mesures de prophylaxie explique la majorité des accès palustres chez les expatriés,

Les conseils médicaux sont souvent inadéquats en matière de paludisme,

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

Le paludisme reste, au début du XXIème siècle, une des causes majeures de morbidité et de mortalité, surtout chez l'enfant.

CONCLUSION

- Le paludisme est une maladie qui peut être mortelle. Il est dû à des parasites transmis à l'homme par des piqûres de moustiques infectés ;
- En 2010, le paludisme a été à l'origine de 660 000 décès (avec une marge d'incertitude comprise entre 490 000 et 836 000), pour la plupart parmi les enfants africains ;
- Le paludisme est une maladie évitable dont on guérit ;
- Le renforcement des mesures de lutte et de prévention permet de réduire de façon spectaculaire la charge palustre dans certains endroits ;
- Les voyageurs non immunisés venant de régions exemptes de paludisme sont très vulnérables à la maladie lorsqu'ils sont infectés.

Aucun accès palustre bien traité suffisamment tôt ne devient fatal,

L'information ne passe toujours pas : la mauvaise compliance aux mesures de prophylaxie explique la majorité des accès palustres chez les expatriés,

Les conseils médicaux sont souvent inadéquats en matière de paludisme,

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

Le paludisme reste, au début du XXIème siècle, une des causes majeures de morbidité et de mortalité, surtout chez l'enfant africain de moins de 5 ans.

Le Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS est chargé de tracer la voie en matière de lutte et en vue de l'élimination:

- en définissant et en adoptant des normes, des critères, des politiques, des stratégies techniques et des lignes directrices fondés sur des données factuelles, et en les diffusant;
- en évaluant les progrès accomplis au niveau mondial de manière indépendante;
- en élaborant des approches pour le développement des capacités, le renforcement des systèmes et la surveillance;

- en repérant les menaces pour la lutte contre le paludisme et son élimination, ainsi que de nouveaux domaines d'action.

Le Programme de l'OMS assure le secrétariat du Comité consultatif pour les Politiques relatives au Paludisme (MPAC), un groupe de 15 experts mondiaux nommés au terme d'une procédure de désignation ouverte. Le Comité, qui se réunit deux fois l'an, apporte à l'OMS des conseils indépendants en vue de l'élaboration de recommandations politiques pour combattre et éliminer le paludisme. Il a pour mandat d'apporter des avis stratégiques et une contribution technique et couvre tous les aspects de la lutte et de l'élimination, dans le cadre de la fixation de politiques transparentes, crédibles et répondant aux besoins.

L'OMS est aussi cofondatrice et héberge le Partenariat Faire reculer le paludisme (RBM) qui est le cadre mondial de mise en œuvre d'une action coordonnée contre la maladie. Le Partenariat RBM appelle à l'action, mobilise les ressources et crée un consensus entre les partenaires. Il regroupe plus de 500 partenaires, y compris les pays d'endémie palustre, leurs partenaires bilatéraux et multilatéraux pour le développement, le secteur privé, les organisations non gouvernementales et les organisations à base communautaire, les fondations et les instituts universitaires et de recherche.

Selon les dernières estimations, on a enregistré, en 2010, 219 millions de cas de paludisme (avec une marge d'incertitude comprise entre 154 millions et 289 millions) qui ont causé 660 000 décès (avec une marge d'incertitude comprise entre 490 000 et 836 000), soit une diminution de la mortalité de 25% au niveau mondial par rapport à 2000 et de 33% dans la Région africaine de l'OMS. La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique, où chaque minute un enfant meurt du paludisme. D'après les estimations de la charge de la maladie au niveau des pays dont on dispose pour 2010, 80% des cas surviennent dans 17 pays. À eux seuls, le Nigéria et la République démocratique du Congo totalisent plus de 40% du nombre total estimatif de décès par paludisme dans le monde.

Résumé

Titre : Paludisme : épidémiologie, diagnostic et formes cliniques.

Auteur : YASSINE KHAOUDI

Mots clés : érythrocytopathie, plasmodium, anophèle femelle, endémie, neuro-paludisme, lutte anti-vectorielle .

Endémie parasitaire majeure, le paludisme est une érythrocytopathie provoquée par un hématozoaire du genre plasmodium dont le développement est double : chez l'homme(hôte) et chez l'anophèle femelle(vecteur) qui a besoin de sang pour l'embryogénèse. Le paludisme sévit principalement dans les zones tropicales et intertropicales du globe. L'OMS déclare qu'il s'y produit chaque année entre 270 à 480 millions de cas cliniques, et entre 1,5 à 2,7 millions de décès ; un enfant moins de 5 ans sur 20 meurt de paludisme, ainsi il faut savoir évoquer « le paludisme » devant un ictère fébrile de retour de zone d'endémie. Le diagnostic positif qui varie d'un accès palustre simple à un neuro-paludisme, est confirmé par la présence, à n'importe quel stade , de l'hématozoaire dans le sang , il est objectivé par le frottis sanguin et la goutte épaisse, technique de concentration de référence, remplacée par de nouvelles méthodes tel que la détection d'antigènes palustres par le TDR , le QBC malaria test, Ainsi que la détection des acides nucléiques par les techniques d'amplification génique .

La meilleure manière de lutte contre le paludisme et l'extermination du vecteur ; cette lutte comporte deux volets : personnel par l'usage de moustiquaire imprégnée d'insecticides tel que le DDT et de répulsifs ainsi que la chimioprophylaxie ; le deuxième volet et la lutte de la collectivité qui est basée essentiellement sur l'assainissement de l'environnement .

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

Abstract

Title: Malaria epidemiology, diagnosis and clinical forms

Author : YASSINE KHAOUDI

Keywords: *erythrocytopathy*, Plasmodium, female Anopheles, endemicity, cerebral malaria, malaria vector control.

Major parasitic disease, malaria is an infectious *erythrocytopathy*, caused by a parasite that belongs to Plasmodium genus, whose development is twofold: humans (host) and the female mosquito (vector) that needs blood for embryogenesis. *Malaria* is transmitted mainly in *tropical* and subtropical *areas* of the world. according to the WHO, 270 to 480 million clinical cases and 1.5 to 2.7 million deaths occurs every year, besides a child less than 5 years in 20 dies of malaria. so it's crucial to think about « MALARIAE » when we have a febrile jaundice return endemic areas.

The diagnosis varies from uncomplicated malaria to cerebral malaria, is confirmed by the presence, at any stage of the haematozoon in the blood system, it is objectified by the blood smear and thick film technology of reference concentration, replaced by new methods such as the *Malaria antigen detection* test by TDR, the QBC malaria test, thus the detection of nucleic acids by polymerase chain reaction techniques.

The best way to combat malaria is the extermination of the vector, this struggle is twofold:

In the first hand individual by the use of mosquito nets treated with insecticides such as DDT and repellents and chemoprophylaxis, in the second hand the fight relies on engaging the whole community in environmental remediation.

Under malaria treatment, the cure can be achieved without complications, however, during the infestation by *Plasmodium falciparum* the vital prognosis is at stake because of the proliferation of schizogony in the capillaries of the body in an array of hyperthermia.

ملخص

العنوان: أشكال بائيات الملاريا والتشخيص السريري.

الكاتب : ياسين خودي.

كلمات البحث : مرض يصيب الكريات الحمراء، المتصورة، الأنوفيلة أنثى، الملاريا الدماغية، المتوطنة، مكافحة النواقل.

مرض طفيلي رئيسي، الملاريا مرض يصيب الكريات الحمراء ، يسببه طفيلي من جنس المتصورة الذي له ذو شقين :البشر المضيف وفي أنثى البعوض ناقلات أن يحتاج إلى الدم لمرحلة التطور الجنيني .تحدث الملاريا أساسا في المناطق الاستوائية والمدارية من العالم .تعلن منظمة الصحة العالمية التي تحدث هناك كل عام 270-480 مليون حالة سريرية و1،2،05،700000، حالة وفاة، طفل أقل من 5 سنوات في 20 وفاة من الملاريا، ويجب قراءة استحضار "الملاريا" إلى اليرقان العودة المناطق الموبوءة بالحمى .يتم تأكيد التشخيص الذي يختلف من الملاريا غير معقدة لالملاريا الدماغية، من خلال وجود، في أي مرحلة من الطفيل في الدم، يتم تجسيدها من قبل اللطاخة الدموية وفيلم سميكة تركيز مرجعية فنية، وحل محله أساليب جديدة مثل الكشف عن مستضدات الملاريا بحلول تقرير التجارة والتنمية، واختبار الملاريا QBC، كما كشف عن الأحماض النووية من قبل البلمرة تقنيات التفاعل. أفضل وسيلة لمكافحة الملاريا وإبادة ناقلات، وهذا الصراع هو ذو شقين :الموظفين عن طريق استخدام الناموسيات المعالجة بالمبيدات الحشرية مثل الذي دي تي والمواد الطاردة وقاية كيميائية، والجزء الثاني والحرب المجتمع الذي يستند في المقام الأول على إصلاح البيئة.

في علاج الملاريا، يمكن أن يتحقق الشفاء من دون مضاعفات، ومع ذلك، أثناء الإصابة عن المتصورة المنجلية والتكهن هو على المحك بسبب انتشار تكاثر انشطاري في الشعيرات الدموية في الجسم في مجموعة من ارتفاع الحرارة .

REFERENCES

Historique et actualités

1- http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

Épidémiologie

1-http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

2-M.C. Baudon (Chef des services, professeur titulaire de la chaire de médecine des collectivités) (2001), Institut de médecine tropicale du service de santé des armées Marseille
Les paludismes

Aspects épidémiologiques et répartitions géographiques

1-http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

Physiopathologie

1-Source: *InVS - Extraits Point Épidémiologique BHI (Bulletin Hebdomadaire International) - N°264 au 12 octobre 2010*

2- http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme#R.C3.A9partition_dans_le_monde

3- <http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/6.html>

Clinique

1- <http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>

2- http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07_20/ca07_20.htm

3- CARBON C. et VACHON F. L'insuffisance rénale aigue de l'accès pernicieux. In l'année en réanimation. Paris, 1970, Flammarion éd.

4- BREWSTER D.R., KWIATKOWSKI D. et WHITE N.J Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990, 336, 1039-1043.

5- DUFLO B. et NOZAIS J.P. Rates parasitaires. In la rate, DELAITRE B. et VARET B Paris, 1989 SPRINGER-verlague éd 115-141.

6- TRAGER W ETB JENSEN HUMAN MALARIA PARASITE

7- VACHON F .ACCES PERNICIEUX PALUSTRE. Actualités et particularités.Rev. Prat.(Paris) 1989,39,683-688

8- COLLOMB H. et REY M. L'accès pernicieux palustre en zone d'endémie. *Méd. Afr. Noire*, 1975, 24, 219.

PALUDISME ET GROSSESSE :

1 - CLARK HC - The diagnostic value of the placental blood film in aestivo-autumnal malaria. *J Exp Med* 1915 ; **22** : 427-445.

2 - WICKRAMASURIYA GAW - Some observations on malaria occurring in association with pregnancy. *J Obs Gynaecol Br Empire* 1935 ; 816-833.

3 - TORPIN R. Malaria complicating pregnancy. *Am J Obs Gynaecol* 1941 ;**41** : 882-885.

4 - BLACKLOCK DB, GORDON RM - Malaria infection as it occurs in late pregnancy ; its relationship to labour and early infancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1925 ; **19** : 327-365.

5 - GARNHAM PCC - Malarial immunity in Africans : effects in infancy and early childhood. *Ann Trop Med Parasitol* 1949 ; **43** :47.

6 - COVELL G - Congenital malaria. *Trop Dis Bull* 1950 ; **47** : 1147- 1167.

7 - BRUCE- CHWATT LJ - Malaria in African infants and children in southern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1952 ; **46** : 173-200.

- 8 - ARCHIBALD HM - The influence of malarial infection of the placenta on the prematurity. *Bull World Health Organ* 1956 ; **15** : 842-845.
- 9 - R A M S A Y S - Preventing malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2003 ; **3** : 4.
- 10 - MENON R - Pregnancy and Malaria. *Med J Malaya* 1972 ; **27** : 115-119.
- 11 - SHOLAPURKAR SL, GUPTA A N, MAHAJAN RC - Clinical course of malaria in pregnancy - A prospective controlled study from India *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988 ; **82** : 376-379.
- 12 - SINGH N, SHUKLA MM, SHARMA VP - Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ* 1999 ; **77** : 567-572.
- 13 - NOSTEN F, TER KUILE F, MAE LANKIRRI L *et Coll* – Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 424-429.
- 14 - LUXEMBURGER C, RICCI F, NOSTEN F *et Coll* - The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; **91** : 256-262.
- 15 - STRANG A, LACHMAN E, PITSOE SB *et Coll* - Malaria in pregnancy with fatal complications. Case report. *Br J Obst Gynaecol* 1984 ;
- 16 - HEARD N, JORDAN T - An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1981 ; **27** : 62-68.
- 17 - HAMMERICH A, CAMPBELL OM, CHANDRAMOHAN D. Unstable malaria transmission and maternal mortality. Experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health* 2002 ; **7** : 573-576.
- 18 - COT M, BRUTUS L, PINELL V *et Coll* - Malaria prevention during pregnancy in unstable transmission areas : the highlands of Madagascar. *Trop Med Int Health* 2002 ; **7** : 565-572.
- 19 - MCGREGOR IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984 ; **33** : 517-525.
- 20 - BRABIN B. The risks and severity of malaria in pregnant women. Geneva, WHO (Applied Field Research in Malaria reports N°1), 1991.
- 21 - MENENDEZ C. Malaria during pregnancy: a priority Area of Malaria Research and Control. *Parasitol Today* 1995 ; **11** : 178-183.
- 22 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ *et Coll* - Malaria prevention in pregnancy: The effects of treatment and chemoprophylaxis on placental malaria infection, low birthweight, and fetal, infant, and child survival. US-AID & US Dept Hlth Hum Serv, 1994, 153 p.
- 23 - GILLES HM, LAWSON JB, SIBELAS M *et Coll* - Malaria, anaemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1969 ; **63** : 245-263.
- 24 - KORTMANN HF. Malaria and pregnancy. MD thesis. Drukkerij Elinkwijk, Utrecht, 1972, 118 p.
- 25 - VAN DONGEN PWJ, VAN'T HOF MA. Sickle cell trait, malaria and anaemia in pregnant Zambian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; **77** : 402-404.
- 26 - FLEMING AF, GHATOURA GB, HARRISON KA *et Coll* - The prevention of anaemia in pregnancy in primigravidae in the guinea savanna of Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1986 ; **80** : 211-233.
- 27 - LILJESTRAND J, BERGSTROM S, BIRGEGARD G - Anaemia of pregnancy in Mozambique. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80** : 249- 255.

- 28 - BRABIN BJ, GINNY M, SAPAU J *et Coll* - Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol* 1990 ; **84** : 11-24.
- 29 - SHULMAN CE, GRAHAM W J, JILO H *et Coll* - Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae : evidence from a district hospital in coastal Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; **90**: 535- 539.
- 30 - NOSTEN F, TER KUILE F, MAELANKIRRI L *et Coll* – Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 424-429.
- 31 - NOSTEN F, TER KUILE F, MAELANKIRRI L *et Coll* – Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: A double-blind, placebo- controlled study. *J Infect Dis* 1994 ; **169** : 595-603.
- 32 - BERGSTROM S, FERNANDES A, SCHWALBACH J *et Coll* - Materno-fetal transmission of pregnancy malaria : an immunoparasitological study on 202 parturients in Maputo. *Gynecol Obstet Invest* 1993 ; **35** : 103-107.
- 33 - MATTELLI A, DONATO F, SHEIN A *et Coll* - Malaria and anaemia in pregnant women in urban Zanzibar, Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol* 1994 ; **88** : 475-483.
- 34 - VERHOEFF FH, BRABIN BJ, CHIMSUKU L *et Coll* - Malaria in pregnancy and its consequences for the infant in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; **93 Suppl 1** : S25-S33.
- 35 - JACKSON DJ, KLEE EB, GREEN SD *et Coll* - Severe anaemia in pregnancy : a problem of primigravidae in rural Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 829-832.
- 36 - FULLERTON WT, TURNER AG - Exchange transfusion in the treatment of severe anaemia in pregnancy. *Lancet* 1962 ; **1** : 75-78.
- 37 - MAHOMED K, HYTTEN F - Iron and folate supplementation in pregnancy. In «CHALMERS I, MURRAY E, KEIRSE M - Effective care in pregnancy and childbirth ». Oxford University Press ed, Oxford, 1989, Vol 1, pp 301-317.
- 38 - BRABIN BJ, VERHOEFF F - The contribution of malaria. In «MCLEAN AB, NEILSON JP - Maternal morbidity and mortality. RCOG ed, London, 2002, pp 65-78.
- 39 - KRAMER MS - Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; **65** : 663- 737.
- 40 - BLOLAND P, SLUTSKER L, STEKETEE RW *et Coll* - Rates and risk factors for mortality during the first two years of life in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 82-86.
- 41 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, HIGHTOWER AW *et Coll* - The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 33-41.
- 42 - STEKETEE RW, NAHLEN BL, PARISE ME, MENENDEZ C – The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **64 Suppl 1,2** : 28-35.
- 43 - ARCHIBALD HM. Influence of maternal malaria on newborn infants. *Brit Med J* 1958 ; **2** : 1512-1514.
- 44 - CANNON DSH. Malaria and prematurity in the western region of Nigeria. *Br Med J* 1958 ; **2** : 877.

- 45 - SPITZ AJW - Malaria infection of the placenta and its influence on the incidence of pre maturity in eastern Nige ria. *Bull Wo rld Health Organ* 1959 ; **21** : 242-244.
- 46 - MCLAREN DS, WARD PG - Malaria infection of the placenta and foetal nutrition. *East Afr Med J* 1962 ; **39** : 182-189.
- 47 - JELLIFFE EF - Low birth-weight and malarial infection of the placenta. *Bull World Health Organ* 1968 ; **38** : 69-78.
- 48 - REINHARDT MC, AMBROISE-THOMAS P, CAVALLO-SERRA R *et Coll* - Malaria at delivery in Abidjan. *Helv Pædiat Acta* 1978 ; **33. Suppl 41** : 65-84.
- 49 - MCGREGOR IA, WILSON ME, BILLEWICZ WZ - Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa: Its incidence and re l ation to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; **77** : 232-244.
- 50 - PAKSOY N - The incidence of placental malaria in Vanuatu in the South Pacific. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80** : 174-175.
- 51 - DESOWITZ RS, ALPERS MP. Placental *Plasmodium falciparum* parasitaemia in East Sepik (Papua New Guinea) women of different parity: The apparent absence of acute effects on mother and foetus. *Ann Trop Med Parasitol* 1992 ; **86** : 95-102.
- 52 - GAZIN P, COMPAORE MP, HUTIN Y, MOLEZ JF. Infection du placenta par les Plasmodium en zone d'endémie. Les facteurs de risque. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; **87** : 97-100.
- 53 - MORGAN HG - Placental malaria and low birthweight neonates in urban Sierra Leone. *Ann Trop Med Parasitol* 1994 ; **88** : 575-580.
- 54 - M ATTEELLI A, DONATO F, SHEIN A *et Coll* - M a l a ria infection and birthweight in urban Zanzibar, Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol* 1996 ; **90** : 125-134.
- 55 - OMANGA U, KAPEPELA K - Epidémiologie du paludisme congénital en milieu urbain de Kinshasa (Zaïre). *Ann Pediat rie* 1990 ; **37** : 195- 197.
- 56 - BOUKARI BS, NAPO-KOURA G, KAMPATIBE N *et Coll* - Congenital malaria : clinical, arasitological and histological considerations . A propos of 200 observations collected at the Lome University Teaching Hosppital and Kpalime Hospital. *Bull Soc Pat h o l Exot* 1991 ; **84** : 448-457.
- 57 - C H I P PAUX JP, MASSOUGBODJI A, EKOUE S *et Coll* - Note sur le passage transplacentaire de *Plasmodium falciparum* chez des parturientes non fébriles en région holoendémique. *Bull Soc Pathol Exot* 1991 ; **84** : 458-464.
- 58 - LARKIN GL, THUMA PE - Congenital malaria in a hyperendemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; **45** : 587-592.
- 59 - NYIRJESY P, KAVASYA T, AXELROD P, FISCHER PR. Malaria during pregnancy : neonatal morbidity and mortality and the efficacy of ch l o roquine chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis* 1993 ; **16** : 127- 132.
- 60 - REDD SC, WIRIMA JJ, STEKETEE RW *et Coll* – Transplacental transmission of *Plasmodium falciparum* in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 57-60.
- Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention*
- 61 - NGUYEN-DINH P, GREENBERG AE, MANN JM *et Coll* – Absence of association between *Plasmodium falciparum* malaria and human immunodeficiency virus infection in ch i l d ren in Kinshasa, Z a i re. *Bull World Health Organ* 1987 ; **65** : 607-613.

- 62 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, BLOLAND PB *et Coll* – Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 42-49.
- 63 - VAN EIJK AM, AYISI JG, TER KUILE FO *et Coll* - HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. *AIDS* 2003 ; **17** : 595-603.
- 64 - ROGERSON SJ, BEESON JG. The placenta in malaria : mechanisms of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; **93 Suppl 1** : S35-S42.
- 65 - AYISI JG, VAN EIJK AM, TER KUILE FO *et Coll* - The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS* 2003 ; **17** : 585-594.
- 66 - BLOLAND PB, WIRIMA JJ, STEKETEE RW, CHILIMA B *et Coll* - Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 1995 ; **9** : 721-726.
- 67 - WEINBERG ED - Pregnancy associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984 ; **6** : 814-831.
- 68 - MOSMANN TR, MOORE KW - The role of IL-10 in cross regulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* 1991 ; A49-A53.
- 69 - WEGMANN T G, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN TR - Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993 ; **14** : 353-356.
- 70 - VLEUGELS MP, ELING WM, ROLLAND R, DE GRAAF R - Cortisol and loss of malaria immunity in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; **94** : 758-764.
- 71 - RASHEED FN, BULMER JN, DUNN DT *et Coll* - Suppressed peripheral and placental blood lymphocyte relative responses in first pregnancies - relevance to malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1993; **48** : 154- 160.
- 72 - FIEVET N, COT M, CHOUGNET C *et Coll* - Malaria and pregnancy in Cameroonian primigravidae : humoral and cellular immune responses to *Plasmodium falciparum* blood-stage antigens. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53** : 612-617.
- 73 - FRIED M, DUFFY PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996 ; **272** : 1502- 1504.
- 74 - MAUBERT B, GUILBERT LJ, DELORON P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum* to intercellular adhesion molecule 1 and chondroitin- 4- sulfate expressed by the syncytiotrophoblast in the human placenta. *Infect Immun* 1997 ; **65** : 1251-1257.
- 75 - BEESON JG, ROGERSON, SJ, COOKE BM *et Coll* - Adhesion of *Plasmodium falciparum*- infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 2000 ; **6** : 86-90.
- 76 - K H ATTAB A, KUN J, DELORON P *et Coll* -Variants of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 expressed by different placental parasites are closely related and adhere to chondroitin sulfate . *J Infect Dis* 2001; **183** : 1165-1169.
- 77 - CHEN Q, FERNANDEZ V, SUNDSTROM A *et Coll* – Developmental selection of var gene expression in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1998 ; **394** : 392-395.
- 78 - BIGGS BA, GOOZE L, WYCHERLEY K *et Coll* - Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; **88** : 9171-9174.

- 79 - BUFFET PA, GAMAIN B, SCHEIDIG C *et Coll* - *Plasmodium fal - ciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: a receptor for human placental infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; **96** :12743-12748.
- 80 - GAMAIN B, SMITH JD, MILLER LH, BARUCH DI – Modifications in the CD36 binding domain of the *Plasmodium falciparum* variant antigen are responsible for the inability of chondroitin sulfate A adherent parasites to bind CD36. *Blood* 2001 ; **97** : 3268-3274 .
- 81 - K H ATTAB A, KREMSNER PG, KLINKERT MQ - Common surface antigen var genes of limited diversity expressed by *Plasmodium fal - ciparum* placental isolates separated by time and space. *J Infect Dis* 2003 ; **187** : 477-483.
- 82 - BARUCH DI, MA XC, SINGH HB *et Coll* - Identification of a region of PfEMP1 that mediates adherence of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to CD36: conserved function with variant sequence. *Blood* 1997 ; **90** : 3766-3775.
- 83 - SMITH JD, KYES S, CRAIG AG *et Coll* - Analysis of adhesive domains from the A4VAR *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1 identifies a CD36 binding domain. *Mol Biochem Parasitol* 1998 ; **97** : 133-148.
- 84 - SCHERF A, HERNANDEZ- RIVAS R, BUFFET P *et Coll* – Antigenic variation in malaria : in situ switching, relaxed and mutually exclusive transcription of var genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *Embo J* 1998 ; **17** : 5418-5426.
- 85 - REEDER JC, COWMAN AF, DAVERN KM *et Coll* - The adhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; **96** : 5198-5202.
- 86 - REEDER JC, HODDER AN, BEESON JG, BROWN GV - Identification of glycosaminoglycan binding domains in *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 of a chondroitin sulfate A adherent parasite. *Infect Immun* 2000 ; **68** : 3923-3926.
- 87 - ROWE JA, KYES SA, ROGERSON SJ *et Coll* - Identification of a conserved *Plasmodium falciparum* var gene implicated in malaria in pregnancy. *J Infect Dis* 2002 ; **185** : 1207-1211.
- 88 - MAUBERT B, FIEVET N, TAMI G *et Coll* - Cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000 ; **22** : 191-199.
- 89 - FRIED M, NOSTEN F, BROCKMAN A *et Coll* - Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1998 ; **395** : 851-852.
- 90 - MAUBERT B, FIEVET N, TAMI G *et Coll* - Development of antibodies against chondroitin sulfate A- adherent *Plasmodium falciparum* in pregnant women. *Infect Immun* 1999 ; **67** : 5367-5371.
- 91 - STAALSOE T, MEGNEKOU R, FIEVET N *et Coll* - Acquisition and decay of antibodies to pregnancy- associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes that protect against placental parasitemia. *J Infect Dis* 2001; **184** : 618-626.
- 92 - FIEVET N, TAMI G, MAUBERT B *et Coll* - Cellular immune response to *Plasmodium falciparum* after pregnancy is related to previous placental infection and parity. *Malaria J* 2002 ; **1** : 16.
- 93 - DESOWITZ RS - Prenatal immune priming in malaria: antigen-specific blastogenesis of cord blood lymphocytes from neonates born in a setting of holoendemic malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1988 ; **82** :121-125.

- 94 - RASHEED FN, BULMER JN, DE FRANCISCO A *et Coll* - Relationships between maternal malaria and malarial immune responses in mothers and neonates. *Parasite Immunol* 1995 ; **17** : 1-10.
 - 95 - RASHEED FN - Maternal infections influence infection susceptibility in childhood. *Med Hypotheses* 1994 ; **42** : 76-80
 - 96 - FIEVET N, RINGWALD P, BICKII J *et Coll* - Malaria cellular immune responses in neonates from Cameroon. *Parasite Immunol* 1996 ; **18** : 483-490.
 - 97 - LE HESRAN JY, COT M, PERSONNE P *et Coll* - Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first two years of life. *Am J Epidemiol* 1997; **146** : 826-831.
 - 98 - HITCH WL, EBERHARD ML, LAMMIE PJ - Investigation of the influence of maternal infection with *Wuchereria bancrofti* on the humoral and cellular responses of neonates to filarial antigens. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 ; **91** : 461-469.
 - 99 - MORLEY D, WOODLAND M, CUTHBERTSON WF – Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in an African village. *Br Med J* 1964 ; **1** : 667-668.
 - 100 - GARNER P, BRABIN B - A review of randomized controlled trials of routine antimalarial drug prophylaxis during pregnancy in endemic malarious areas. *Bull World Health Organ* 1994 ; **72** : 89-99.
- Médecine Tropicale • 2003 • 63 • 4-5 M. Cot, P. Deloron
- 101 - GARNER P, GULMEZOGLU AM - Drugs for preventing malaria-related illness in pregnant women and death in the newborn (Cochrane review). Update Software. The Cochrane library Issue 1 ed, Oxford, 2003.
 - 102 - GREENWOOD BM, GREENWOOD AM, SNOW RW *et Coll* – The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; **83** : 589-594.
 - 103 - COT M, LE HESRAN JY, MIAILHES P *et Coll* - Increase of birth weight following a chloroquine chemoprophylaxis during first pregnancy : results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53** : 581-585.
 - 104 - COT M, ROISIN A, BARRO D *et Coll* - Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight : results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; **46** : 21-27.
 - 105 - KASEJE DC, SEMPEBWA EK, SPENCER HC - Malaria chemoprophylaxis to pregnant women provided by community health workers in Saradidi, Kenya. I. Reasons for non-acceptance. *Ann Trop Med Parasitol* 1987 ; **81 Supp 1** : 77-82.
 - 106 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, SLUTSKER L *et Coll* - The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 2-7.
 - 107 - SCHULTZ LJ, STEKETEE RW, MACHESO A *et Coll* - The efficacy of anti-malarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing periphereal and placental *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; **51** : 515-522.
 - 108 - SCHULTZ LJ, STEKETEE RW, CHITSULO L *et Coll* – Evaluation of maternal practices, efficacy, and cost-effectiveness of alternative anti-malarial regimens for use in pregnancy : chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 87-94.

- 109 - PARISE ME, AYISI JG, NAHLEN BL *et Coll* - E f f i c a c y of sulfadoxine- pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Ke nya with a high prevalence of malaria and human immunod efficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **59** : 813- 822.
- 110 - VERHOEFF FH, BRABIN BJ, CHIMSUKU L *et Coll* - An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine- pyrimethamine tre atment in pregnancy on parasite cl e a rance and risk for low birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 141-150.
- 111 - ANONYME - Pyrimethamine combinations in preg n a n cy. *The Lancet* 1983 ; **2** : 1005-1007.
- 112 - HERNANDEZ-DIAZ S, WERLER MM, WALKER AM, MITCHELL AA - Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 1608-1614.
- 113 - NOSTEN F, VINCENTI M, SIMPSON J *et Coll* - The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28** : 808-815.
- 114 - COT M, LE HESRAN JY, MIAILHES P *et Coll* - Effect of chloroquine prophylaxis during pregnancy on maternal haematocrit. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 37-43.
- 115 - SHULMAN CE, DORMAN EK, CUTTS F *et Coll* - Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 632-636.
- 116 - MCGREADY R, NOSTEN F. The Thai-burmese border : drug studies of *Plasmodium falciparum* in pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; **93 Suppl 1** : S19-S23.
- 117 - C A R N E VALE P, ROBERT V, BOUDIN C *et Coll* - La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthri noïdes au Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 1988 ; **81** : 832-842.
- 118 - L I N D S AY SW, SNOW RW, BROOMFIELD GL *et Coll* - Impact of permethrin- tre ated bednets on malaria transmission by the Anopheles gambiae complex in The Gambia. *Med Vet Entomol* 1989 ; **3** : 263- 271.
- 119 - TRAPE JF, ZOULANI A - Malaria and urbanization in Central Africa: The example of Brazzav i l l e. Pa rt II. Results of entomological surveys and epidemiological analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81 Suppl 2** : 10-18.
- 120 - TRAPE JF. Malaria and urbanization in Central Africa: The example of Brazzaville. IV. Parasitological and serological surveys in urban and surrounding rural areas. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81 Suppl 2** : 26- 33.
- 121 - SNOW RW, BASTOS DE AZEVEDO I, LOWE BS *et Coll* – Severe childhood malaria in two areas of markedly diffe rent falciparum tra n smission in East Africa. *Acta Trop* 1994 ; **57** : 289-300.
- 122 - C A R N E VALE P, ROBERT V, SNOW R *et Coll* - L’impact des moustiquaires imprégnées sur la prévalence et la morbidité liées au paludisme en Afrique sub-saharienne. *Ann Soc Belg Med Trop* 1991 ; **71 Suppl 1** : 127-150.
- 123 - ALONSO PL, LINDSAY SW, ARMSTRONG- SCHELLENBERG JRM *et Coll* -A malaria control trial using insecticide-tre ated bed nets and targeted chemopro p hylaxis in a ru ral area of The Gambia, West Africa. 6. The impact of the interventions on mortality and morbidity from malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87 Suppl 2** :37- 44.

- 124 - D'ALESSANDRO U, LANGEROCK P, BENNETT S *et Coll* – The impact of a national impregnated bed net programme on the outcome of pregnancy in primigravidae in The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; **90** : 487-492.
- 125 - DOLAN G, TER KUILE FO, JACOUTOT V *et Coll* - Bed nets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 620-626.
- 126 - SHULMAN CE, DORMAN EK, TALISUNA AO *et Coll* - A community randomised controlled trial of insecticide treated bednets for the prevention of malaria and anaemia among primigravid women on the Kenyan coast. *Trop Med Int Health* 1998 ; **3** : 197-204.
- 127 - CHAI W, BEESON JG, KOGELBERG H *et Coll* - Inhibition of adhesion of *Plasmodium falciparum*- infected erythrocytes by structurally defined hyaluronic acid dodecasaccharides. *Infect Immun* 2001 ; **69** : 420- 425.
- 128 - GYSIN J, POUVELLE B, FIEVET N *et Coll* - *Ex vivo* desequestration of *Plasmodium falciparum*- infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A. *Infect Immun* 1999 ; **67** : 6596-602.
- 129 - LEKANAKO DOUKI JB, TRAORE B, COSTA FT *et Coll* - Sequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A, a receptor for maternal malaria: monoclonal antibodies against the native parasite ligand reveal pan-reactive epitopes in placental isolates. *Blood* 2002 ; **100** : 1478-1483.
- 130-<http://fr.wikipedia.org/wiki/Paludisme>

Paludisme et splénomégalie

- 1- Bates I, Bedu-Addo G. Review of diagnostic criteria of hyper-reactive malarial splenomegaly. *Lancet* 1997 ; 349 : 1178.
- 2 -Bates I, Bedu-Addo G, Bevan DH, Rutherford TR. Use of immunoglobulin gene rearrangements to show clonal lymphoproliferation in hyper-reactive malarial splenomegaly. *Lancet* 1991 ; 337 : 505-7.
- 3 -Wallace S, Bedu-Addo G, Rutherford TR, Bates I. Serological similarities between hyperreactive malarial splenomegaly and splenic lymphoma in West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 463-7.
- 4 -Bates I, Bedu-Addo G, Rutherford TR, Bevan DH. Splenic lymphoma with villous lymphocytes in tropical West Africa. *Lancet* 1992 ; 340 : 575-7.
- 5 -Jimmy EO, Bedu-Addo G, Bates I, Bevan D, Rutherford TR. Immunoglobulin gene polymerase chain reaction to distinguish hyperreactive malarial splenomegaly from “African” chronic lymphocytic leukaemia and splenic lymphoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 37-9.
- 6 -Bates I, Bedu-Addo G, Rutherford TR, Bevan DH. Circulating villous lymphocytes – a link between hyper-reactive malarial splenomegaly and splenic lymphoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 171-4.
- 7 -Bates I, Bedu-Addo G. Chronic malaria and splenic lymphoma : clues to understanding lymphoma evolution. *Leukemia* 1997 ; 11 : 2162-7.

Diagnostic paraclinique

- 1- Cuzin L, Delpierre C. Épidémiologie des maladies infectieuses. *Encyc Med Chir - Maladies Infectieuses*, 2005 ; 2 : 157-62.
- 2- Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Méd Mal Infect* 2007 ; 37 : 153-61.

- 3- Bruneel F. Paludisme grave. Encyc Med Chir Anesthésie-réanimation, 2009 ; [36-984-B-10].
 - 4- Lee K S, Cox-Singh J, Brooke G, Matusop A, Singh B. *Plasmodium knowlesi* from archival blood films: Further evidence that human infections are widely distributed and not newly emergent in Malaysian Borneo. Intern J Parasitol 2009 ; 39 : 1125-8.
 - 5- Chedli A, Kennou M.F, Kooli J. Les campagnes d'éradication du paludisme en Tunisie : historique et situation actuelle. Arch Inst Pasteur Tunis 1986 ; 63 : 35-50.
 - 6- Rapports annuels de la Direction des Soins de Santé de Base. Ministère de la santé publique 1997 - 2008.
 - 7- Danis M, Legros F, Gay F, Brousse G, Bricaire F, Gentilini M. Paludisme d'importation en France. Méd Mal Infect 1999 ; 29 : 257-63.
 - 8- Le Bras M, Mazaudier E, Receveur M C, Schmitt De La Brelie N, Becquart J Ph, Longy-Boursier M. Épidémiologie et clinique des maladies tropicales d'importation. Rev Méd Interne 1992 ; 13 : S95.
 - 9- Siala E, Khalfaoui M, Bouratbine A, Hamdi S, Hili K, Aoun K. Paludisme à *Plasmodium malariae*, une rechute 20 ans après un séjour en zone impaludée. Presse Méd 2005 ; 34 : 371-2.
 - 10- Chagnon A. Contribution de certaines anomalies biologiques au diagnostic du paludisme. Méd Mal Infect 1999 ; 29 : 302-6.
 - 11- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* recommandations pour la pratique clinique (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). Réanimation 2008 ; 17 : 1-54.
 - 12- World Health Organization, Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000 ; 94 : 1-90.
 - 13- Makler M, Palmer C J, Ager A I - A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998; 92 : 419-33.
 - 14- De Gentile L, Geneviève F. Le paludisme d'importation : diagnostic au laboratoire. Rev Fr Lab 2000 ; 321 : 25-9.
 - 15- Dorsey G, Gandhi M, Oyugi J, Rosenthal P. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2505-10.
 - 16- Oliver M, Simon F, De Monbrison F et al. Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. Méd Mal Infect 2008 ; 38 : 169-79.
 - 17- Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. Méd Mal Infect 2008 ; 38 : 121-3.
 - 18- Thellier M, Datry A, Alfa Cisse O, San C, Biligui S, Silvie O, Danis M. Diagnosis
- Diagnostic différentiel du paludisme**
1. Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1716-1725.
 2. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. J Travel Med 2000 ; 7 : 259-266.
 3. Collectif. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2003. Bull Epidemiol Hebd 2003 ; 26-27 : 117-124.
 4. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med

2002 ; 347 : 505-516.

5. O'Brien D, Tobin S, Brown GV *et al.* Fever in returned travelers : review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 603-609.
6. Société de Médecine du voyage. Les Maux du Voyage. Dictionnaire de Médecine des Voyages Paris, Adimi/Edisan 2003 (2e éd.) : 160 p.
7. Danis M, Legros F, Thellier M *et al.* Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. *Méd Trop* 2002 ; 62 : 214-218.
8. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C *et al.* The clinical spectrum of severe imported malaria in the intensive care unit : report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 684-289.
9. Piccoli S. Attitude et connaissances des médecins généralistes sur le paludisme en France. *Méd Mal Infect* 1999 ; 29 (suppl.) : S345-S355.
10. Talarmin F, Sicard JM, Mounem M *et al.* Paludisme d'importation en Moselle à propos de 75 cas en trois ans. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 242-246.
11. Charmot G, Coulaud JP. Les formes atypiques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chimio-résistant observées en France. *Méd Mal Infect* 1988 ; 2 : 52-56.
12. World Health Organization. Severe Falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 : (suppl.) : S1-S90.
13. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever, diagnosis, treatment and control. Geneva, World Health Organization 1997 (2nd ed.).
14. Jelinek T, Mühlberger N, Harms G *et al.* Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe : sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 1047-1052.
15. Barrau K, Badiaga S, Brouqui P *et al.* Dengue d'importation observée dans les centres hospitaliers universitaires du sud de la France 1994-1998. *Bull Epidemiol Hebd* 2001 ; 3 : 9-10.
16. Khuroo MS. Viral hepatitis in international travellers : risks and prevention. *Int J Antimicrob Agents* 2003 ; 21 : 143-152.
17. Haeghebaert S, Bouvet P, de Valk H. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 ; 14 : 77-78.
18. Caumes E, Ehya N, Nguyen J *et al.* Typhoid and paratyphoid fever : a 10-year retrospective study of 41 cases in a Parisian hospital. *J Travel Med* 2001 ; 8 : 293-297.

Traitement et chimioprophylaxie

- Mouchet J., Carnevale P., Coosemans M., Fontenille D., Ravaonjanahary C., Richard A., Robert V.

Typologie du paludisme en Afrique. *Cahiers Santé*, 1993? 3, 220-238.

- Malvy D., Djossou F., Thiebaut R., Le Bras M. Plasmodies. Malaria. Formes cliniques, diagnostic.

Encycl. Med. Chir., Maladies Infectieuses, 8-507-A-20, 2000, 16 p.

- Malvy D., Djossou F., Receveur M.C., Le Bras M. Plasmodies : traitement, prévention. *Encycl.*

Méd. Chir., Maladies Infectieuses, 8-507-A-25, 2000, 17 p.

- Le Hesran J-Y. Les particularités du paludisme chez l'enfant. *Méd. Trop.*, 2000, 60, 92-98.

- Rogier C., Henry M.C., Spiegel A. Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : bases

théoriques et implications pratiques. *Med. Trop.*, 2001, 61, 27-46..

- Randrianarivelojosia M., Rakotonjanabelo L.A., Maucière P ;, Ratsimbao A., Raharimalala

R.A.,Ariey F. Réseau d'étude de la résistance (RER) pour pérenniser la surveillance de la sensibilité

de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 2002, 68, 73-78.

- Saissy J.M., Rouvin R., Koulmann P. Le paludisme grave en réanimation en 2003. *Med. Trop.*, 2003, 63, 258-266.

- Cot A., Deloron P. Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention. *Med. Trop.*, 2003, 63, 369-380.

- Rogier C. Paludisme de l'enfant en zone d'endémie : épidémiologie, acquisitions d'une immunité et stratégies de lutte. *Med. Trop.*, 2003, 63, 449-464.

- Receveur M.C., Roussin C., Vatan R., de Monteiro A.A., Sissoko D., Malvy D. Bilan du paludisme à Mayotte. Epidémiologie, diagnostic, prévention et traitement. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2004, 97, 265-267.

- Rogier C. Comment diagnostiquer les accès palustres. *Med. Trop.*, 2004, 64, 319-320.

- Le Bras M., Malvy D. Le paludisme à l'heure du « Roll Back Malaria ». *Med. Trop.*, 2004, 64, 576-578.

- Chandramohan D., Owusu-Agyei S., Carniro I. et Coll. Cluster randomised trial of preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *BMJ*, 2005, 331, 727-733

- South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366, 717-725. 22

- Pichard E., Richard-Lenoble D. coordonnateurs. Palutrop. Prise en charge du paludisme en Afrique. Manuel de prescription. Impact malaria. IME, 25112 Beaume-les-Dames imprimeur, septembre 2005, 40 p.

- Hance P., Garnotel E., De Pina J.L., Vedy S., Ragot C., Chadli M., Morillon M. Tests immunochromatographiques rapide de détection du paludisme. Principes et stratégies d'utilisation. *Med. Trop.*, 2005, 65, 389-393.

- Tchen J., Ouledi A., Lepère J.F., Fernandiz D., Yvin J.L. Epidémiologie et prévention du paludisme dans les îles du sud-ouest de l'Océan indien. *Med. Trop.*, 2006, 66, 295-301.

- Hviid L. Le paludisme de la femme enceinte. *Med. Trop.*, 2006, 66, 130-132.

- Cot S., Matra R., Rabarijoana L. et coll. Mise en évidence d'une transmission urbaine autochtone du paludisme à Antananarivo' Madagascar. *Med. Trop.*, 2006, 66, 143-148.
- Groupe d'étude sur le paludisme. Institut Pasteur de Madagascar. Atlas évolutif du paludisme à Madagascar, 2006.
- Kiechel J.R., Pécoul B. L'Asaq, une avancée dans la lutte contre le paludisme. *Med. Trop.*, 2007, 67, 109-110.
- Briolant S. Almeras L., Fusai T., Rogier C., Pradines B. Cyclines et paludisme. *Med. Trop.*, 2007, 67, 86-96.
- Rogier C. Le défi de la vaccination antiparasitaire sous les tropiques. *Med. Trop.*, 2007, 67, 328-334.
- Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Revision 2007 de la Conférence de Consensus 1999. Texte court disponible sur internet le 19 octobre 2007.
- Price R.N., Tjitia E., Guerra C.A., Yeung S., White N.J., Anstey N.M. Vivax malaria: neglected and non benign. *Am. Jour. Trop. Med. Hyg.*, 2007;, 77, Suppl; 6, 79-87.
- White N.J. *Plasmodium knowlesi* : the fifth human malaria parasite. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 48, 172-173.
- Daniel-Ribeiro C.T., Guimaraes Lacerda M.V., Oliveira-Ferreira J. Paludisme dû à *Plasmodium vivax* en Amazonie brésilienne : quelques aspects de son épidémiologie, de ses manifestations cliniques et des réactions immunitaires naturellement acquises. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2008, 101, 243-248.
- Oliver M., Simon F., de Monbrison F. et coll. Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. *Médecine et maladies infectieuses*, 2008, 38, 169-179.
- Legros F. Paludisme d'importation en France : modalités de surveillance et principales caractéristiques épidémiologiques. *La Lettre de l'infectiologue*, 2008, 23, 100-107.
- Rosenthal P.J. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1829-1836.
- Abdulla S., Oberholzer R., Juma O. et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 2533-2544.
- Ensemble d'auteurs. La lutte antivectorielle. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 107-207.
- D'Ortenzio E., Sissoko D., Debecq J.S., Renault P., Filleul L. Malaria imported into Reunion Island :

is there a risk of the re-emergence of the disease ? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2009, journal homepage <http://www.elsevier.com/locate/trtmh>

- Oliver M., Wolf A., Théfenne H., Demaison X., Rapp C., Simon F. Primaquine : actualités. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 454-456.
- Martin-Blondel G., Soumah M., Camura B. et coll. Impact du paludisme sur l'infection par le VIH. *Médecine et maladies infectieuses*, 2010, 40, 256-267]
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH*, 2010, n° 21-22, pp. 234-244.
- Le Loup G., Malvy D. Paludisme d'importation. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier Masson SAS, Paris)*, *Maladies infectieuses*, 8-507-A15, 2010
- OMS. Prévention et traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* résistant à l'artémisinine: mise à jour à l'intention des voyageurs internationaux. *REH*, 2010, 85, 195-196.
- Dondorp A.M., Fanello C.I., Hendriksen I.C.E and al . Artesunate versus Quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT) : an open label, randomised trial. *Lancet*, 2010, 376, 1647-1657.
- Fandeur T., Abani M. Associations à base d'artémisinine subventionnées pour l'Afrique. *Méd. Mal. Inf.*, 2010, 40, 611-616.
- Sandison T.G., Homsy J. Protective efficacy of cotrimoxazole prophylaxis against malaria un HIV exposed children in rural Uganda: a randomised clinical trial. *BMJ*, 2011, 342:d1617.doi:10.1136/bmj.1617
- Millet P. Le traitement du paludisme en Afrique subsaharienne : des progrès notables, mais des mesures pas toujours applicables. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 5-6.
- Imbert P., Minodier P. Paludisme de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) *Maladies infectieuses*, 8-507-A-30, 2011.
- Andriantsoamirina V., Ménard D., Tuséo L., Ratsimbao A., Durand R. Résistance de *plasmodium falciparum* aux antipaludiques : impact sur la pré-élimination du paludisme à Madagascar. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 298-304.
- Carles G. Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 335-338.
- Thera M.A., Doumbo M.P.H., Coulobaly D. et al. A field trial to assess a blood-stage malaria vaccine. *N. Engl.J. Med.*, 2011, 365, 1004-1013.
- Sirima S.B., Consens S., Druilhe P. Protection against malaria by MSP3 candidate vaccine. *N.*

Engl. J. Med., 2011, 365, 1062-1064.

- OMS *Roll Back Malaria*. Eliminer le paludisme- Leçons du passé ou perspectives d'avenir? Disponible sur <http://www.rbm.who.int/ProgressImpactSeries:report9.html>

- Nauberger A et coll. *Clostridium difficile* infection after malaria chemoprophylaxis with doxyxyceline :

is there an association? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2011, 9, 243-245.

- Kobylinski K.C., Sylla M., Chapman P.L., Sarr M.D., Foy B.D. Short report : ivermectine mass drug

administration to humans disrupts malaria parasite transmission in senegalese villages; *Am. J. Trop.*

Med. Hyg., 2011,85,3-5.

-The RTS.S clinical trials partner ship. First résultats of phase 3 trial of RTS.S/AS01 malaria vaccine

in African children. *N. Engl. J; Med.*, 2011, 365, 1863-1875.

- Carnevale P., Trari B., Izri A., Manguin S. Les cinq piliers de la protection familiale et personnelle

de l'homme contre les moustiques vecteurs d'agents pathogènes. *Med. Santé. Trop.*, 2012, 22, 13-

21.

- OMS. Paludisme. Aide-mémoire n°94. Avril 2012.

- Vannier E., Krause P.J. Human babesiosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 2397-3407

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

أشكال بآئيات الملاريا والتشخيص السريري أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد ياسين خودي

المزداد في: 09 يناير 1988

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مرض يصيب الكريات الحمراء، المتصورة، الأنوفيلة أنثى، الملاريا الدماغية،
المتوطنة، مكافحة النواقل

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة و مشرفة

السيدة: سكيانة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

أعضاء

{