



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2015**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**  
**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le **29 mai 2015**, sur un sujet dédié à :

**Actualité sur le paludisme**  
**Ce que doit savoir le pharmacien d'officine**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Hélène THOMAS  
née le 27 février 1988

**Membres du Jury**

Président :M. Christophe GANTZER,

Professeur de Microbiologie, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Jean Marie BARADEL,

Docteur en Sciences Pharmaceutiques, Biogiste

M<sup>me</sup> Anne DEBOURGOGNE,

Docteur en Sciences Pharmaceutiques, Biogiste

M. Philippe VALLEE,

Docteur en Sciences Pharmaceutiques, Biogiste

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2014-2015

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen***

Béatrice FAIVRE

***Directeur des Etudes***

Virginie PICHON

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Président, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Président, Raphaël DUVAL

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

***Responsable de la filière Officine***

***Responsables de la filière Industrie***

***Responsable de la filière Hôpital***

***Responsable Pharma Plus ENSIC***

***Responsable Pharma Plus ENSAIA***

***Responsable de la Communication***

***Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle***

***Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage***

***Responsables des échanges internationaux***

***Responsable ERASMUS***

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

***ASSISTANTS HONORAIRES***

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ENSEIGNANTS***Section CNU\***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENOUESSAN-LEJEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

**ENSEIGNANTS (suite)****Section CNU****Discipline d'enseignement**

Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIQU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES

**J**e jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D**'honorier ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D**'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur C. Gantzer,

*Professeur de Microbiologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nancy.*

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous prions d'accepter nos remerciements et vous assurons notre respectueuse reconnaissance

## AUX MEMBRES DU JURY,

Monsieur J.M. BARADEL,

*Pharmacien biologiste dans le service de parasitologie-mycologie au CHU de Brabois.*

Nous vous remercions pour nous avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet, pour les nombreux documents que vous avez mis à notre disposition ainsi que le partage de vos connaissances. Nous vous remercions aussi pour votre grande disponibilité, votre extrême gentillesse ainsi que votre professionnalisme.

Veuillez trouver en cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Madame A. DEBOURGOGNE,

*Pharmacien biologiste dans le service de parasitologie-mycologie au CHU de Brabois.*

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Monsieur P. VALLEE

*Pharmacien biologiste.*

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury et de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Je tiens aussi à vous remercier pour votre soutien que vous m'avez tout au long de mes études, tant sur le plan professionnel que personnel.

Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

## MES REMERCIEMENTS VONT AUSSI

### À mes parents,

Qui m'ont fait confiance et soutenu durant toutes mes études. Je les remercie pour leur patience, leurs conseils et l'amour qu'ils m'ont porté tout au long de ma vie.

Un grand merci à mon père de toujours avoir cru en mes capacités et de m'avoir offert l'opportunité de devenir une adulte responsable !

Un grand merci à ma mère pour sa disponibilité et son implication dans mes études, surtout pour ses relectures et corrections !

### À mes frères, Antoine et Raphaël,

Je tiens à les remercier de leur patience et de leur soutien. Je leur suis reconnaissante d'avoir supporté mon caractère, surtout pendant mes révisions !

### À mon très cher Léon,

Tu as toujours été présent pour moi, même lors des moments difficiles. Je tiens à te remercier de ton soutien sans faille et de l'amour que tu me portes.

### À mes glousseuses,

Merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie,

Chloé, merci d'avoir partagé tes années de fac avec moi, merci de m'avoir supporté avec mon sale caractère en plein milieu du désert, merci pour toutes les aventures qu'on a vécu ensemble et celles à venir !

Anne, merci de nous faire autant rire avec tes histoires et ton « style nanou » ! Merci aussi d'être là pour m'écouter me plaindre ! Je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie à Rennes !

Clémence, merci pour les conversations jusqu'au bout de la nuit à refaire le monde ! Merci à toi et Thaïs (future glousseuse, j'en suis certaine) de m'avoir permis d'écrire les premières lignes de cette thèse !

Julie, merci pour toutes les soirées passées en ta compagnie, en particulier celle de nouvel an il y a quelques années... ! Merci de m'avoir soutenu dans mon travail et de croire en mes choix pour l'avenir, hein !

À Clément,

Merci pour ton soutien pendant les périodes de révisions, pour toutes les discussions qui nous ont changé les idées ! Merci pour tous les bons moments passés ensemble. Merci de me soutenir dans mes projets aussi futiles qu'ils soient !

À Axelle et Sylvain,

Merci pour toutes ces soirées chez vous à jouer à l'aventurier du rail ou au jeu du cochon !  
Un grand merci à Axelle pour ton écoute et tes conseils. Je te souhaite plein de bonheur  
dans ta vie future !

À toute l'équipe de la pharmacie du Faubourg, Martine, Anne Sophie,  
Terry, Michel, Julie et Gaëlle,

Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté au quotidien, de votre gentillesse et de votre  
patience. Merci de m'avoir soutenu dans l'écriture de cette thèse.

À mes copains,

que je remercie pour tous les bons moments passés ensemble.

# Table des matières

<b>1. GÉNÉRALITÉS SUR <i>PLASMODIUM</i> .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE .....</b>	<b>5</b>
1.1.1. DÉFINITION.....	5
1.1.2. LE PALUDISME DANS LE MONDE (ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE) .....	5
1.1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE EN FRANCE .....	9
<b>1.2. LES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE <i>PLASMODIUM</i>.....</b>	<b>10</b>
1.2.1. MORPHOLOGIE GÉNÉRALE DE <i>PLASMODIUM</i> .....	10
1.2.2. CYCLE PARASITAIRE .....	13
<b>1.3. <i>PLASMODIUM VIVAX</i> .....</b>	<b>19</b>
1.3.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE.....	19
1.3.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE .....	20
1.3.3. CYCLE PARASITAIRE .....	21
<b>1.4. <i>PLASMODIUM OVALE</i> .....</b>	<b>22</b>
1.4.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE.....	22
1.4.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE .....	23
1.4.3. CYCLE PARASITAIRE .....	24
<b>1.5. <i>PLASMODIUM MALARIAE</i> .....</b>	<b>25</b>
1.5.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE.....	25
1.5.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE .....	25
1.5.3. CYCLE PARASITAIRE .....	27
<b>1.6. <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> .....</b>	<b>27</b>
1.6.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE.....	27
1.6.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE .....	28
1.6.3. CYCLE PARASITAIRE .....	29
<b>1.7. <i>PLASMODIUM KNOWLESI</i> .....</b>	<b>30</b>
1.7.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE.....	30
1.7.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE .....	31
1.7.3. CYCLE PARASITAIRE .....	32
<b>1.8. RÉSUMÉ .....</b>	<b>33</b>
<b>2. PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT DU PALUDISME.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME .....</b>	<b>36</b>
2.1.1. ACCÈS PALUSTRE DE PRIMO-INVASION .....	36

2.1.2. REVIVISCENCE .....	37
2.1.3. FORMES GRAVES ET COMPLICATIONS DU PALUDISME .....	38
2.1.4. FORMES CLINIQUES .....	48
2.1.5. LE PALUDISME D'IMPORTATION .....	51
2.1.6. IMMUNITÉ VIS À VIS DU PALUDISME .....	52
<b>2.2. TRAITEMENT DU PALUDISME .....</b>	<b>55</b>
2.2.1. LES MÉDICAMENTS PRÉSENTS SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS .....	55
2.2.1. LES NOUVELLES MOLÉCULES .....	62
2.2.2. TRAITEMENT D'UN ACCÈS PALUSTRE SIMPLE .....	65
2.2.3. TRAITEMENT D'UN ACCÈS PALUSTRE GRAVE ( <i>P. FALCIPARUM</i> , <i>P. VIVAX</i> , <i>P. KNOWLESI</i> ) .....	68
2.2.4. TRAITEMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	69
2.2.5. PROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL .....	70
2.2.6. LES RÉSISTANCES AUX TRAITEMENTS ANTIPALUDÉENS .....	70
<b>2.3. LA VACCINATION CONTRE LE PALUDISME : ÉTUDES EN COURS .....</b>	<b>72</b>
<b>2.4. PLAN MONDIAL D'ACTION CONTRE LE PALUDISME .....</b>	<b>74</b>
<b>3. MÉTHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE IMPALUDATION .....</b>	<b>77</b>
<b>3.1. DIAGNOSTIC DIRECT .....</b>	<b>78</b>
3.1.1. LE PRÉLÈVEMENT .....	78
3.1.2. FROTTIS SANGUIN .....	79
3.1.3. GOUTTE ÉPAISSE .....	80
3.1.4. FROTTIS MIXTE .....	82
3.1.5. TECHNIQUE MICROSCOPIQUE PAR FLUORESCENCE : QBC MALARIA® TEST OU QUANTITATIVE BUFFY COAT .....	82
3.1.6. EXAMEN DIRECT .....	84
<b>3.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE INDIRECT .....</b>	<b>84</b>
3.2.1. SÉROLOGIE .....	84
3.2.2. AUTOTESTS PAR CHROMATOGRAPHIE (EXEMPLE : PALUTOP®) .....	85
3.2.3. RÉACTION D'HÉMAGGLUTINATION DIRECTE .....	89
3.2.4. TEST ELISA .....	89
3.2.5. LA TECHNIQUE DE PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION) .....	90
<b>3.3. RÉSULTATS DES RECHERCHES DE PALUDISME RÉALISÉES AU CHU DE BRABOIS DE 2013 À MARS 2015 .....</b>	<b>91</b>
<b>4. PROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE ET CONSEILS À L'OFFICINE .....</b>	<b>98</b>
<b>4.1. PATIENT QUI PART EN VOYAGE EN ZONE ENDÉMIQUE .....</b>	<b>98</b>

4.1.1. LUTTE CONTRE LES PIQÛRES D'ANOPHÈLE.....	98
4.1.2. CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE.....	110
4.1.3. CAS DES SÉJOURS PROLONGÉS (>3MOIS) ET DES EXPATRIÉS .....	113
4.1.4. LE VOYAGEUR SEUL : TRAITEMENT DE RÉSERVE .....	114
4.1.5. PERSONNES SENSIBLES.....	115
<b>4.2. PATIENT QUI REVIENT D'UNE ZONE ENDÉMIQUE .....</b>	<b>118</b>
<b>4.3. PRÉVENTION COLLECTIVE .....</b>	<b>119</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>124</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>129</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>131</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>132</b>
<sup>1</sup> Score de Glasgow .....	132
<sup>2</sup> Score de Blantyre .....	133
<sup>3</sup> situation du paludisme et indication de la chimioprophylaxie selon les pays et territoires.....	134
<sup>4</sup> Pays dans lesquels la situation du paludisme est complexe selon les régions.....	139

# INTRODUCTION

L'homme voyage de plus en plus, s'exposant ainsi au risque infectieux dans certaines régions exotiques, qu'il soit viral (Ebola), bactérien (Tétanos) ou encore parasitaire (Paludisme).

Le paludisme reste un risque majeur et, dans certains cas, il représente une urgence médicale. C'est pourquoi son éradication est l'une des préoccupations des dirigeants du monde entier. En effet, l'un des Objectifs du Millénaire pour le Développement (2001) est de réduire de 50% le nombre de cas de paludisme.

Grâce à cet effort collectif, les décès par paludisme ont diminué. D'une part, la mise en place d'une prophylaxie à l'échelle des états a permis de réduire fortement la transmission de cette maladie. D'autre part, les avancées en matière de diagnostic et d'accès aux soins sont notables. Enfin, les laboratoires de recherche élaborent de nouvelles molécules, dont certaines ont déjà prouvé leur efficacité.

Les personnes les plus touchées par cette maladie sont les populations d'Asie du sud, mais surtout d'Afrique subsaharienne. Les zones de forte endémie sont très majoritairement des régions où sévissent d'autres fléaux, comme la pauvreté, l'infection par le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine). Il faut savoir que cette parasitose provoque encore plus de 800 000 décès par an. En effet, cette infection reste la première endémie mondiale : 40% de la population mondiale est touchée (700 à 800 millions d'humains impaludés). Les enfants

en sont les premières victimes, il se dit que « deux enfants meurent du paludisme toutes les minutes dans le monde. »

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de proposer un essai de synthèse à destination du pharmacien d'officine pour satisfaire aux demandes d'un nombre croissant de voyageurs. Le but est d'aider à apporter des réponses aux diverses questions concernant tant la prévention que le traitement de cette parasitose.

Notre thèse sera divisée en quatre parties.

Dans la première partie, nous ferons un rappel général de la pathologie et de son épidémiologie. Ensuite, nous étudierons les différentes espèces de *Plasmodium*, leur localisation géographique, leur morphologie, ainsi que leur cycle parasitaire.

La deuxième partie abordera la physiopathologie du paludisme en fonction du parasite incriminé et du type de population atteinte. Par la suite, nous nous pencherons sur les traitements mis en place pour lutter contre cette maladie.

Dans la troisième partie, nous détaillerons, dans un premier chapitre, les différentes techniques de diagnostic du paludisme en montrant l'intérêt de telle technique par rapport à une autre. Puis, le deuxième chapitre présentera un recueil des statistiques des recherches de paludisme à partir de frottis sanguins réalisés par le service de parasitologie-mycologie du CHU de Nancy de 2013 à mars 2015.

Enfin, la dernière partie sera consacrée aux différents moyens mis en place pour lutter contre cette parasitose, que ce soit une protection contre son vecteur ou bien la prise de médicaments antipaludéens à visée prophylactique. Nous parlerons aussi des différents conseils qu'un pharmacien d'officine peut prodiguer à un voyageur se rendant en zone endémique, surtout s'il s'agit de l'Afrique.

## Première partie

### Généralités sur *Plasmodium*

# 1. GÉNÉRALITÉS SUR *PLASMODIUM*

## 1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE

### 1.1.1. DÉFINITION

Synonymes = malaria, fièvre palustre.

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire qui appartient à l'espèce *Plasmodium* et qui est transmise par des moustiques (pour l'Homme, genre *Anophèle*).

Il existe de très nombreux *Plasmodium* mais seulement cinq affectent l'être humain : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium knowlesi*. Il est possible qu'une personne soit parasitée par plusieurs espèces de *Plasmodium*. Dans ce cas, une espèce domine sur l'autre. Par exemple, lors d'une coinfection à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium falciparum* est plus exprimé que *Plasmodium vivax*, mais ce dernier diminue la pathogénicité de *Plasmodium falciparum*. ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

### 1.1.2. LE PALUDISME DANS LE MONDE (ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE)

C'est la maladie parasitaire la plus présente dans le monde. De toutes les pathologies transmissibles, c'est elle qui fait le plus de victimes, à l'exception de la tuberculose qui est en nette augmentation tant chez les animaux que chez l'homme. Il existerait 104 pays endémiques. (Baradel, Communications personnelles 2015)

On estime que l'incidence mondiale de la maladie est entre 100 à 300 millions de nouveaux cas chaque année (en 2010, 213 millions de nouveaux contaminés). Plus de 90% des impaludations se fait en Afrique. (Professeur Pierre Aubry 2014)

La mortalité frappe surtout les enfants (86% chez les enfants de moins de 5 ans) et est estimée à environ 800 000 décès par an. Depuis l'an 2000, elle a diminué de 17% (et 33% en Afrique). Cette baisse résulte d'une meilleure prophylaxie et d'une prise de conscience des populations concernées.

L'épidémiologie du paludisme dépend de trois facteurs :

- la présence de sujets atteints de paludisme,
- la présence d'anophèles,
- une température moyenne supérieure ou égale à 15°C.

## LES INDICES UTILISÉS EN ÉPIDÉMIOLOGIE

L'objectif des études épidémiologiques est de déterminer le degré d'endémicité dans un territoire donné ou une collectivité pour pouvoir lutter contre le paludisme et à terme parvenir à son éradication. C'est pourquoi des outils pour évaluer l'impaludation d'une région et ses variations ont été mis en place.

L'enquête paludométrique qui est la mesure de l'intensité de l'endémie palustre (Sy 2006) utilise certains indices dans la population humaine et dans la population vectrice.

En voici quelques exemples.

### L'indice splénique :

Il correspond au pourcentage de sujets porteurs de splénomégalie dans une population donnée. (M.Wéry 1995).

$$IS = \frac{\text{nombre de rates hypertrophiées} \times 100}{\text{nombre de sujets examinés}} \quad (\text{P. Carnevale 1984})$$

Il va être étudié chez les enfants de 2 à 9 ans n'ayant pas reçu de traitement antipaludéen. Cet indice va être utile pour évaluer l'incidence du paludisme. Elle est définie par le nombre de nouveaux cas d'impaludation avérés dans une population au cours d'une période donnée (P. Carnevale 1984). En effet, l'indice splénique est le reflet d'une infection présente depuis un certain temps.

D'après cet outil, on peut en déduire l'indice de Hackett (M.Wéry 1995). Il consiste à rechercher, dans une population donnée, l'augmentation moyenne du volume de la rate (« *average enlarged spleen* » : AES). Pour cela, on va mesurer l'augmentation de volume et lui faire correspondre un coefficient.

Tableau I. Coefficient de splénomégalie dans l'indice de Hackett

Coefficient	Examen de la rate
0	Rate impalpable
1	Rate palpable à l'inspiration
2	Rate dépassant le rebord costal
3	Rate atteignant l'horizontal de l'ombilic
4	Rate à mi-chemin entre l'ombilic et l'épine iliaque antérieure et supérieure
5	Rate atteignant la fosse iliaque gauche

Source : (M.Wéry 1995)

$$AES = \frac{\text{nombre d'individus dans chaque classe} \times \text{coefficient splénique correspondant}}{\text{nombre d'individus avec une splénomégalie}}$$

Référence : (M.Wéry 1995)

L'AES peut être comparé à la densité parasitaire qui indique le niveau de la parasitémie du paludisme.

N.B. : l'indice splénique peut être difficile à évaluer, car la palpation de la rate peut se révéler complexe.

L'indice plasmodique :

Il correspond au pourcentage de sujets contaminés ayant des hématozoaires dans leur sang périphérique. (M.Wéry 1995)

$$IP = \frac{\text{nombre de porteurs de plasmodium dans le sang} \times 100}{\text{nombre de sujets examinés}}$$

Référence : (P. Carnevale 1984)

L'indice plasmodique va, chez les enfants de moins d'un an, permettre d'évaluer la fréquence des infections alors que chez l'enfant et l'adulte, il informe sur le degré d'immunité de la population étudiée. (Sy 2006)

Il permettra de mesurer la prévalence du paludisme dans une région définie. Elle correspond au nombre total de cas de paludisme existant dans une population à un moment déterminé. (P. Carnevale 1984)

L'indice gamétocytaire :

Il est défini comme étant le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes dans une population donnée. (Sy 2006). Il va permettre de prendre connaissance du potentiel infectant des anophèles de cette région et donc le risque d'infectivité qu'encourt cette population.

L'indice séroépidémiologique :

Il correspond à la moyenne géométrique des titres d'anticorps spécifiques obtenus dans une population choisie. (Sy 2006)

Notions de Malaria stable et Malaria instable :

C'est Mac Donald qui a défini ces notions en 1957. Leurs caractéristiques sont les suivantes : (Baradel, Communications personnelles 2015)

- Malaria stable :
  - transmission par un vecteur qui fait fréquemment ses repas sanguins chez l'homme,
  - l'espérance de vie de l'anophèle est longue,
  - la régularité de la transmission induit une immunité stable,
  - la densité du vecteur nécessaire pour maintenir la transmission est très faible.
- Malaria instable :
  - Le vecteur qui transmet le paludisme est moins en contact avec l'être humain,
  - L'espérance de vie de l'anophèle est bien moindre,
  - L'immunité vis à vis des parasites est très variable,
  - La densité critique du vecteur est élevée.

On peut dire que l'Afrique centrale est en Malaria stable. Il est à noter que le paludisme reste une endémie rurale. Le développement du parasite en milieu urbain est bien moindre. Or, la population tend à s'urbaniser, est de moins en moins en contact avec le parasite et perd de plus en plus son immunité vis à vis de *Plasmodium*. La tendance, dans les années futures, serait donc une diminution du taux d'incidence du paludisme, mais une augmentation du nombre de formes graves d'impaludation due à l'absence de prémunition. (Sy 2006)

D'après ces indices, on peut définir des zones d'endémicité et une évaluation de la transmission du parasite.

Tableau II. Zones d'endémicité.

Zone	Indice splénique (%)	Indice plasmodique (%)
Hypo-endémique	Entre 0 et 11	< 25
Meso-endémique	Entre 11 et 50	Entre 26 et 50
Hyper-endémique	Entre 51 et 75	Entre 51 et 75
Holo-endémique	> 75	>75

Source : (Sy 2006)

Tableau III. Zones épidémiologiques

Zone	Transmission	Type de paludisme
Holoendémique	Intense toute l'année	Paludisme stable
Hyperendémique	Intense avec des variations saisonnières	Paludisme stable
Mésoendémique	Variable	Paludisme instable
Hypoendémique	Faible	Paludisme instable

Source : ((ANOFEL) 2014)

N.B. : il existe aussi des indices épidémiologiques qui s'appliquent à l'anophèle. (Sy 2006)

- L'indice sporozoïtique. C'est le pourcentage d'anophèles d'une espèce donnée chez lesquelles on retrouve des sporozoïtes dans les glandes salivaires.
- L'indice oocystique. C'est le pourcentage d'anophèles d'une espèce donnée chez lesquelles on retrouve des oocystes dans l'estomac.

### 1.1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE EN FRANCE

#### EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

Le paludisme a été éradiqué en France métropolitaine depuis des décennies. Mais, une surveillance doit être poursuivie, il serait tout à fait possible que *Plasmodium vivax* se réimplante dans le Sud de l'Europe (par exemple en Corse). En effet, il existerait une transmission de ce parasite en Russie.

Les seules formes qui persistent sont des cas de paludisme d'importation en provenance de pays endémiques. (InVS (Institut de Veille Sanitaire) 2011)

#### DANS LES DOM TOM

Il n'y a pas de paludisme en Martinique et en Guadeloupe, mais le risque de présence du vecteur est plus élevé qu'en France métropolitaine, car il y a de nombreux cas d'importation et les conditions climatiques sont bien plus favorables à son développement.

Par contre, il a été recensé quelques cas de paludisme endémique en Guyane et à Mayotte. Mais, la contamination se fait essentiellement sur les fleuves et en forêt. Les grandes villes comme Cayenne ou Saint Laurent en sont indemnes. (InVS (Institut de Veille Sanitaire) 2011)

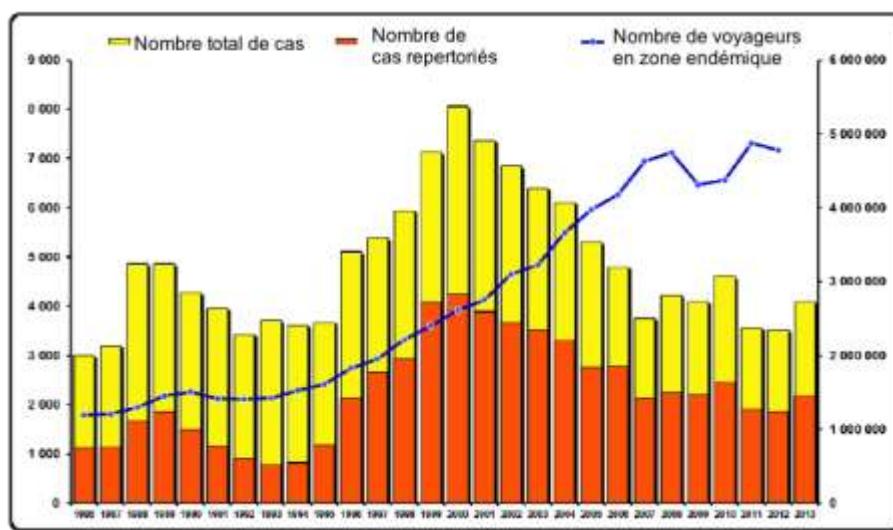


Figure 1. Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2013.

Source : (Centre National de Référence du Paludisme 2013)

## 1.2. LES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE *PLASMODIUM*

Il existe cinq différentes espèces de *Plasmodium* : *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium knowlesi*. Avant de décrire leurs caractères, Nous allons rappeler la morphologie générale de ce parasite, ainsi que son cycle.

### 1.2.1. MORPHOLOGIE GÉNÉRALE DE *PLASMODIUM*

*Plasmodium* est un parasite à cycle long, c'est à dire qu'il a un hôte intermédiaire (l'homme ou l'animal parasité) et un hôte définitif (l'anophèle).

On retrouve dans l'hôte intermédiaire les formes asexuées du parasite, alors que dans l'hôte définitif, se développent les formes sexuées. (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

Dans ce chapitre, nous allons décrire les différents stades évolutifs du plasmodium chez l'hôte intermédiaire.

#### 1.2.1.1. Le sporozoïte et le merozoïte

C'est un élément unicellulaire fusiforme de 8 à 12  $\mu$ mètres.



Figure 2. Sporozoïte de *Plasmodium vivax*

Source : (vivaxmalaria : images s.d.)

C'est la forme parasitaire présente dans la salive de l'anophèle femelle, vecteur du *Plasmodium* et qui, après un rapide passage dans la lymphe puis dans la circulation sanguine (environ 30 minutes), va infester les cellules hépatique.

Les sporozoïtes s'y développent et s'y multiplient : division du noyau et augmentation de la taille du cytoplasme qui va former un corps bleu apigmenté.

Par la suite, le cytoplasme s'individualise autour de chaque noyau. Cela va former des milliers de merozoïtes uninucléées de 1 à 1,8 micromètres dans le schizonte préerythrocytaire.

Les merozoïtes ne sont pas vus dans le sang périphérique, sauf en cas d'accès pernicieux chez *Plasmodium falciparum*. ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015) Après quelques jours de maturation, le schizonte éclate et libère 10 000 à 30 000 merozoïtes dans le sang.

#### 1.2.1.2. Le trophozoïte

Après éclatement de l'hépatocyte, le parasite va entrer dans une hématie. Le parasite restera alors intra-globulaire. Il va s'y développer et devenir trophozoïte en 24 à 30 heures environ (en fonction de l'espèce).

Jeune, il sera en forme « de bague », dont l'anneau (cytoplasme) se colore en bleu et le chaton (noyau) en rouge vif selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa (MGG). La vacuole centrale restera incolore. Il est possible que le cytoplasme soit en forme de bande, dans le trophozoïte plus mûr (*Plasmodium malariae*). (Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014) (Filisetti 2012)

Au fur et à mesure de son vieillissement, il va grossir et se déformer. Il est très polymorphe.



Figure 3. Trophozoïte jeune chez *Plasmodium falciparum*

Source : (Filisetti 2012)

#### 1.2.1.3. Le schizonte

Le trophozoïte va entamer une division asexuée, appelée schizogonie, en 48 à 72 heures environ. Le parasite va occuper de plus en plus de place dans l'hématie, jusqu'à en représenter la quasi-totalité. Le cytoplasme formera une masse bleue, dans laquelle on retrouvera de nombreux noyaux toujours colorés en rouge après coloration MGG. La vacuole est absente à ce stade parasitaire.

Au terme de ces divisions, le Plasmodium devient schizonte. Il va alors se charger de pigments noirs, c'est l'hémozoïne. Elle va apparaître sous forme de grains ou bâtonnets de couleur noire. C'est ce que l'on va appeler « rosacée » ou « corps en rosacée ». C'est le stade ultime de la schizogonie. (Filisetti 2012) ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)

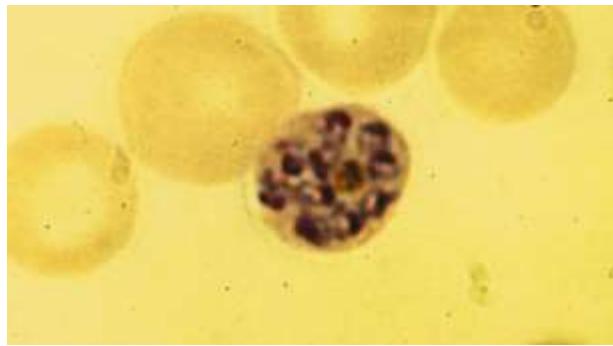


Figure 4. Schizonte chez *Plasmodium malariae*

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)

De plus, selon l'espèce, un autre type de granulations apparaissent :

- les grains de Schüffner présents chez *Plasmodium vivax* : ils apparaissent dès les premiers stades de schizogonie. Ce sont des petits grains arrondis de couleur brun-rouge. Ils ont tous environ la même taille.
- les taches de Maurer toujours retrouvées dans *Plasmodium falciparum*. Elles ont l'aspect de macules « en éraflures d'ongle », de forme et de taille variables. Elles sont de couleur chamois, ce qui donne un aspect moucheté à l'hématie parasitée. En général, elles sont présentes en faible quantité.

Lorsque le schizonte atteint sa maturité, il va se diviser en plusieurs merozoïtes. Cela va avoir pour conséquence l'éclatement de l'hématie parasitée. Les merozoïtes, ainsi libérés, vont, à leur tour, parasiter une autre hématie et entrer en schizogonie.

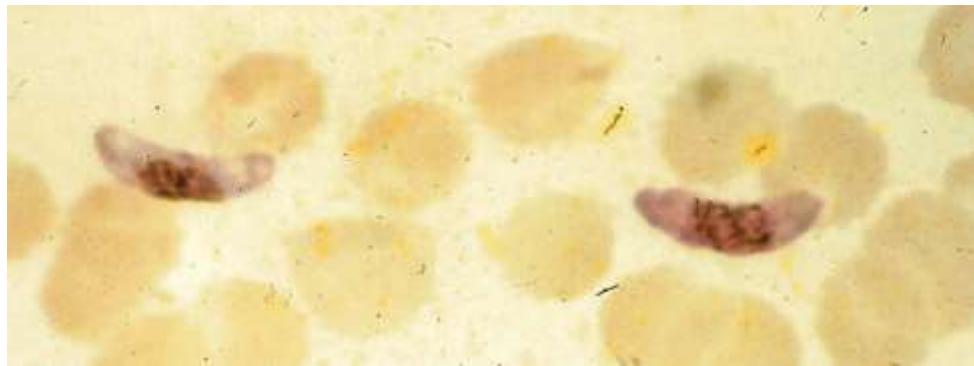
#### 1.2.1.4. Les gamétocytes

Après plusieurs cycles schizogoniques sanguins, certains merozoïtes se transforment en éléments sexués : les gamétocytes mâles et femelles.

Les gamétocytes mûrs ont une masse nucléaire importante, compacte ou grenue, arrondie ou oblongue. Le cytoplasme des gamètes mâles se colore en rose mauve ou lilas alors qu'il est bleu intense chez les gamètes femelles.

Ce sont les gamétocytes qui infestent l'anophèle.

((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015) (Filisetti 2012)



**Figure 5. Gamétocytes chez *Plasmodium falciparum*. À gauche, gamétocyte femelle bleuté, et à droite, gamétocyte mâle rose violacé.**

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)

#### 1.2.1.5. Cas des hypnozoïtes

Ne concerne pas l'infection par *Plasmodium falciparum*.

Il est possible que certains sporozoïtes intrahépatiques restent quiescents.

Ils ne rentrent en schizogonie hépatique que plus tardivement, ce qui entraîne une libération de merozoïtes dans le sang plusieurs mois (*Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*) ou même plusieurs années (*Plasmodium malariae*, même s'ils n'ont pas été mis en évidence) après la piqûre par l'anophèle. Cela explique une possible rechute tardive du patient.

### 1.2.2. CYCLE PARASITAIRE

Comme décrit précédemment, l'homme est hôte intermédiaire de *Plasmodium*, chez lequel le parasite se multiplie et peut se différencier en gamète mâle ou femelle. Alors que chez l'Anophèle, il subit une gamogonie : hôte définitif.

#### 1.2.2.1. VECTEUR DU PALUDISME

Il s'agit d'un moustique du genre *Anophèles*. Seule la femelle, qui est hématophage, transmet le parasite lors de son repas sanguin. Cette absorption de sang est obligatoire pour la maturation des gonades de la moustique.

C'est un moustique crépusculaire et nocturne qui a un pic d'activité entre 23 heures et 6 heures. De plus, son vol est silencieux et sa piqûre est peu douloureuse.

Sa durée de vie est d'environ 30 jours.

Les anophèles vivent à proximité d'eaux claires et propres et leurs larves s'y développent.

C'est pourquoi certaines espèces ont pu s'adapter à un milieu urbain.

Il existe de nombreuses espèces d'anophèles, mais toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. De plus, il faut savoir que seulement 1 à 7 % des anophèles sont vectrices du paludisme.

L'homme et certains primates sont le seul réservoir de *Plasmodium* : ce sont les porteurs de gamétocytes qui maintiennent l'endémicité.

((ANOFEL) 2014) ((SFP) 2010) (Baradel, Communications personnelles 2015) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Machouart 2010)

Les deux espèces d'anophèles les plus souvent incriminées dans la transmission du paludisme chez l'homme sont *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*.



**Figure 6. *Anopheles gambiae***

**Source :** (ZMSciences 2014)

Cependant, il a été établi que certaines espèces sont spécifiques à certaines zones géographiques : (Baradel, Communications personnelles 2015)

- A Madagascar, les deux principaux vecteurs sont *Anopheles milloti*, *Anopheles radama* et *Anopheles pauliani*. Il a été découvert une nouvelle espèce, *Anopheles grenieri*, qui ne se trouve uniquement qu'entre Moramanga, Anosibé et Marolambo. Cette zone géographique correspond à une région forestière au niveau de la falaise de l'Est,
- Au Congo, il sévit une espèce cavernicole, *Anopheles caroni*. Les larves se trouvent dans les creux des rochers et dans les flaques situées dans d'étroites vallées très boisées. Quant à l'adulte, il est retrouvé à l'entrée des grottes, dans les abris sous les roches qui sont souvent les terriers de certains mammifères. Il est à noter que la femelle de cette espèce a besoin de trois repas sanguins pour avoir des ovaires matures et pouvoir avoir des œufs totalement fonctionnels et pondre. Il existe aussi, au Congo, une autre espèce dont l'habitat se réduit uniquement aux grottes, c'est

*Anophèles hamoni*. Elle a besoin d'un taux d'humidité de plus de 96% pour se développer,

- Au Rwanda et au Burundi, on retrouve *Anophèles moucheti* et *Anophèles nili* qui vivent sur les rives herbeuses à proximité de grands cours d'eau.
- Dans la zone occidentale de l'Afrique subsaharienne, vivent d'autres espèces d'anophèles anthropophiles comme *Anophèles rufipes* et *Anophèles pharoensis* et zoophiles qui peuvent, à défaut d'animaux, peuvent prendre leur repas sanguin chez l'humain (*Anophèles coustani* et *Anophèles squamosus*),
- En Haïti, le seul anophèle vecteur du paludisme est *Anophèles albimanus*. Il transmettait majoritairement *Plasmodium falciparum*, puis suite à une grande campagne de lutte contre le paludisme, *Plasmodium malariae*. Actuellement, Haïti est en voie d'éradication de cette parasitose.

N.B. : il est possible que le paludisme se transmette par voie sanguine (transfusion, greffe d'organe, accident d'exposition au sang) ou transplacentaire (surtout pour *P. vivax*). Mais, la proportion de ces contaminations est minime vis à vis de la piqûre d'Anophèle et n'influence pas l'épidémiologie. ((ANOFEL) 2014)

#### 1.2.2.2. CYCLE PARASITAIRE

##### 1.2.2.2.1. SCHIZOGONIE ASEXUÉE CHEZ L'HOMME

###### 1.2.2.2.1.1. SCHIZOGONIE PRÉÉRYTHROCYTAIRE

Lors d'un repas sanguin, l'anophèle va injecter le parasite à son hôte sous forme de sporozoïte. Il va rester pour une courte durée (maximum une demi heure) dans la peau, le sang et la lymphe. Beaucoup de ces sporozoïtes vont y être détruits par les macrophages.

Ceux qui n'ont pas été éliminés gagnent les hépatocytes. Ils s'y multiplient pendant 10 à 15 jours :

- le noyau se divise de manière successives et le cytoplasme augmente de volume : schizontes préérythrocytaires,
- Après quelques jours de maturation, le cytoplasme s'individualise autour de chaque noyau : il y a donc de très nombreux merozoïtes uninucléés dans le schizonte mûr,
- Par la suite, la cellule hépatique se rompt ainsi que le schizonte : libération des merozoïtes dans le tissu hépatique.
- Une partie va être phagocytée, mais la majorité atteint les hématies présentes dans les sinusoides hépatiques.

Il est possible que certains schizontes restent quiescents dans les cellules hépatiques pendant un temps variable selon les espèces : ce sont les hypnozoïtes. On les retrouve chez *P. vivax* et *P. ovale*. Ils vont alors avoir une schizogonie hépatique retardée ce qui explique les rechutes ou « crises de reviviscence schizogonique » chez le malade.

La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

(SMV s.d.) (Baradel, Cours de parasitologie 2008) ((ANOFEL) 2014) (Machouart 2010) (Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 1.2.2.2.1.2. SCHIZOGONIE ÉRYTHROCYTAIRE

Les merozoïtes pénètrent dans les hématies, ils y maturesnt en trophozoïtes. Ils vont alors entrer en multiplication asexuée, la schizogonie :

- le noyau se divise de manière successive et le cytoplasme se charge d'hémozoïne (pigment parasitaire) avec la formation d'un schizonte,
- les hématies, selon les espèces, se chargent de granulations de Schüffner (*P. vivax*) ou de taches de Maurer (*P. falciparum*)
- à maturité, le schizonte est multinucléé : corps en rosacée contenant des merozoïtes,
- le corps en rosacée va éclater et libérer l'hémozoïne et les merozoïtes vont entamer un nouveau cycle parasitaire.

Cette phase dure 48h (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* : fièvre tierce) ou 72h (*P. malariae* : fièvre quarte).

C'est l'éclatement synchrone des hématies et la libération d'hémozoïne en grande quantité qui provoquent les symptômes de l'accès palustre (fièvre, frissons, sueurs...).

Le parasite va se nourrir de l'hémoglobine présente dans les hématies, ce qui va induire une anémie chez le patient parasité.

En l'absence de traitement, les cycles des parasites vont se synchroniser, et les schizontes matures vont éclater en même temps, ce qui va provoquer une destruction massive de globules rouges. On observe alors une fièvre tierce (toutes les 48h) chez une personne infectée par *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale* ou une fièvre quarte (toutes les 72h) lors d'une contamination par *P. malariae*.

(Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014) (Machouart 2010) (Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 1.2.2.2.2. SPOROGONIE SEXUÉE CHEZ L'HOMME

Après un certain nombre de cycles schizogoniques, certains merozoïtes entrent en maturation sexuée, et deviennent des gamétocytes mâle et femelle. Cette maturation dure environ une dizaine de jours.

Ces gamétocytes restent dans la circulation sanguine où ils seront ingérés par une Anophèle lors d'un repas sanguin. Sinon, ils seront détruits au bout d'une quinzaine de jours (en aucun cas, les gamétocytes n'ont un pouvoir infectieux).

#### 1.2.2.2.3. GAMOGONIE CHEZ L'ANOPHÈLE

Les gamétocytes ingérés par le moustique matures dans son estomac :

- les gamétocytes mâles subissent une exflagellation et deviennent des gamètes mâles mobiles,
- les gamétocytes femelles vont mûrir pour devenir des gamètes femelles volumineux et immobiles.

Les gamètes mâles fécondent les gamètes femelles et il y a formation d'un œuf libre et mobile, appelé ookynète. Cet œuf va se fixer sur la paroi de l'estomac de l'anophèle, puis s'enkyste pour devenir un oocyste. Cette phase dure environ 24 heures.

A l'intérieur de l'oocyste, vont se former des sporocystes qui vont produire de nombreux sporozoïtes. Cette sporogonie dure de 4 à 21 jours selon les conditions climatiques.

Lorsque l'oocyste est mature, il éclate et libère les sporozoïtes qui vont migrer au niveau des glandes salivaires du moustique. Ils seront inoculés lors d'un nouveau repas sanguin de l'anophèle. Ces sporozoïtes survivent au maximum deux mois.

#### 1.2.2.2.4. RÉSUMÉ

### Cycle des Plasmodium.

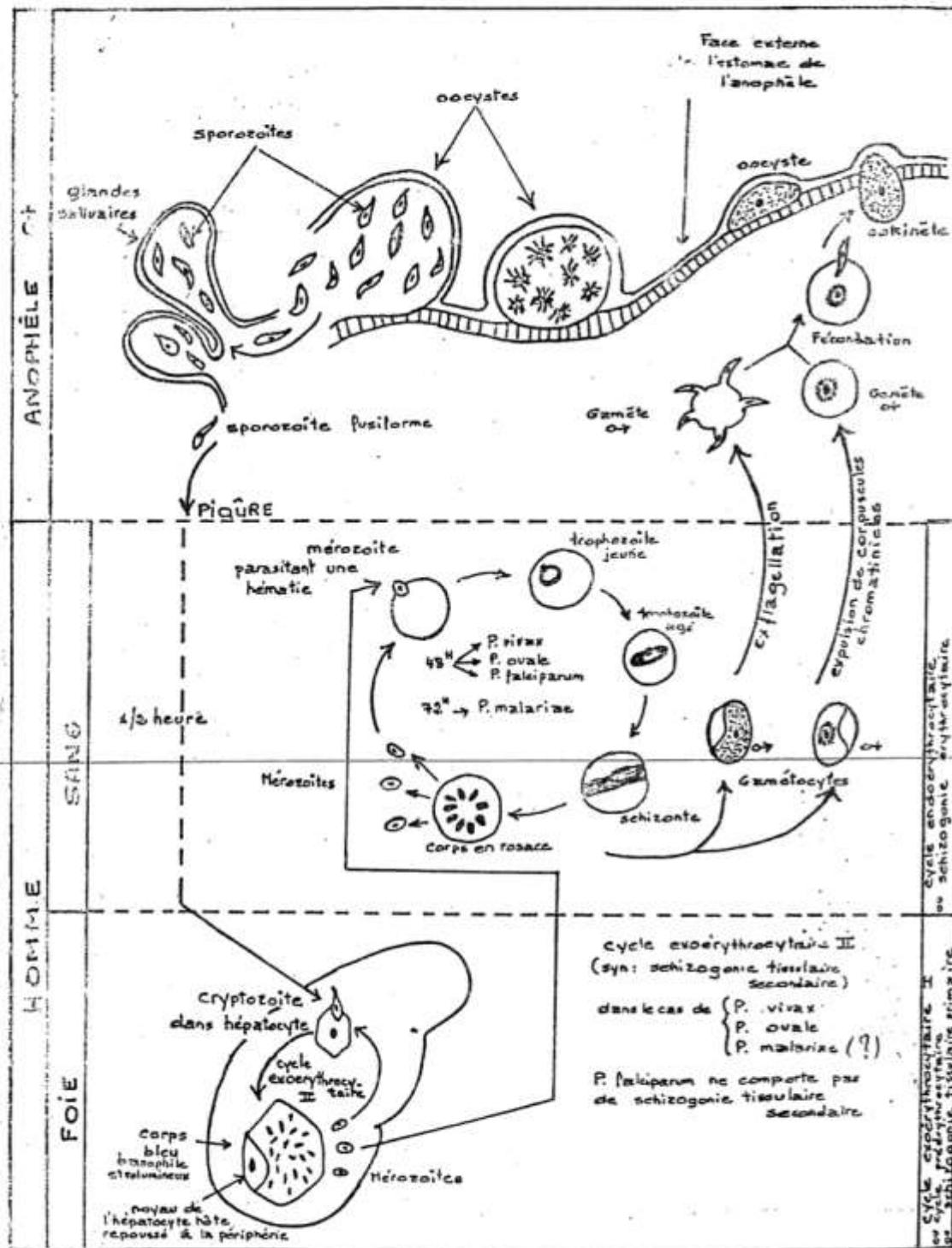


Figure 7. Cycle de *Plasmodium*.

Source : (Baradel, Communications personnelles 2015)

## 1.3. PLASMODIUM VIVAX

### 1.3.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

L'infection à *Plasmodium vivax* représente environ 6,6 % des cas de paludisme.

Cette espèce est celle à la plus grande répartition géographique. En effet, c'est le Plasmodium le moins exigeant en terme de température. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. On le retrouve dans le bassin méditerranéen : Afrique du Nord, Moyen Orient, Turquie. Il est très répandu en Amérique du Sud et en Asie. Enfin, il s'est développé dans certaines régions tempérées comme la Russie. Il est même réapparu en Grèce depuis l'an 2000.

Par contre, il est très peu présent en Afrique tropicale occidentale et quasi absent en Afrique de l'Ouest. Cette répartition est liée au groupe sanguin Duffy. La glycoprotéine Fy<sub>a</sub> est, avec la glycoprotéine Fy<sub>b</sub>, le récepteur indispensable des globules rouges pour *Plasmodium vivax*. Or, les globules rouges du groupe sanguin Duffy négatif ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection à *Plasmodium vivax*. Quasiment 100% de la population de ces zones géographiques est Fy (-).

(SMV s.d.) (Société de Médecine du Voyage s.d.) ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)

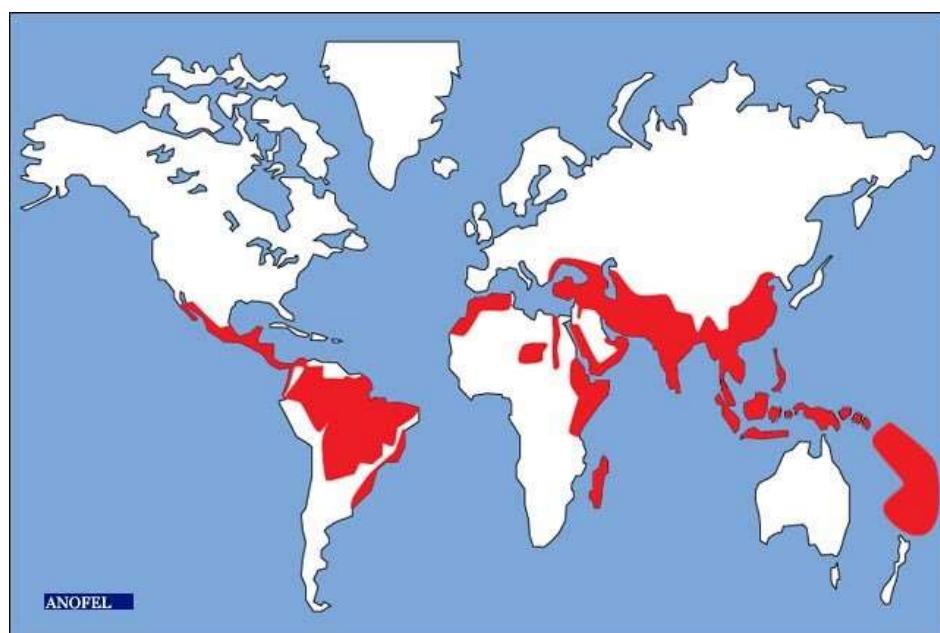


Figure 8. Répartition mondiale de *Plasmodium vivax*.

Source : ((ANOFEL) 2014)

L'infection par *Plasmodium vivax* est en général bénigne. Mais, il peut provoquer des complications assez graves, notamment chez l'enfant, comme une forte anémie. De plus, on note de plus en plus de résistances de *Plasmodium vivax* aux antipaludéens.

(Baradel, Communications personnelles 2015)

### 1.3.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE

Lorsqu'une personne est infectée par *Plasmodium vivax*, on retrouve tous les stades du parasite dans son sang.

- les trophozoïtes et les schizontes jeunes sont en forme de bague. Leur noyau est gros et rond ou légèrement étiré et est de couleur rouge vif. Le cytoplasme, qui occupe 1/3 à 2/3 de l'hématie, est teinté en bleu par la technique de MGG. La vésicule nutritive se trouve au centre de l'anneau et est incolore,
- au fur et à mesure de leur maturation, ils deviennent de plus en plus polymorphes. Le noyau se fragmente et a un aspect effiloché. Il conservera sa couleur rouge vif. Quant au cytoplasme, il s'étire dans tous les sens et émet des pseudopodes. Cela va diviser la vésicule centrale en plusieurs compartiments ; c'est ce qu'on appelle le corps amiboïde. Le cytoplasme va prendre de plus en plus de place et va occuper la quasi totalité de l'hématie,
- on retrouve les grains de Schüffner dans le schizonte,
- dans le schizonte âgé, on voit apparaître, au centre, les pigments palustres noirs (hémozoïne) qui sont ramassés au centre de l'hématie parasitée. Il y a entre 12 et 24 noyaux disséminés dans le cytoplasme.
- le volume de l'hématie est considérablement augmenté, ce qui la rend irrégulière. De plus, elle est rarement pluriparasitée,
- les gamétocytes occupent la quasi totalité de l'hématie et ont une forme plus ou moins ronde. Le cytoplasme est bleu vif chez la femelle et rose mauve chez le mâle. On y observe, en plus, un pigment noir bacilliforme. Le noyau, volumineux et dense, est entouré d'une vésicule rosâtre. Il se trouve en périphérie du Plasmodium. Il est, en général, plus allongé chez le gamète mâle,

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Filisetti 2012)

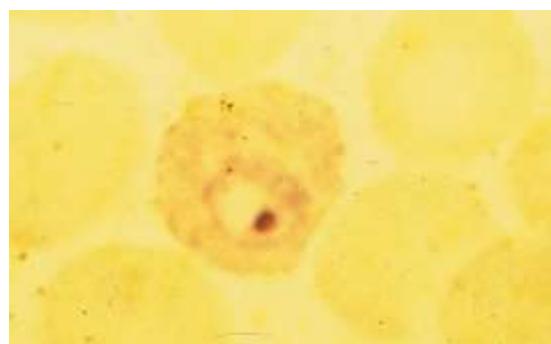


Figure 9. Trophozoïte jeune chez *Plasmodium vivax*

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)

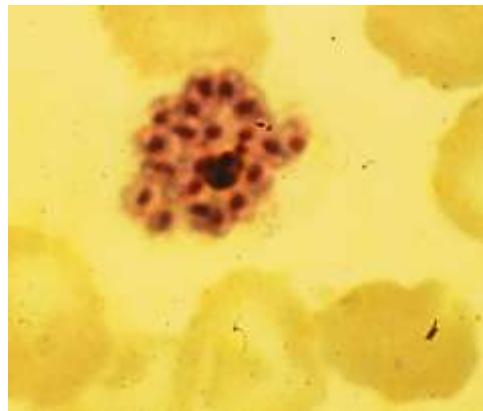


Figure 10. Schizont mature chez *Plasmodium vivax*

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 11. Gamétoocyte femelle chez *Plasmodium vivax*

Source : (Baradel, Communications personnelles 2015)

### 1.3.3. CYCLE PARASITAIRE

Le cycle de *Plasmodium vivax* est tel que décrit précédemment. Il présente quand même quelques particularités qui lui sont spécifiques.

Les hématies ont une taille très augmentée lorsqu'elles sont parasitées.

On peut remarquer au cours de ce cycle que :

- les trophozoïtes jeunes occupent 1/3 de l'hématie,
- il y a présence de granulations de Schüffner,
- le schizonte très mobile a un aspect amiboïde,
- le corps en rosace présente 16 merozoïtes.

Les parasites sont toujours présents dans le sang quelque soit le moment du cycle.

La schizogonie érythrocytaire se produit toutes les 48 heures, donc au niveau de la symptomatique, on retrouve une fièvre tierce. Cette dernière est, en général, bénigne.

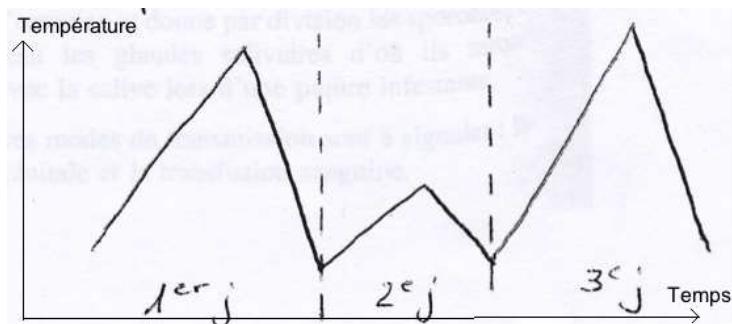


Figure 12. Schéma de la fièvre tierce (retrouvée chez *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*).

Source : (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

La parasitémie est à son maximum environ 8 heures après cet accès fébrile.

Par contre, il y a une possibilité de rechutes tardives pendant trois à cinq ans.

La fièvre de primo-invasion et les accès palustres s'accompagnent de leucocytose avec polynucléose. Alors que les formes chroniques s'accompagnent de leucopénie avec monocytose.

(SMV s.d.) (Centre National de Référence du Paludisme 2013) (Baradel, Cours de parasitologie 2008) ((ANOFEL) 2014)

## 1.4. PLASMODIUM OVALE

### 1.4.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

Il représente 6,2% des infections par un Plasmodium. Cette espèce est la plus rare.

C'est une espèce principalement africaine. On la retrouve majoritairement en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest. Il existe quelques cas d'infection dans certaines régions du Pacifique.

Il est présent dans les régions africaines où *Plasmodium falciparum* ne sévit pas.

(Machouart 2010) (Centre National de Référence du Paludisme 2013) ((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 13. Répartition mondiale de *Plasmodium ovale*.

Source : ((ANOFEL) 2014)

#### 1.4.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE

Il présente beaucoup de ressemblances avec *Plasmodium vivax*, mais :

- Le trophozoïte jeune a un gros noyau et est de forme annulaire, et l'hématie parasitée est ovalisée et frangée,
- Le trophozoïte âgé est de grande taille, déchiqueté. Les granulations de Schüffner y sont abondantes. Elles apparaissent dès les premiers stades de développement du parasite,
- Absence de corps amiboïdes dans le trophozoïte,
- Dans le schizonte jeune, on retrouve 4 noyaux. Dans le schizonte âgé, il y entre 4 à 16 noyaux, et présence de pigments verdâtres,
- Le schizonte n'occupera jamais la totalité de l'hématie,
- Le gamétoocyte femelle est petit, son noyau gros, ovale, excentré et les pigments sont organisés en bâtonnets,
- Contrairement à *Plasmodium vivax*, il est fréquent de voir des hématies pluriparasitées.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Machouart 2010) (Filisetti 2012)

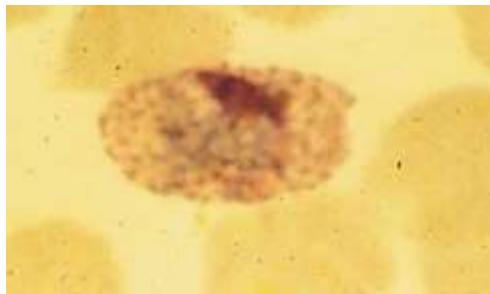


Figure 14. Trophozoïte mature chez *Plasmodium ovale*.

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 15. Schizont mature chez *Plasmodium ovale*.

Source : (Baradel, Communications personnelles 2015)

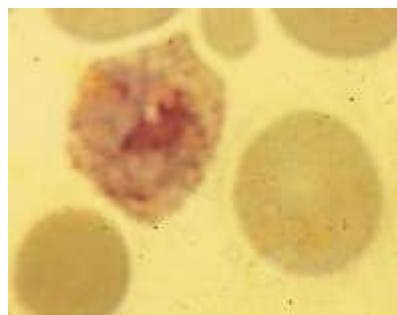


Figure 16. Gamétocyte femelle chez *Plasmodium ovale*.

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)

#### 1.4.3. CYCLE PARASITAIRE

Son incubation est d'au moins 15 jours. Elle peut être très longue et peut durer jusqu'à 4 ans. Son évolution est, en général, bénigne, mais on peut observer, comme pour *Plasmodium vivax*, des rechutes tardives (hypnozoïtes) jusqu'à 5 ans après le premier accès palustre.

Il existe des formes sévères avec des douleurs musculaires importantes ou une atteinte cardiaque.

Tout comme *Plasmodium vivax*, la schizogonie érythrocytaire de ce parasite se produit toutes les 48 heures, on aura donc une fièvre tierce.

(SMV s.d.) (Centre National de Référence du Paludisme 2013) (Baradel, Cours de parasitologie 2008) ((ANOFEL) 2014)

## 1.5. PLASMODIUM MALARIAE

### 1.5.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

*Plasmodium malariae* est présent en Amérique du Sud, Asie et Afrique, mais sa répartition est très clairsemée. On peut aussi le retrouver en Europe Centrale.

(Machouart 2010) (Centre National de Référence du Paludisme 2013) ((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 17. Répartition mondiale de *Plasmodium malariae*.

Source : ((ANOFEL) 2014)

### 1.5.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE

Il a toutes les caractéristiques décrites dans le chapitre 1.3.2., mais a quelques particularités qui lui sont typiques :

- présence d'hémozoïne dès les premiers stades de développement du parasite : visible dans le trophozoïte jeune ; le trophozoïte âgé en est saturé,
- les trophozoïtes et les schizontes peuvent s'organiser en bandelettes, en quadrilatère ou encore en écharpe,
- le corps en rosace est petit et a peu de mérozoïtes (entre 8 et 10) qui se situent en périphérie,

- absence de corps amiboïdes,
- les gamétocytes sont petits mais très pigmentés. Ils sont ovoïdes avec un cytoplasme bleu intense. Le noyau est excentré et est arrondi ou bilobé,
- présence de granulations appelées « pointillés de Ziemann » qui sont très difficilement visibles avec la coloration MGG,
- les hématies parasitées ne sont pas altérées par le parasite. Il est toutefois possible qu'elles diminuent de taille, ce qui leur donne un aspect cuivré.
- Le nombre d'hématies parasité est moindre que dans les infections par d'autres Plasmodiums. En moyenne, 0,1% des hématies sont parasitées,

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Machouart 2010) (Filisetti 2012) ((ANOFEL) 2014)

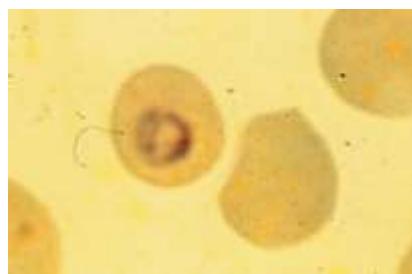


Figure 18. Trophozoïte jeune chez *Plasmodium malariae*.

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 19. Schizont mature chez *Plasmodium malariae*.

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 20. Gamétocyte femelle chez *Plasmodium malariae*.

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)

### 1.5.3. CYCLE PARASITAIRE

Son incubation est longue, entre 15 à 21 jours.

Son cycle érythrocytaire dure 72 heures, ce qui provoque chez le malade une fièvre quarte.

C'est le seul Plasmodium dans ce cas.

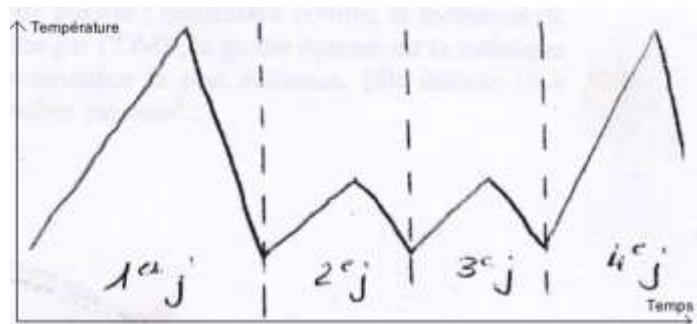


Figure 21. Schéma de la fièvre quarte (uniquement retrouvée chez *Plasmodium malariae*).

Source : (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

Comme *Plasmodium ovale*, il peut provoquer des rechutes jusqu'à 20 ans après le retour de zone endémique. Il est même possible que la reviviscence du parasite dure toute la vie. Le mécanisme mis en jeu n'est actuellement pas totalement élucidé : il semblerait qu'il y ait des merozoïtes latents au niveau des voies lymphatiques.

En général, l'infection par *Plasmodium malariae* est bénigne, mais elle peut provoquer, dans certains cas, des atteintes rénales.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014) (Machouart 2010) (Centre National de Référence du Paludisme 2013)

## 1.6. PLASMODIUM FALCIPARUM

### 1.6.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

C'est le Plasmodium qui est le plus répandu dans le monde. Dans les régions équatoriales, il se transmet toute l'année, alors que dans les régions sub-tropicales, il sévit lorsqu'il fait chaud et humide : recrudescence lors de la saison des pluies. En effet, sa transmission s'arrête à des températures inférieures à 18 °C.

C'est le Plasmodium le plus retrouvé en France. C'est ce qu'on appelle un « paludisme d'importation » : les personnes rentrent de zone endémique infectées, mais ne déclarent le paludisme que quelques mois (en général 2 mois) après leur retour.

(Machouart 2010) (Centre National de Référence du Paludisme 2013) ((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 22. Répartition mondiale de *Plasmodium falciparum*.

Source : ((ANOFEL) 2014)

### 1.6.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE

Caractéristiques du paludisme à *Plasmodium falciparum* :

- Prédominance d'hématies parasitées par des trophozoïtes annulaires non pigmentés et identiques entre eux,
- Le trophozoïte jeune est petit et est souvent plurinucléé et en périphérie dans l'hématie,
- Les trophozoïtes sont souvent organisés en « filet à papillons » et en « bandelettes » (attention, ne pas confondre avec *Plasmodium malariae*)
- Présence des tâches de Maurer dans les trophozoïtes,
- Le trophozoïte âgé est piriforme et a parfois un noyau intravacuolaire, ce qui lui donne un aspect « en œil de perdrix »,
- Absence de corps en rosace dans le sang circulant,
- Les schizontes sont rares dans le sang circulant. Ils ont entre 8 et 30 noyaux et ont un gros grain d'hémozoïne en leur centre,
- Le gamétocyte femelle a un cytoplasme bleu foncé, un noyau central d'aspect granuleux. Celui-ci est très fréquemment masqué par des pigments parasitaires. Il a une forme élancée et arquée : « corps en croissant de Laveran »,
- Le gamétocyte mâle a un cytoplasme de couleur lilas. Son noyau est granuleux et éparpillé le long de l'axe longitudinal. L'hémozoïne est répandue en trainées irrégulières. Le gamétocyte a une forme trapue.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Machouart 2010) (Filisetti 2012) ((ANOFEL) 2014)

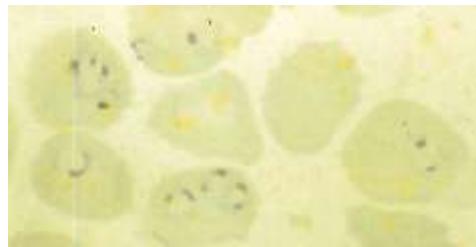


Figure 23. Trophozoïtes chez *Plasmodium falciparum*. (parfois les hématies sont pluri-parasitées)

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)



Figure 24. Schizont mature chez *Plasmodium falciparum*.

Source : (Machouart 2010)

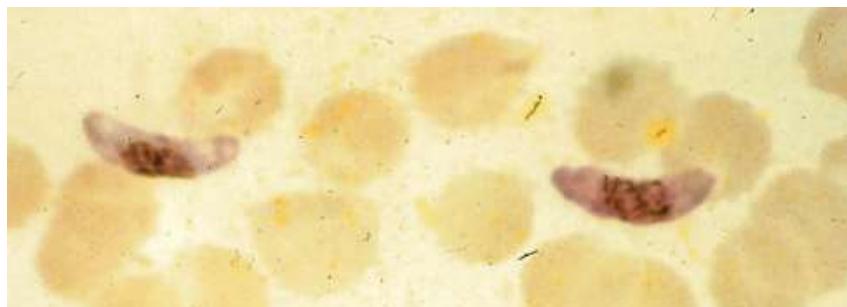


Figure 25. Gamétocytes chez *Plasmodium falciparum*. À gauche, gamétocyte femelle bleuté, et à droite, gamétocyte mâle rose violacé.

Source : Photographie de J.M. Baradel (Baradel, Communications personnelles 2015)

Lors de l'accès pernicieux, ne sont observés, dans le sang du malade, quasiment que des trophozoïtes et des schizontes annulaires. Par contre, dans le paludisme chronique, il n'y a pratiquement que des gamétocytes dans le sang circulant. Le pluri-parasitisme est fréquent avec cette espèce : jusqu'à 7 parasites dans une même hématie.

(Filisetti 2012) (Baradel, Communications personnelles 2015)

#### 1.6.3. CYCLE PARASITAIRE

Il a une période d'incubation de 7 à 12 jours. L'évolution se fait ensuite d'un seul tenant. Contrairement aux autres *Plasmodium*, il n'y a pas de reviviscence tardive.

Il est responsable des formes mortelles du paludisme : fièvre tierce maligne, neuropaludisme (anciennement appelé accès pernicieux) et fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il se distingue des autres *Plasmodium* car il est responsable de troubles potentiellement mortels et il a développé beaucoup de résistances aux médicaments antipaludéens.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) ((SFP) 2010) ((ANOFEL) 2014) (Machouart 2010)

## 1.7. PLASMODIUM KNOWLESI

### 1.7.1. LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

Sa présence chez l'homme est récente. L'identification de ce parasite a été faite en 1931 sur un macaque. Le premier cas humain avéré a été découvert en 1965 chez un voyageur américain qui avait visité la péninsule malaisienne. Aucun cas n'avait été signalé depuis 2004. Une personne qui a séjourné plusieurs semaines dans la forêt, au contact des macaques a été contaminée par *Plasmodium knowlesi*. Par la suite, le parasite s'est développé dans toute l'Asie du Sud Est. (Berry A. 2011) Des études ont été menées pour connaître le réservoir de ce parasite et ont montré que 98% des macaques de la ville de Kapit en Malaisie étaient parasités par un *Plasmodium*, dont environ 70% par *Plasmodium knowlesi*. (Barber B.E. 2011) L'apparition de *Plasmodium knowlesi* chez l'humain pourrait être due à l'évolution des modes d'exposition de l'homme aux singes et à son vecteur, notamment à cause de la déforestation. En effet, les singes sont de plus en plus présents en zone urbaine et côtoient l'homme qui parfois même les domestique. (Cox-Singh J. 2010)

Il est, actuellement, présent en Asie du Sud Est, surtout en Malaisie, en Thaïlande et à Bornéo.

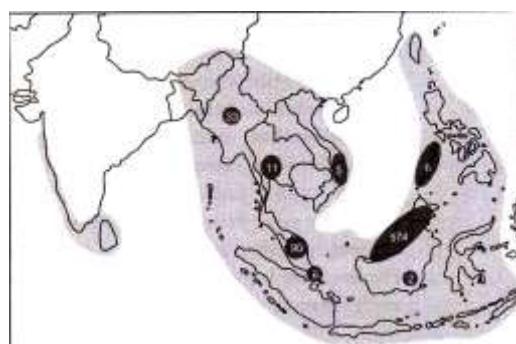


Figure 26. Répartition de *Plasmodium knowlesi* en Asie du sud.

Source : (Anu Kantele 2011)

Dans une étude faite en 2004, il a été montré que la majorité des hospitalisations dues au paludisme dans la ville de Kapit, résultait de *Plasmodium knowlesi*. Un dixième des

personnes parasitées présentaient des complications (syndrome de détresse respiratoire, atteinte hépatique et/ou rénale) et 1 à 2% des malades sont décédés. (Anu Kantele 2011)

Par contre, cette infection reste une zoonose. Il n'a pas été démontré, pour l'instant, de transmission d'homme à homme.

On le retrouve plutôt en zone forestière. C'est dans ces endroits que se trouvent le singe macaque et le moustique vecteur de ce parasite. Malgré tout, il peut aussi infecter des personnes qui ne se rendent pas en zone forestière. C'est le cas d'un voyageur qui est parti en Thaïlande. Il a séjourné trois mois sur la côte Ouest (près de la ville de Rangon) dans un bungalow en bord de mer. Cette zone était entourée de forêt et de nombreux singes vivaient près de lui. Il n'avait pas pris de médicaments en prophylaxie et n'a jamais utilisé de moustiquaire. (Berry A. 2011)

Une étude a été menée dans la région de Kudat en Malaisie. Il en ressort que plus d'hommes que de femmes sont infectés par *P. knowlesi* (pour un échantillon de 220 malades, 72% sont des hommes). L'âge moyen des patients est de 32 ans, en sachant que 14% sont des enfants (âge inférieur à 15 ans). Par contre, *P. knowlesi* représente 63% des cas de paludisme chez l'enfant. Enfin, il a été constaté que le paludisme par *P. knowlesi* est en général une pathologie bénigne. De plus, il a été observé qu'aucun enfant atteint ne présentait de complication. D'après une autre étude sur *P. knowlesi*, il a été montré que l'âge serait un facteur de risque d'aggravation de la pathologie (atteinte pulmonaire et atteinte rénale). (Barber B.E. 2011)

#### 1.7.2. MORPHOLOGIE DU PARASITE

Son identification reste assez complexe. En effet, *Plasmodium knowlesi* a de très fortes ressemblances morphologiques avec les autres *Plasmodium* qui infectent l'humain.

Il est souvent confondu, en analyse microscopique, avec *P. malariae* et *P. falciparum*. On lui retrouve des caractéristiques communes telles que :

- L'organisation « en bandelettes » des schizontes est identique à celle de *P. malariae*,
- Les trophozoïtes jeunes annulaires peu ou non pigmentés ressemblent par contre à ceux de *P. falciparum*.

De plus, il possède des anticorps communs à *P. vivax*, d'où de faux positifs lors des Tests Diagnostic Rapide. Il y a 97% d'homologie entre la séquence génétique de *P. vivax* et de *P. falciparum*. Seuls la biologie moléculaire et le séquençage permettent une identification précise. (Berry A. 2011) (Anu Kantele 2011)

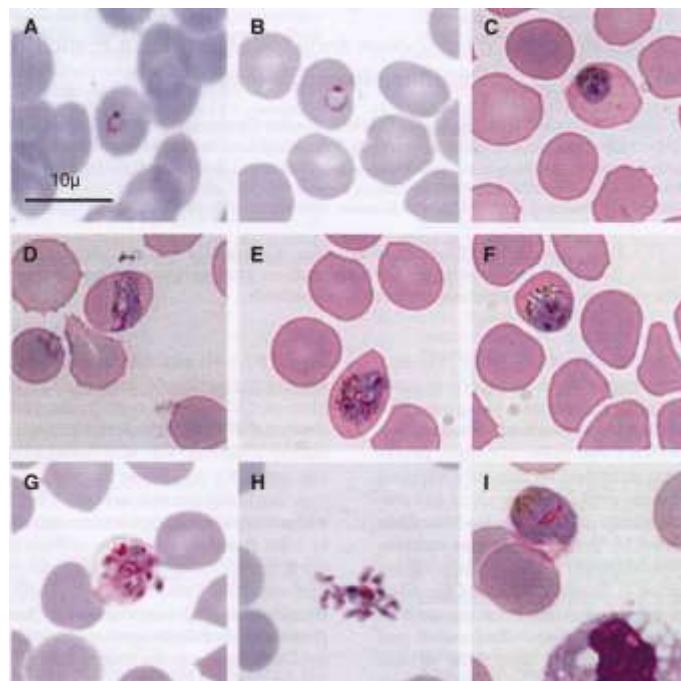


Figure 27. Morphologie de *Plasmodium knowlesi*. (A, B) trophozoïtes jeunes, (C) trophozoïte mature, (D) forme de bande équatoriale, (E, G) schizontes, (H) merozoïtes, (I) gamétocyte.

Source : (Berry A. 2011)

### 1.7.3. CYCLE PARASITAIRE

Il a été montré que les moustiques vecteurs peuvent faire leur repas sanguin chez le macaque et chez l'humain mais ont une préférence pour le macaque.

Les deux principaux vecteurs de ce parasite sont *Anophelis latens* et *Anopheles balabacensis*. (Anu Kantele 2011)

Son cycle érythrocytaire dure 24 heures (à la différence de *Plasmodium malariae* pour lequel il dure 72 heures), d'où une fièvre quotidienne et le développement du parasite dans les érythrocytes est asynchrone (on retrouve tous les stades parasitaires dans les hématies contaminées). Cela explique l'évolution rapide de la pathologie. (Anu Kantele 2011)

Le parasite peut envahir un très grand nombre d'hématies, qu'elles soient jeunes ou âgées, ce qui explique une possible parasitémie élevée. Il a été observé que, lors de l'infection de l'homme, il y a formation de gamétocytes, mais en très faible nombre par rapport à l'infection du singe. (Anu Kantele 2011)

En général, la parasitémie est faible, et la pathologie reste bénigne. Il existe quelques formes graves voire mortelles lorsque la parasitémie est élevée. Dans ce cas, la symptomatologie est très proche de celle d'une infection à *Plasmodium falciparum*. (Berry A. 2011) (Barber B.E. 2011) D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'infection à *Plasmodium knowlesi* est sévère dans 7% des cas et la complication la plus fréquente est une détresse respiratoire.

## 1.8. RÉSUMÉ

Tableau IV. Récapitulatif des espèces de *Plasmodium*

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. knowlesi</i>
<b>Localisation</b>	Majoritairement Asie, aussi bassin méditerranéen et Amérique du Sud	Afrique centrale et de l'Ouest	Amérique du Sud, Asie et Afrique	Globalement majoritaire en Afrique	Malaisie et régions voisines
<b>Taille de l'hématie</b>	Supérieure à la normale	Supérieure à la normale, ovalisée et frangée	Inférieure à la normale	Quasiment la même taille	Quasiment la même taille
<b>Granulations présentes</b>	Granulations de Schüffner tardives Grains punctiformes	Granulations de Schüffner précoces et obligatoires	Absentes	Tâches de Maurer	?
<b>Gamétocytes</b>	Sphériques	Sphériques	Sphériques	En croissant, banane, faux	?
<b>Type de cellules parasitées (formes asexuées)</b>	Jeunes hématies	Jeunes hématies	Hématies âgées	Toutes les hématies	Toutes les hématies
<b>Hypnozoïtes</b>	Oui	Oui	?	Non	?
<b>Durée du cycle</b>	2 jours (fièvre tièrce)	2 jours	3 jours (fièvre quarte)	2 jours	1 jour (fièvre quotidienne)
<b>Neuropaludisme</b>	Non	Non	Non	Oui	Oui ?
<b>Pronostic vital engagé</b>	Possible	Non	Non	Oui	Oui

Sources : ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015) (Filisetti 2012) (Machouart 2010) (Cox-Singh J. 2010) (Berry A. 2011)

FORMES ASEXUÉES						GAMÉTOCYTES	
							
Trophozoite jeune (bague à chaton)	Trophozoite jeune (bracelet arabe)	Trophozoites jeunes (pluriparasitisme)	Essentiellement dans les zones de résistance à la Nivaquine et dans les accès pernicieux		Femelle	Mâle	
							Forme de faux + Hémozoïne
Trophozoite jeune (grand diamètre)	Trophozoite amoïde Grains de Schüffner fins	Schizonte amoïde à 2 noyaux + hémozoïne	Schizonte 4 noyaux qui s'arrondit	Schizonte mûr (16 noyaux)	Femelle	Mâle	Grande taille + Hémozoïne
							Femelle Mâle Hématies souvent ovales Hémozoïne +++
Trophozoite jeune Gr. Schüffner précoce gros	Trophozoite âgé Hémozoïne précoce	Schizonte jeune peu ou pas amoïde	Schizonte à 4 noyaux	Schizonte mûr (8-10 noyaux)	Femelle	Mâle	
							Femelle Mâle
Trophozoite jeune, petit + hémozoïne précoce (1 grain)	Trophozoite en bande équatoriale	Schizonte jeune Hémozoïne ++	↑ Eriéurs lymphocyte	Schizonte mûr (6-8 noyaux) = corps en marguerite			Petite taille Hémozoïne +++

Figure 28. Les stades des *Plasmodium*.

Source : (Machouart 2010)

## Deuxième partie

# Physiopathologie et traitement du paludisme

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT DU PALUDISME

### 2.1. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

#### 2.1.1. ACCÈS PALUSTRE DE PRIMO-INVASION

Les personnes touchées peuvent être :

- Un sujet qui n'a jamais été impaludé comme un voyageur en zone endémique. C'est la forme la plus retrouvée en France métropolitaine. L'infection est, dans 80% des cas, causée par *Plasmodium falciparum*,
- Un sujet originaire d'une zone endémique qu'il a quittée pendant une période et qui y retourne.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008)

#### Incubation

Elle dure entre 9 et 20 jours selon l'espèce incriminée, en moyenne 11 jours. Elle est asymptomatique et correspond au cycle hépatique du parasite.

#### Invasion

Elle est caractérisée par l'apparition soudaine d'une fièvre. Elle est continue au début, puis présente plusieurs pics journaliers.

Il est possible qu'elle soit accompagnée par d'autres symptômes qui ne sont pas spécifiques au paludisme :

- « embarras gastrique fébrile » : fièvre, douleurs abdominales et troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée),
- céphalées,
- myalgies,
- possible bouquet d'herpès labial.

((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014)

Cet accès fébrile est la conséquence de l'éclatement des hématies et la libération du parasite et de l'hémozoïne dans la circulation sanguine.

A ce stade, l'examen clinique du malade est normal.

Le diagnostic peut être difficile car la symptomatique n'est absolument pas spécifique au parasite. Il faut l'associer à une notion de voyage « en zone à risque »: « toute fièvre, toute

symptomatologie, chez un patient de retour d'une zone endémique palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire. ». En effet, si le patient ne reçoit pas de traitement, la maladie peut évoluer très rapidement (paludisme grave) et peut mettre en jeu son pronostic vital.

(Baradel, Communications personnelles 2015) (Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Centre National de Référence du Paludisme 2013) (Professeur Pierre Aubry 2014) ((ANOFEL) 2014)

### 2.1.2. REVIVISCENCE

Elle n'est présente que chez des personnes infectées par *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* et qui ont eu un accès palustre de primo-invasion qui n'a pas été traité ou mal. Elle est due à la reviviscence (« le réveil ») périodique des merozoïtes intra-hépatiques. Selon les espèces, elle survient à plus ou moins long terme :

- pour *P. vivax*, reviviscence possible dans les 3 à 5 ans après la primo-invasion,
- pour *P. ovale*, jusqu'à 5 ans,
- pour *P. malariae*, jusqu'à 20 ans.

(Baradel, Communications personnelles 2015)

Elle correspond à la triade « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 à 3 jours.

Elle est, très souvent, précédée de prodromes tels que de la lassitude ou des troubles digestifs. La reviviscence se déclare en général le soir. ((ANOFEL) 2014)

Elle est très typique, dure environ une dizaine d'heures et se divise en trois phases :

- phase de frissons : 1 heure.

Le malade est agité de frissons violents, tremble, claque des dents. Sa température corporelle est d'environ 39°C. Sa tension artérielle diminue et la rate augmente de volume.

Cette phase correspond à l'hémolyse des globules rouges.

- Phase de chaleur : 3 à 4 heures.

Le malade ressent une chaleur insupportable et sa température peut monter jusqu'à 40-41 °C. Sa peau est sèche, rouge et brûlante. Il est souvent atteint de céphalées et de douleurs abdominales. Sa tension artérielle est élevée, la rate diminue de volume.

- phase de sueurs : 2 à 3 heures.

Le malade sue de manière abondante et sa température corporelle chute, il rentre en hypothermie. Il émet des urines foncées. La tension artérielle remonte.

A la fin de cette phase, la personne ressent une sensation de bien-être, d'euphorie.

La périodicité de ces crises est fonction de l'espèce contaminante : (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015) (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

- Pour *P. vivax* et *P. ovale*.

Ils ont une schizogonie de 48 heures, ce qui correspond à une fièvre tierce avec des clochers thermiques survenant à J1, J3, J5...

- Pour *P. malariae*.

Il a une schizogonie de 72 heures. Cela va provoquer, chez le malade, une fièvre quarte avec des clochers thermiques survenant à J1, J4, J7...

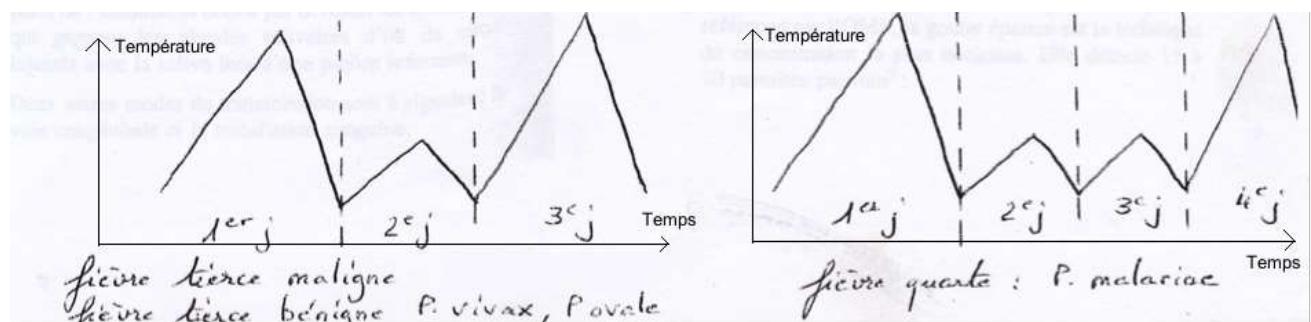


Figure 29. Schémas de la fièvre tierce et de la fièvre quarte.

Source : (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

N.B. : il est possible qu'un malade ait des poussées de fièvre quotidiennes s'il est parasité par deux espèces différentes.

### 2.1.3. FORMES GRAVES ET COMPLICATIONS DU PALUDISME

#### 2.1.3.1. NEUROPALUDISME PROVOQUÉ PAR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Anciennement appelé accès pernicieux.

Sous ce terme, sont regroupées toutes les manifestations neurologiques liées à l'atteinte cérébrale de *P. falciparum* chez un malade. Il frappe surtout les enfants de 4 mois à 4 ans en zone endémique. Il peut entraîner la mort en quelques heures. Dans ce cas, le décès est dû à une défaillance d'une ou de plusieurs grandes fonctions de l'organisme. La mortalité due au neuropaludisme reste très élevée, même avec une prise en charge adaptée : le pronostic est dépendant de la rapidité de la prise en charge. Par contre, lorsqu'une personne en guérit, elle ne présente aucune séquelle.

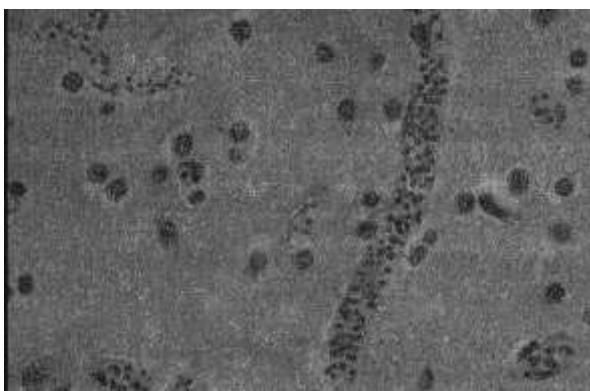
Il est la conséquence de l'invasion des capillaires intra-cérébraux par Plasmodium.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Machouart 2010)



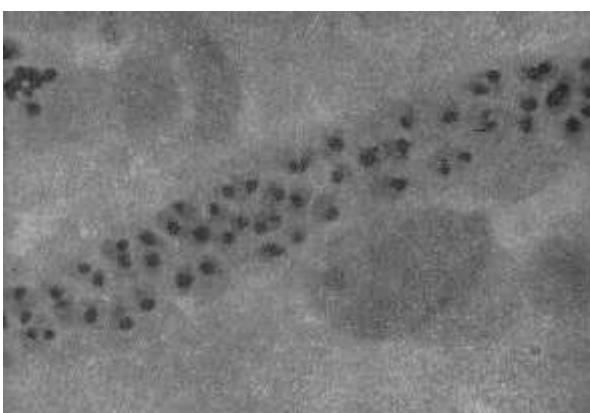
**Figure 30. Capillaires massivement parasités au niveau cérébral chez une fillette de 4 ans atteinte de neuromalaria. Margination des hématies parasitées dans une veinule.**

**Source : Photographie de J.M. Baradel. (Baradel, Communications personnelles 2015)**



**Figure 31. Capillaires au niveau cérébral chez une fillette de 4 ans atteinte de neuromalaria. Toutes les hématies sont parasitées.**

**Source : Photographie de J.M. Baradel. (Baradel, Communications personnelles 2015)**



**Figure 32. Frottis de cerveau d'une fillette atteinte de neuromalaria. le cytoplasme des parasites (ici, schizontes âgés) se distingue bien autour de l'amas pigmentaire.**

**Source : Photographie de J.M. Baradel. (Baradel, Communications personnelles 2015)**



**Figure 33. Coupe horizontale de la partie moyenne de la protubérance passant par les noyaux dentelés. Lésions punctiformes des pédoncules cérébelleux moyens et de la substance blanche centrale du cervelet chez un garçon de 3 ans.**

**Source : Photographie de J.M. Baradel. (Baradel, Communications personnelles 2015)**

Début progressif ou brutal

Le neuropaludisme à début progressif est caractérisé par une fièvre irrégulière, des troubles digestifs et des douleurs diffuses.

Le neuropaludisme à début brutal est marqué par une triade de symptômes : fièvre, coma, convulsions. Il est très courant que ces symptômes soient associés à une détresse respiratoire.

Phase d'état

La fièvre est très élevée (40-41°C), le pouls du malade s'accélère. Ces symptômes s'accompagnent de troubles neurologiques :

- troubles de la conscience : ils sont variables d'un individu à l'autre. Ils peuvent être une simple obnubilation et peuvent aller jusqu'à un coma profond (calme, sans photophobie, abolition du réflexe cornéen)
- convulsions : elles peuvent être localisées (possible clonie des lèvres, des muscles faciaux, salivation excessive, mouvements oculaires rapides...) ou généralisées, espacées dans le temps ou permanentes. Il ne faut pas les confondre avec des convulsions hypothermiques : les convulsions caractéristiques du neuropaludisme sont répétées dans le temps (deux ou plus en 24H) et ont une phase post-critique avec troubles de la conscience supérieure à 15 minutes.
- troubles du tonus : le malade est en général hypotonique. Les réflexes ostéotendineux sont variables (de très vifs à totalement abolis).

Les malades atteints de neuropaludisme ont une anémie constante normocytaire avec une réticulocytose élevée. Les plaquettes sont souvent inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup>.

(Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Baradel, Communications personnelles 2015) (Centre National de Référence du Paludisme 2013)

Lorsqu'une personne est atteinte de neuropaludisme, de nombreux autres organes (poumons, reins, rate, foie...) sont infectés par *Plasmodium*. Il n'est pas rare d'observer, en plus des troubles neurologiques, d'autres atteintes : insuffisance rénale, œdème pulmonaire... Il est même possible que certains malades présentent une défaillance multiviscérale. Par contre, il a déjà été observé que certains patients atteints de neuropaludisme n'en présentent pas la symptomatique typique, mais des troubles marquant l'atteinte d'autres organes uniquement.

#### Critères de gravité définis par l'OMS

La présence de formes asexuées *P. falciparum* à l'examen sanguin s'accompagnant d'une ou plusieurs des manifestations suivantes cliniques ou biologiques sont signe d'un accès palustre grave.

Tableau V. Critères de gravité définis par l'OMS

Troubles de la conscience*	Score de Glasgow <sup>1</sup> modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre <sup>2</sup> ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées*	≥ 2/24 heures
Prostration	Extrême faiblesse
Détresse respiratoire*	Définition clinique
Ictère*	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique	Uries rouges foncées à noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20% Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15 %
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L
Acidose métabolique*	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie*	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie*	> 4 % chez un sujet non immun
Insuffisance rénale*	Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte ou 12mL/kg/24h chez l'enfant

Source : ((ANOFEL) 2014)

\* critères retenus pour un malade par paludisme d'importation (d'après une conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* de 2007)

<sup>1</sup> et <sup>2</sup> : se référer à l'annexe qui se trouve à la fin de l'ouvrage.

Autres manifestations qui ne suffisent pas à elles seules à définir un accès grave :

- obnubilation ou prostration
- hyperthermie ou hypothermie

La seule présence de l'une des manifestations décrites dans le tableau ci-dessus chez un malade indique qu'il est atteint d'une forme grave de paludisme. Il doit être traité comme une personne ayant un neuropaludisme. ((ANOFEL) 2014) (Centre National de Référence du Paludisme 2013)

#### 2.1.3.2. PALUDISME VISCÉRAL ÉVOLUTIF

C'est une complication chronique de l'impaludation d'une personne à *P. vivax* ou *P. falciparum*. Il est une conséquence d'une exposition chronique d'une personne au parasite. C'est donc une pathologie rarement rencontrée en France, car la majorité des cas de paludisme est un paludisme d'importation dû à une exposition aigue au parasite. Le paludisme viscéral évolutif est donc rencontré chez des personnes vivant en zone endémique ou y ayant vécu pendant une longue période. Il touche préférentiellement les enfants et les adultes non prémunis qui vont être soumis à des inoculations parasitaires répétées (ce sont des personnes mal prémunies contre la parasitose).

(Centre National de Référence du Paludisme 2013) (Machouart 2010) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)

Il est caractérisé par :

- une anémie : pâleur, dyspnée, asthénie, oedèmes et souffle anorganique,
- une température normale avec des poussées fébriles irrégulières et modérées,
- une splénomégalie importante,
- une réticulocytose, une neutropénie, une thrombopénie, la présence de leucocytes mélanifères.

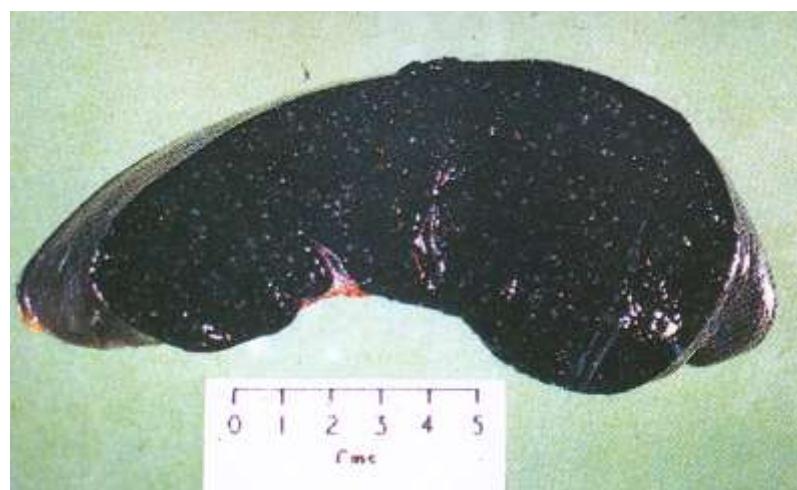


Figure 34. Rate d'un paludéen chronique. La coloration noirâtre de l'organe est due à l'accumulation d'hémozoïne.

Source : Photographie de J.M. Baradel. (Baradel, Communications personnelles 2015)

Le parasite peut être retrouvé dans le sang périphérique du malade, mais la parasitémie reste faible. Il est assez difficile de la mettre en évidence.

La sérologie du paludisme est positive, mais le taux d'anticorps retrouvé est plus faible qu'en cas d'accès palustre : le taux d'IgG est élevé mais le taux d'IgM est normal.

Si la personne reçoit un traitement, son évolution est favorable. Par contre, sans traitement, il évolue en neuropaludisme et le pronostic vital du malade est engagé.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008)

#### 2.1.3.3. SPLÉNOMÉGALIE PALUSTRE HYPERRÉACTVE (SPH)

Synonymes : splénomégalie palustre hyperimmune ou malarique, anciennement appelée splénomégalie tropicale idiopathique.

Tout comme le paludisme viscéral évolutif, c'est une complication chronique du paludisme. Par contre, elle touche majoritairement l'autochtone adulte vivant en zone impaludée. Les enfants sont moins la cible de cette pathologie.

Elle est provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononucléés par des complexes immuns circulants.

D'un point de vue clinique, on observe :

- absence de fièvre,
- une splénomégalie volumineuse,
- une baisse des trois lignées sanguines et une production très forte d'IgG et IgM antipaludéennes,
- la sérologie antipaludéenne est donc très fortement positive,
- absence d'hématozoaires.

(Baradel, Cours de parasitologie 2008) ((ANOFEL) 2014)

L'évolution de cette pathologie suite à un traitement antipaludéen est positive mais très longue.

#### 2.1.3.4. FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE (FBH)

C'est une pathologie qui apparaît chez un malade ayant été infecté par *P. falciparum* et ayant été traité par la quinine (et ayant été soumis à une prophylaxie antipaludéenne à la quinine de manière irrégulière). Elle était devenue très rare, mais on note une légère augmentation ces dernières années, car elle peut aussi être provoquée par des molécules ayant des structures apparentées à la quinine comme l'halofantrine ou la méfloquine. C'est pourquoi, il est préférable d'utiliser une combinaison de deux molécules pour traiter le

paludisme. C'est une réaction immuno-allergique qui va provoquer une hémolyse intravasculaire. Elle serait déclenchée par une nouvelle prise de quinine ou une molécule apparentée ou bien par le froid. (Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014) (Professeur Pierre Aubry 2014)

Son début est brutal, le malade est atteint de lombalgie violentes et est en état de prostration. On observe alors :

- une fièvre élevée,
- des vomissements alimentaires, puis bilieux,
- apparition d'un ictere hémolytique, avec :
  - o une hémoglobulinurie macroscopique : urines couleur rouge à noire,
  - o anémie aigüe,
  - o insuffisance rénale aigüe,
  - o état de choc.

Le pronostic de cette maladie est sévère : la mortalité est de 20%. Il est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une diurèse avant que le patient n'évolue vers une insuffisance rénale (90% des patients sont atteints d'une insuffisance rénale aigüe et la moitié de ces personnes nécessite une épuration extrarénale). (Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

#### 2.1.3.5. NÉPHROPATHIES LIÉES AU PALUDISME

##### NÉPHRITE QUARTANE À *PLASMODIUM MALARIAE*

Elle ne touche que l'enfant atteint de paludisme. Elle correspond à une glomérulonéphrite chronique provoquée par des dépôts de complexes immuns circulants sur la membrane basale du glomérule. (Baradel, Communications personnelles 2015) (Gentilini s.d.)

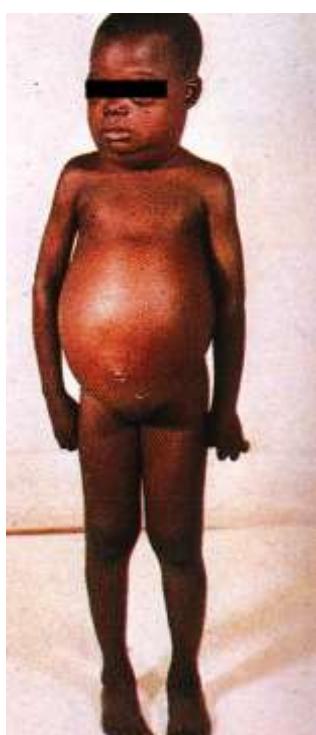


Figure 35. Enfant atteint d'un syndrome néphrotique à *Plasmodium malariae*. On observe un oedème marqué, ainsi qu'une ascite.

Source : Photographie de J.M. Baradel. (Baradel, Communications personnelles 2015)

## NÉPHROPATHIES AIGUES À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Elles touchent majoritairement l'adulte atteint de paludisme grave. Elles peuvent toucher le glomérule ou les tubules rénaux. (Professeur Pierre Aubry 2014)

### 2.1.3.6. FORMES GRAVES DE PALUDISME À *PLASMODIUM VIVAX*

L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il y a environ 130 à 390 millions de cas d'impaludation à *P. vivax* par année. La symptomatique est identique à celle d'un accès palustre par un autre Plasmodium. Par contre, il est possible que l'infection évolue en maladie chronique pendant plusieurs années. Cela peut provoquer, chez le malade, des oedèmes, une perte de poids importante, une anémie sévère, une hypoprotidémie, des troubles respiratoires et même un coma. Le pronostic vital peut être engagé.

(Machouart 2010) (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

### 2.1.3.7. ÉTUDES CLINIQUES À PROPOS DE *PLASMODIUM KNOWLESI*

#### ÉTUDE DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE D'UNE INFECTION PAR *PLASMODIUM KNOWLESI*

La symptomatologie de l'infection par *P. knowlesi* a été étudiée dans un hôpital malaisien (Sarawak hospital) chez des patients traités pour cette affection entre 2006 et 2008.

Il en ressort que les patients présentent les signes cliniques d'un « accès palustre classique ». Il est à noter que les symptômes les plus fréquemment observés sont :

- céphalées,
- malaise,
- myalgie,
- douleurs abdominales,
- tachycardie, tachypnée.

Par contre, aucun patient ne présentait d'anomalies de la coagulation et très peu de personnes étaient atteintes d'anémie. Par contre, de nombreuses personnes ont présenté des troubles hépatiques. De plus, aucune atteinte cérébrale (neuropaludisme) n'a été observée dans cet échantillon de malades. (Anu Kantele 2011)

D'après les critères de l'OMS (voir tableau précédemment), il a été évalué que l'infection à *P. knowlesi* est sévère dans 7% des impaludations, avec dans la majorité des cas, une détresse respiratoire du malade. Il a, d'ailleurs, été observé une corrélation entre le risque de détresse respiratoire et le fort niveau de parasitémie.

## ÉTUDE D'UN CAS MORTEL PAR INFECTION À *PLASMODIUM KNOWLESI*

D'après un article du Malaria Journal, publié le 09/01/2010. (Cox-Singh J. 2010)

### HISTOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Un homme d'une quarantaine d'années a été admis à l'hôpital Queen Elizabeth, Kota Kinabalu, Sabah, en état de collapsus (sa pression sanguine et sa saturation en oxygène étaient très basses).

Il n'avait aucun antécédent médical.

Cette personne a passé deux semaines dans la jungle de Bornéo et est ensuite retourné en zone urbaine. Une dizaine de jours après il s'est plaint de fièvre et de courbatures. Deux jours après, il est retourné travailler mais présentait toujours ces symptômes. Trois jours plus tard, des éruptions cutanées sont apparues. Dans les jours suivants, il présentait un malaise général et de grandes douleurs abdominales.

Lors de son hospitalisation, il a été intubé et a reçu des perfusions d'adrénaline, d'atropine et de chlorure de sodium. Il présentait des pétéchies sur tout le corps, était cyanosé et son abdomen était distendu.

Le patient est décédé deux heures plus tard.

### AUTOPSIE

#### Biologie :

Le patient présente une thrombocytopénie, ainsi qu'une éosinophilie. Par contre, aucune anémie n'a été constatée. Il a été observé que plus de 10% des hématies étaient parasitées. Après étude, il en a été conclu que le patient a été infecté uniquement par *P. knowlesi*.

#### Etudes macroscopique et microscopique :

Le patient présente une hémorragie subconjonctivale, ainsi que des pétéchies généralisées et une peau meurtrie. Il avait aussi des taches de couleur café dans la bouche.

Son cerveau a un aspect extérieur sombre et plus lourd que la normale. Des hémorragies ont été constatées. Des *Plasmodium* sont présents au niveau cérébral. C'est, d'ailleurs, l'organe le plus parasité.

La rate est hypertrophiée et présente des parties autolysées. Elle est aussi parasitée par *Plasmodium*.

Le foie est aussi hypertrophié et certains globules rouges sont infectés.

Le cœur est hémorragique et présente un sepsis (sepsis ou septicémie : *syndrome de réponse inflammatoire systémique résultant d'une infection, majoritairement bactérienne, et dû à la libération de médiateurs de l'inflammation en réponse à l'infection*). Par contre, les hématies parasitées sont séquestrées à certains endroits.

## CONCLUSION

Le patient présente une symptomatique assez proche de celle de la fièvre hémorragique de la Dengue. Il présente une atteinte généralisée : détresse respiratoire, détérioration rénale, ictère... L'infection cérébrale est très proche de celle provoquée par le neuropaludisme, à la différence que le malade ne présentait pas d'anémie.

### 2.1.3.8. SYNDROME NEUROLOGIQUE POST-PALUDISME (SNPP)

C'est une encéphalopathie post-infectieuse survenant dans les deux mois après une infection par *Plasmodium falciparum* traitée et guérie. Elle se traduit par un syndrome confusionnel aigu, des crises d'épilepsie ou d'autres manifestations neurologiques ou psychiatriques. L'amélioration est spontanée.

Il ne faut pas confondre le syndrome neurologique post-paludisme avec une rechute d'un accès palustre. (Professeur Pierre Aubry 2014)

## 2.1.4. FORMES CLINIQUES

### 2.1.4.1. PALUDISME CHEZ L'ENFANT

En zone endémique :

L'enfant est touché par le paludisme à partir d'environ trois mois. En effet, avant, il est « immunisé », car il porte encore les anticorps maternels. Ces derniers vont être progressivement remplacés pendant les premiers mois de sa vie. A partir de cet âge, il va développer une immunité labile suite à de nombreux accès palustres.

Deux formes cliniques sont fréquemment observées chez l'enfant en zone endémique, dont la fréquence varie en fonction du type de zones dans laquelle il vit. Dans les zones de transmission intense, on observe plutôt des anémies graves chez les enfants de moins de deux ans, alors que les enfants plus grands (jusqu'à 5 ans) sont plutôt victimes de neuropaludisme. A partir de 5 ans, l'enfant a acquis son « immunité » contre le paludisme.

Il faut aussi prendre en compte l'hypoglycémie et l'acidose métabolique chez l'enfant, pour lequel ces maux peuvent être précurseurs d'une détresse respiratoire.

(Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014)

Paludisme d'importation :

Il était rare, mais tend à augmenter avec l'évolution des moyens de transports et la mobilité de plus en plus grande des voyageurs. Malgré tout, les formes graves de paludisme restent

peu fréquentes chez l'enfant et sont majoritairement neurologiques (convulsions et troubles de la conscience). Il faut tout de même rester prudent, car les symptômes d'un accès palustre chez l'enfant sont beaucoup plus inconstants que chez l'adulte : « Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. »

(Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014)

#### 2.1.4.2. PALUDISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Il faut savoir que la femme enceinte est plus exposée aux accès palustres graves, surtout lors du 3<sup>e</sup> trimestre. Il y a un risque pour la mère et pour le fœtus (avortement spontané, accouchement prématuré, petit poids à la naissance). ((ANOFEL) 2014)

Dans les zones d'endémie instable, il y a un risque de mortalité fœto-maternelle, de neuropaludisme chez la mère. Alors que dans les zones à transmission stable, on retrouve plus d'anémies graves chez la mère (déjà fréquentes dans les pays où il y a beaucoup de problèmes de malnutrition) qui augmentent le risque de décès lors de l'accouchement et un retard de croissance fœtale. (Professeur Pierre Aubry 2014)

Il est donc nécessaire de soigner la femme enceinte impaludée le plus rapidement possible. Pour cela, elle est traitée avec de la quinine ou des dérivés d'artémisinine aux deuxième et troisième trimestres de grossesse. Il faut noter que le risque d'hypoglycémie est fort lors de l'accès palustre et la quinine peut la majorer (elle favorise la libération d'insuline). La prophylaxie antipaludéenne pendant la grossesse dans les zones endémiques doit être systématique. (Baradel, Communications personnelles 2015)

N.B. : le paludisme congénital est très rare.

#### 2.1.4.3. PALUDISME TRANSFUSIONNEL ET PALUDISME POST-TRANSPLANTATION

Le paludisme par transfusion est possible car le Plasmodium peut survivre à une température de 4°C pendant trois semaines. Il survient alors deux à trois semaines après la transfusion.

En France, un dépistage systématique se fait chez les donneurs de sang ayant séjourné en zone endémique plus de 4 mois et ce jusqu'à la troisième année après leur retour. Il est formellement contre indiqué de donner son sang si un séjour en zone endémique remontant à moins de quatre mois a été effectué. (Centre National de Référence du Paludisme 2013)

Il a déjà été décrit des cas de paludisme suite à une transplantation d'organe. C'est pourquoi, il est réalisé un dépistage systématique sur l'organe donneur. S'il est infecté, il sera tout de même greffé, mais le receveur sera traité avec des médicaments antipaludéens.

#### 2.1.4.4. LE PALUDISME ET INFECTION À VIH/SIDA

En Afrique subsaharienne, il y a une très forte endémie de paludisme, ainsi que pour le Virus d'Immunodéficience Humaine. Pour une personne qui est infectée par ces deux pathologies, on peut observer que :

- le VIH augmente la fréquence des accès palustres, ceci étant lié avec l'état d'immunodéficience de la personne,
- il y a une corrélation entre la parasitémie à Plasmodium et la charge virale du VIH.

(Professeur Pierre Aubry 2014)

Il est donc nécessaire de limiter ces deux infections. L'OMS a défini plusieurs mesures :

- prévention du paludisme,
- traitement préventif contre le paludisme pour tout patient séropositif dont le taux de CD4 est inférieur à  $500/\text{mm}^3$ . Il recevra du cotrimoxazole, dont de nombreuses études ont montré qu'il diminuait l'incidence des accès palustres chez les patients atteints du VIH,
- traitement préventif chez la femme enceinte étant infectée par le VIH. Elle recevra deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine au cours de sa grossesse et utilisation de moustiquaires imprégnées,
- traitement curatif de tout patient présentant une parasitémie fébrile,
- amélioration de la sécurité transfusionnelle.

(Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 2.1.4.5. PALUDISME SOUS CHIMIOPROPHYLAXIE

Il est possible d'être infecté par le paludisme, même si un traitement prophylactique a été mis en place. Les deux causes les plus rencontrées sont soit une prophylaxie non adaptée à la zone endémique ou une mauvaise observance du traitement.

Il faut rester très vigilant, car le diagnostic peut être difficile à établir. Les signes cliniques peuvent être minorés et la parasitémie faible lors de l'analyse biologique.

(Professeur Pierre Aubry 2014)

## 2.1.5. LE PALUDISME D'IMPORTATION

C'est le type de paludisme le plus rencontré en France ; le parasite le plus souvent incriminé est *Plasmodium falciparum*.

C'est l'une des « maladies tropicales » pour lesquelles le médecin est le plus confronté à des difficultés de diagnostic. En effet, les signes cliniques d'une impaludation ne sont absolument pas spécifiques (fièvre, diarrhée, vomissements, céphalées...) et fréquents à la suite d'un voyage dans des pays exotiques (turista, décalage horaire, fatigue...). (Baradel, Communications personnelles 2015)

De plus, il n'est pas rare que le patient méconnaisse cette pathologie et le risque encouru en voyageant dans des zones à forte endémie de paludisme. Ces dernières années, l'accessibilité de ces zones à risque est de plus en plus grande et le coût de ces voyages bien plus raisonnable qu'il y a une vingtaine d'année. Le voyageur, non informé, ne prendra aucune précaution particulière vis à vis du paludisme au cours de son séjour.

Il est aussi possible que certaines personnes totalement informées sur la situation parasitaire de ces pays ne se sentent pas exposées au paludisme. C'est souvent le cas lors de courts séjours en zone endémique ou même une escale de quelques heures à quelques jours. Ces patients ne pensent pas à évoquer ce court passage en zone à risque aux praticiens. (Baradel, Communications personnelles 2015)

Un autre problème pouvant augmenter la difficulté d'établir un diagnostic d'impaludation est la non observance de la chimioprophylaxie antipaludéenne. En effet, ces médicaments doivent être pris très régulièrement et pendant une longue durée : il est totalement indispensable de poursuivre le traitement après le retour en France. Dans les cas de non observance médicamenteuse, le tableau clinique peut être totalement atypique (par exemple, absence de fièvre) et le diagnostic très difficile à poser à cause d'une faible parasitémie. Il est à noter que la non observance n'est pas le seul problème dans la chimioprophylaxie antipaludéenne. Il est possible que le voyageur ait reçu un traitement prophylactique non adapté à la zone endémique dans laquelle il se rend. En effet, il existe de plus en plus de résistances aux molécules antipaludéennes, surtout en Afrique du Sud et dans le bassin asiatique.

Enfin, il y a le cas de personnes qui vivent en France et qui ont été impaludées et traitées quelques mois, voire des années auparavant et qui contractent un nouvel accès palustre dû

à la reviviscence du Plasmodium. Cela peut être le cas avec *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* ou encore *Plasmodium malariae*. (Baradel, Communications personnelles 2015)

Quelque soit le cas de figure, il est nécessaire de faire un test de diagnostic lors du pic fébrile du malade. Une impaludation ne sera établie que si on retrouve des hématozoaires plasmodiaux dans le sang du patient.

## 2.1.6. IMMUNITÉ VIS À VIS DU PALUDISME

L'immunité vis à vis du paludisme est un phénomène très complexe, dont tous les mécanismes n'ont pas été élucidés. On différencie, tout de même, deux types d'immunité : l'immunité naturelle et l'immunité acquise. (Baradel, Communications personnelles 2015) ((ANOFEL) 2014)

### 2.1.6.1. IMMUNITÉ NATURELLE

Synonyme : immunité constitutionnelle

Elle peut être définie comme un état de résistance, totale ou relative, d'un organisme à des espèces parasitaires qui lui sont inoculées naturellement ou expérimentalement. (Baradel, Communications personnelles 2015)

#### 2.1.6.1.1. IMMUNITÉ NATURELLE COMPLÈTE

Cette immunité complète est due à la présence d'anticorps naturels, d'hormones (hormone corticotrope et somatotrope, hormones thymiques), à des complexes enzymatiques et cellulaires neutralisants.

Par exemple, si l'homme est « infecté » par *Plasmodium reichenowi*, le parasite ne se développera pas, alors que s'il est inoculé au chimpanzé, ce dernier sera atteint d'un paludisme. Inversement, les singes Rhésus sont réfractaires (ne développeront pas la maladie) à *Plasmodium vivax* alors que l'être humain y est sensible. (Baradel, Communications personnelles 2015)

#### 2.1.6.1.2. IMMUNITÉ NATURELLE RELATIVE

Le parasite peut provoquer une infection chez son hôte, mais celle-ci sera atténuée voire modifiée par rapport à une personne non immunisée. Cette infection sera en général bénigne. Par exemple, *Plasmodium berghei* provoque un paludisme mortel chez la souris, alors que le rat blanc de laboratoire ne contractera pas de pathologie dans 85% des cas

suite à l'inoculation de ce parasite des cas et l'issue n'est en général pas fatale pour le rat blanc. (Baradel, Communications personnelles 2015)

De plus, il existe certains facteurs génétiques qui confèrent aux individus une résistance contre les parasites responsables du paludisme. Tous n'ont pas été identifiés. En voici quelques exemples : (Professeur Pierre Aubry 2014)

- modification de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE), retrouvée chez les personnes qui sont atteintes de drépanocytose,
- modification des taux de synthèse des chaînes de globine, c'est le cas dans la thalassémie,
- modification d'un enzyme érythrocytaire essentiel, par exemple, les personnes qui ont un déficit de G6PD,
- modification des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes : les personnes qui sont du groupe sanguin Duffy ne sont pas sensibles à *Plasmodium vivax*.

Il est possible que certains facteurs ethniques jouent un rôle dans cette immunité.

#### 2.1.6.2. IMMUNITÉ ACQUISE

Synonyme : immunité adaptative.

Elle correspond à la présence d'anticorps protecteurs dans l'organisme hôte.

Il faut distinguer deux types d'immunité adaptative :

- une immunité résiduelle qui est la conséquence d'une guérison parasitologique et clinique. Elle est, en fait, une immunité post-infectieuse,
- une « prémunition », aussi appelée « immunité co-infectieuse ». C'est ce type d'immunité que l'on retrouvera majoritairement chez les personnes vivant en zone endémique.

#### LA PRÉMUNITION (Baradel, Communications personnelles 2015) (Sy 2006)

C'est une immunité qui s'acquiert lorsque la personne est soumise à une exposition continue au paludisme. Il va y avoir un équilibre entre l'hôte et le parasite : cette immunité ne permet pas une parasitemie nulle mais elle va protéger le malade contre les formes cliniques graves. On peut dire que l'homme sera en « état d'infection latente ». L'hôte, suite aux expositions successives, va développer des anticorps contre le parasite.

Elle va se faire progressivement entre 5 et 10 ans de « contact » continu. C'est pourquoi la mortalité du paludisme est aussi grande chez les enfants. Ils ne sont pas immunisés contre le parasite et il est possible qu'ils y succombent avant d'avoir pu se prémunir. Il est à noter

qu'un nouveau-né bénéficie de l'immunité de sa mère durant les premiers mois de sa vie (jusqu'à 3 voire 4 mois). En effet, les anticorps maternels vont progressivement disparaître de l'organisme de l'enfant.

Par contre, cette immunité n'est pas définitive. Lorsque le malade ne sera plus en contact avec le parasite, il va guérir totalement (il n'y aura plus de parasites dans son sang), mais il redeviendra « sensible » au pathogène (il n'aura plus d'anticorps protecteurs dans son organisme) et ne sera plus à l'abri de contracter un paludisme grave.

La durée de cette immunité est variable selon l'espèce de *Plasmodium* incriminée. Par exemple, elle disparaîtra dans les deux ans après que la personne ait quitté la zone endémique pour *Plasmodium falciparum*. Cette immunité acquise perdurera plus longtemps chez un sujet infecté par *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium malariae*.

N.B. : il est à noter que la femme enceinte perd son immunité au cours des 2<sup>o</sup> et 3<sup>o</sup> trimestres de sa grossesse. Mais, elle transmettra ses anticorps à son enfant.

#### 2.1.6.3. LE RÔLE DE LA RATE DANS L'IMMUNITÉ VIS À VIS DU PALUDISME

La splénomégalie est un facteur constant chez les personnes infectées par le paludisme et comme décrit dans un précédent chapitre, la mesure de cette hypertrophie est un très bon indicateur quant à l'incidence de cette parasitose.

D'après des travaux réalisés sur les piroplasmoses et les bartonelloses animales, on a pu prouver que la rate a un rôle de défense dans l'organisme. En effet, lorsqu'un homme ou un animal est splénectomisé, il perd ses résistances naturelle et acquise et fait une « rechute de paludisme ». (Baradel, Communications personnelles 2015)

Par contre, l'immunité engendrée par la rate est très variable d'un individu à l'autre. Par exemple, certaines personnes splénectomisées présentent tout de même une résistance à l'infection par le paludisme (=résistance innée).

Les mécanismes mis en jeu seraient très complexes et reposeraient sur la phagocytose des hématozoaires. De plus, il semblerait que la rate ait un rôle humorale très complexe, les plasmocytes permettraient la production d'anticorps sériques. La rate serait considérée comme l'organe de prémunition contre le paludisme

## 2.2. TRAITEMENT DU PALUDISME

### 2.2.1. LES MÉDICAMENTS PRÉSENTS SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

Tableau VI. Les antipaludéens en France

Molécule	Nom commercial	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Contre indications	Précautions d'emploi/interactions médicamenteuses
Quinine (extraits de l'écorce de quinquina)	voie orale : SURQUINA® QUININE Lafran® QUINIMAX® Voie injectable : QUININE Renaudin® SURQUINA® QUINIMAX injectable®	Schizonticide d'action rapide et faiblement gamétocide	Hypoglycémie (provoque une sécrétion pancréatique d'insuline)  Hypotension si perfusion trop rapide  Thrombopénie à forte dose  Cinchonisme : troubles visuels, auditifs, digestifs	NE JAMAIS INJECTER PAR VOIE MUSCULAIRE (risque de nécrose)  Allergie  Antécédents de troubles de la conduction cardiaque  Déficit en G6PD  Myasthénies  Fièvre bilieuse hémoglobinurique	Ne pas l'utiliser si crampes musculaires  Possibilité de l'utiliser pendant la grossesse  Surveillance de la glycémie  <u>Interactions :</u>  Méfloquine  Médicaments torsadogènes

Amino-4-quinoléine Chloroquine  NE DOIT PLUS ÊTRE UTILISÉ EN AFRIQUE, TROP DE RÉSISTANCES	Voie orale : NIVAQUINE® (comprimés ou sirop)  Chloroquine + proguanil : SAVARINE®	Schizonticide à action rapide et prolongée (altère la polymérisation de l'hémozoïne avec l'hémoglobine)  Gamétocide sur <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i>	Bien tolérée  Céphalées, vertiges  Prurit, éruptions cutanées  Toxicité rétinienne si usage prolongé	Allergie au blé Rétinopathies Enfants < 5 ans Antécédents d'épilepsie Psoriasis	Consultation ophtalmologique avant l'instauration du traitement  Possible pendant grossesse et allaitement
Méfloquine	Voie orale : LARIAM®	Schizonticide à action rapide (agit sur la membrane cellulaire du parasite)	Très fréquents : céphalées, troubles digestifs, insomnie, obnubilation  Possibles troubles neuropsychologiques, cutanés, cardiaques	Hypersensibilité Insuffisance rénale, hépatique sévères Antécédents de convulsions Dépression Enfants < 5 ans Valproate de sodium et quinine IV (risque de convulsions)	Possible utilisation pendant la grossesse mais pas en cas d'allaitement  Si traitement curatif, le patient doit être en décubitus pendant 24 heures
Halofantrine	Voie orale : HALFAN® (comprimés, sirop)	Schizonticide à action rapide	Troubles digestifs Troubles cutanés Toxicité cardiaque (torsade	Hypersensibilité Allongement de l'espace QT	Faire un électrocardiogramme si traitement au long

			de pointe)	Myasthénie Grossesse allaitements	court Prendre en dehors des repas <u>Interactions</u> : médicaments torsadogènes
Dérivés de l'artémisinine	Voie orale : Arthemer <b>TOUJOURS EN ASSOCIATION :</b> arthemer + lumefantrine : RIAMET®	Schizonticide d'action rapide et gamétocide Agit sur de nombreux stades parasitaires	Céphalées, étourdissements, douleurs abdominales, anorexie Nausées, insomnies, toux, asthénie Allongement de l'intervalle QT	Hypersensibilité Insuffisances rénale et hépatique Allongement de l'espace QT et antécédents de troubles cardiaques Hypokaliémie, hypomagnésémie Médicaments torsadogènes Médicaments métabolisés par CYP 2D6 (imipraminiques, métoprolol, flécaïnide)	Attention : ce médicament n'a pas été évalué en cas de paludisme grave Prudence pour les conducteurs et utilisateurs de machines Possible de faire deux cures avec cette molécule, mais pas plus, car pas d'études sur sa cancerogénèse

				Autres antipaludéens	
Pyriméthamine	<p>MALOCIDE® (voie orale)</p> <p>Pyriméthamine + sulfadoxine :</p> <p>FANSIDAR® (voie orale et injectable)</p>	<p>Schizonticide d'action lente (inhibe la synthèse d'aide folique)</p> <p>Synergie avec les sulfamides</p>	<p>Carcènes en acide folique (anémie, asthénie, possibles troubles neurologiques...)</p>	<p>Hypersensibilité</p> <p>Grossesse et allaitement</p> <p>FANSIDAR : NE JAMAIS INJECTER PAR VOIE VEINEUSE DIRECTE</p> <p>Insuffisances rénale ou hépatique</p> <p>Affection hématologique</p> <p>Exposition au soleil</p> <p>Carcence en acide folique</p>	<p>Toujours associer à traitement par acide folique</p> <p>Suivi de la numération de la formule sanguine (NFS)</p>
Sulfamides antibactériens	<p>Sulfadoxine, en association avec pyriméthamine :</p> <p>FANSIDAR®</p>	<p>Effet schizonticide : synergie avec la pyriméthamine</p>	<p>Allergie : réactions cutanées, urticaire, risque de syndrome de Lyell</p> <p>Céphalées</p> <p>Atteinte hématologique (neutropénie, anémie)</p>	<p>Hypersensibilité</p> <p>Grossesse et allaitement</p> <p>Nouveau-né</p> <p>Insuffisance rénale ou hépatique sévère</p>	<p>Il faut une diurèse abondante, car risque de cristallurie</p>

			Troubles digestifs Atteinte hépatique Cristallurie photosensibilité	Déficit en G6PD Anémie/carence en acide folique Affection hémato- logique Porphyrie Exposition au soleil ou aux U.V.	
Proguanil	PALUDRINE® (comprimés)  Proguanil chloroquine : SAVARINE® (comprimés)	Schizonticide d'action lente  Après + métabolisation, il est anti-folinique (il inhibe la synthèse d'acide folique chez le protozoaire mais pas chez le mammifère)	Intolérance digestive Céphalées, vertiges Rare : éruptions cutanées, prurit, perte de cheveux	Identiques à ceux de la chloroquine : très souvent associés	Précautions chez l'insuffisant rénal Il est préférable de l'utiliser en association avec la chloroquine, (nombreuses résistances à cette molécule) Possible de l'utiliser pendant la grossesse et l'allaitement Il faut toujours prendre le comprimé à la même heure et après le repas

Atovaquone	<b>ATOVAQUONE</b> Wellvone® (suspension buvable)  Atovaquone + proguanil : <b>MALARONE®</b> (comprimés adultes et enfants)	Inhibe la chaîne mitochondriale du parasite	Très fréquents : éruptions cutanées, douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, insomnies, céphalées	Hypersensibilité Insuffisance rénale sévère	Prendre pendant les repas (les graisses favorisent son absorption)  Possible pendant la grossesse et l'allaitement ? innocuité non établie <u>Interaction</u> <u>déconseillée</u> : rifampicine (diminue son taux plasmatique)
Doxycycline (tétracycline de 2° génération)	<b>DOXPALU®</b> (comprimés)	Schizonticide intrahépatique	Atteinte définitive des dents et des phanères du foetus et de l'enfant < 8 ans  Photosensibilité cutanée  Troubles digestifs	Hypersensibilité  Grossesse et allaitement  Exposition au soleil et aux U.V.  Association avec des rétinoïdes (risque d'augmentation de la pression intracrânienne)	Prendre pendant les repas  <u>Interactions</u> : attention avec les inducteurs enzymatiques

Amino-8-quinoleïne UTILISÉ UNIQUEMENT EN CAS DE REVIVISCENCE PALUSTRE  Disponible en France sur ATU nominative	PRIMAQUINE® (comprimés)	Action sur les gamétoцитes et les hypnozoïtes des rechutes avec <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>  L'effet anti-rechute est fonction de la dose totale et non de la durée de traitement	Digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie  A forte dose : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovasculaires</li> <li>- hématologiques</li> <li>- neurologiques            (dépression,            confusion)</li> <li>- troubles de l'acuité            visuelle</li> <li>- prurit</li> </ul>	Hypersensibilité Grossesse Enfant < 4 ans  Prédisposition à la granulopénie  Déficit en G6PD  Intolérance au fructose  Anémie hémolytique sévère	Examen hématologique avant l'instauration du traitement  <u>Interactions :</u> médicaments torsadogènes
--	----------------------------	---	---	---	--

Sources : (Vital Durand D. 2013) ; (Visseaux C. 2011)

## 2.2.1. LES NOUVELLES MOLÉCULES

### 2.2.1.1. L'ARTÉSUNATE

#### La molécule

Il appartient, comme l'arthemer, aux dérivés de l'artémisinine. Il agit en tant que schizonticide et gamétocide sur le parasite. Il a été observé que l'artésunate a une action sur quasiment tous les stades de parasite intra-érythrocytaires (des stades asexués précoce aux stades tardifs, formes sexuées immatures). De plus, il inhibe l'attachement des globules rouges parasités aux globules rouges non parasités (rosette) et aux cellules endothéliales. Enfin, il a un effet de « pitting » ou épépinage. Il débarrasse l'hématie parasitée de son résidu parasitaire mort. Elle est ainsi remise en circulation sans hémolyse immédiate.

(Professeur Pierre Aubry 2014) (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

#### Etudes menées

##### Etude SEAQUAMAT (2005). (Durand 2013)

Elle consiste en la comparaison de l'artésunate IV à la quinine IV chez 1461 patients adultes présentant un paludisme grave à *P. falciparum* en Asie.

Il en a été conclu que l'artésunate a une efficacité supérieure à la quinine. Elle a permis une réduction absolue de la mortalité de 34,7%. Il a été observé qu'elle était d'autant plus efficace chez les patients hyperparasitaires (> 10% des hématies parasitées).

De plus, l'artésunate a généré moins d'hypoglycémie que la quinine.

##### Etude AQUAMAT (2010). (Durand 2013)

Comme dans l'étude SEAQUAMAT, les efficacités de l'artésunate IV et de la quinine IV sont comparées chez des patients atteints de paludisme grave à *P. falciparum*. Par contre, cette étude est menée chez des enfants de moins de 15 ans et dans 11 centres de soins en Afrique.

Les conclusions de cette étude sont les mêmes que pour l'étude SEAQUAMAT : la mortalité est plus faible avec l'artésunate (8,5% vs 10,9%), les hypoglycémies sont moindres. Par contre, les séquelles neurologiques sont identiques avec les deux traitements.

#### Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Il existe deux formes galéniques d'artésunate : (Professeur Pierre Aubry 2014)

- rectocaps d'artésunate. Le traitement par suppositoire d'artésunate est recommandé par l'OMS dans des zones où le délai pour atteindre un centre de santé est long, en attendant une prise en charge dans une structure sanitaire,
- artésunate par voie IV : MALACEF®. Il est devenu le traitement de référence pour le paludisme grave à *P. falciparum* lorsqu'il y a des résistances à la quinine. Il est utilisé en monothérapie. Sa posologie est identique chez l'adulte et l'enfant : 2,4 mg/kg à 0 heures, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures pendant trois jours consécutifs. Il est possible d'instaurer un relais par voie orale (RIAMET®, MALARONE®, LARIAM®) après les trois premières injections. Il faut savoir qu'il doit être débuté au moins 4 heures après la dernière dose d'artésunate IV. L'artésunate IV est une spécialité disponible en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative.

N.B. : il existe une forme d'arthemer (PALUTHER®) utilisée en monothérapie par voie injectable intramusculaire pour traiter les infections graves à *P. falciparum*. Il est disponible en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative.

Effets indésirables : (Professeur Pierre Aubry 2014)

- fièvre,
- troubles digestifs
- cardiotoxicité à fortes doses (allongement de l'espace QT),
- neurotoxicité : des effets neurotoxiques ont été observés lors d'études chez l'animal mais pas chez l'homme.

Contre indications : (Professeur Pierre Aubry 2014)

- premier trimestre de grossesse.

Précautions d'emploi :

L'artésunate IV ne doit pas être utilisé pour le traitement d'un paludisme grave à *P. falciparum* lorsqu'il a été démontré qu'il n'avait pas développé de résistance à la quinine.

#### 2.2.1.2. ASSOCIATION DIHYDROARTÉMISINE + PIPERAQUINE (EURARTESIM®)

L'Eurartesim® est composé de l'association de dihydroartémisine à 40 mg qui est une molécule antipaludéenne à action rapide et de pipéraquine tétraphosphate à 320 mg qui va avoir une action beaucoup plus lente sur le Plasmodium. Cette molécule est issue d'une

recherche conjointe entre le laboratoire Sigma Tau la fondation Medicine for Malaria Venture. Elle a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en Europe en octobre 2011. (Durand 2013)

Cette association est indiquée dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 6 mois et pesant 5 kg ou plus. La posologie est d'une prise par jour à heure fixe pendant trois jours et en dehors des repas. Elle est à adapter en fonction du poids corporel du malade. L'Eurartesim® est contre indiquée chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse. (Durand 2013)

Il est à noter que deux études de phase III (menées en Afrique et en Asie) ont montré que l'Eurartesim® a une efficacité équivalente à celle des associations arthémer + luméfantrine et artésunate + mécloquine. Il a même été remarqué que cette molécule offrait une meilleure protection vis à vis des nouvelles formes de paludisme que les autres molécules antipaludéennes présentes actuellement sur le marché.

#### 2.2.1.3. ASSOCIATION CHLORPROGUANIL + DAPSONE (LAPDAP®)

La dapsone appartient à la famille des sulfones et a pour indication le traitement de la lèpre. Cette association se présente sous forme de comprimés de chlorproguanil 80 mg et de dapsone 100mg chez l'adulte. Chez l'enfant, les dosages sont respectivement de 15 mg et 18, 75 mg. (V. M. 2007)

Ce traitement est spécifiquement destiné à l'Afrique noire pour lutter contre l'infection à *Plasmodium falciparum*. Il est utilisé pour traiter les formes non compliquées de cette pathologie. (V. M. 2007)

Ce médicament peut provoquer des hémolyses chez les patients présentant un déficit en G6PD et est à utiliser avec précaution chez les personnes anémiques.

#### 2.2.1.4. LES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES À BASE D'ARTÉMISININE (CTAs)

Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. En effet, elles sont l'association d'une molécule avec un mécanisme d'action rapide et de courte durée de vie (les dérivés de l'artémisinine) et d'une autre molécule d'action plus lente et de longue durée de vie. De plus, cette association permet une disparition rapide des symptômes cliniques. Il a aussi été observé qu'il n'y avait pas ou peu de résistances aux

dérivés de l'artémisinine et qu'elle diminuerait la progression des résistances des molécules associées. (Organisation Mondiale de la Santé 2013) (Professeur Pierre Aubry 2014)

Il existe des associations fixes qui permettent une meilleure observance :

- artéméther + luméfantrine : COARTEM®/RIAMET®,
- artésunate + amodiaquine : COARSUCAM®,
- artésunate + méfloquine : ARTEQUIN®,
- dihydroartémisinine + pipéraquine : EURARTESIM®,

Il est aussi possible de faire des associations libres.

(Organisation Mondiale de la Santé 2013) (E. 2003)

## 2.2.2. TRAITEMENT D'UN ACCÈS PALUSTRE SIMPLE

Un accès palustre simple est considéré comme un épisode aigu de paludisme sans signes de gravité (voir critères de gravité définis par l'OMS)

### 2.2.2.1. TRAITEMENT D'UN ACCÈS PALUSTRE À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Quatre molécules sont utilisées de manière courante : la quinine, la méfloquine, l'halofantrine et l'atovaquone-proguanil. Elles sont toutes utilisables par voie orale. (Organisation Mondiale de la Santé 2013) ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Institut de Veille Sanitaire 2014)

L'atovaquone-proguanil (MALARONE®)

La posologie recommandée est de 4 comprimés dosés à 250 mg/100 mg chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg en une prise par jour lors d'un repas (les aliments riches en lipides favorisent son absorption) pendant 3 jours consécutifs.

La quinine (QUINIMAX®, QUININE Lafran®, SURQUINA®)

Il est recommandé d'instaurer une posologie de 24 mg/kg en trois prises par jour pendant 7 jours. En cas de troubles digestifs, il est possible de l'administrer par voie intraveineuse (soit une perfusion continue sur 24h ou bien trois perfusions lentes dans la journée).

La méfloquine (LARIAM®)

Il faut prendre 25 mg/kg répartis en 3 prises sur 24 heures. Il faut rappeler que la méfloquine peut provoquer des troubles neuropsychiatriques et est contre indiquée en cas d'antécédents de troubles psychiatriques, même minimes.

### L'halofantrine (HALFAN®)

La posologie recommandée est de 24 mg/kg répartis en 3 prises, espacées de 6 heures, à distance des repas. Une deuxième cure est nécessaire 7 jours plus tard pour diminuer le risque de rechutes. Cette deuxième prise sera à demi-dose. Il est à noter que l'halofantrine est de moins en moins utilisée à cause du risque de complications cardiaques qu'elle présente (allongement de l'espace QT).

Ces molécules sont de moins en moins prescrites. En effet, ce sont les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine qui sont recommandées en première ligne lors de paludisme non compliqué dans les pays en voie de développement. (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

### Artésunate + amodiaquine (COARSUCAM®)

Il doit être administré 4 mg/kg/jour d'artésunate et 10 mg/kg/jour d'amodiaquine pendant trois jours.

### Artésunate + méfloquine (ARTEQUIN®)

Il doit être administré 4 mg/kg/jour d'artésunate et 25 mg/kg/jour de méfloquine pendant trois jours.

### Artéméther + luméfantrine (RIAMET®/COARTEM®)

Ce sont des comprimés dosés à 20 mg/120 mg chez l'adulte et l'enfant de plus de 35 kg. Il faut prendre 4 comprimés par prises et les prises doivent se faire à H0, H8, H24, H36 et à H60. Il est préférable de prendre le médicament avec un aliment riche en lipides.

### Dihydroartémisinine + piperaquine (EURARTESIM®)

Les comprimés sont dosés à 320 mg/40 mg pour l'adulte et l'enfant de plus de 35 kg. La posologie est de 3 comprimés en une prise par jour pendant 3 jours. Ce médicament est susceptible de provoquer un allongement de l'espace QT et est donc contre indiqué en cas d'antécédents de cardiopathies.

N.B. : en Asie du Sud-Est, il a été observé de plus en plus de résistances de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine. C'est pourquoi, il est nécessaire de prolonger le traitement à 6 jours au lieu de 3. Il est aussi conseillé d'ajouter une monodose de primaquine par voie orale au traitement pour accélérer l'élimination des gamétoцитes. (Professeur Pierre Aubry 2014)

Le traitement d'un accès palustre simple peut se faire en ambulatoire. Il est, tout de même, nécessaire de prendre certaines précautions, comme la présence d'une personne pouvant surveiller le malade chez lui. Par contre, il faut hospitaliser la femme enceinte et l'enfant ayant contracté un accès palustre simple. (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

Chez la femme enceinte, seule la quinine est indiquée en cas d'accès palustre simple. En cas de nécessité, il est possible d'avoir recours à l'atovaquone-proguanil ou à la méfloquine. L'artéméthér-luméfantrine peut être prescrit au cours du deuxième et troisième trimestre. ((ANOFEL) 2014) (Centre National de Référence du Paludisme 2013)

Chez l'enfant, les traitements de référence sont :

La méfloquine. La dose recommandée est la même que chez l'adulte : 25 mg/kg répartis en 3 prises sur 24 heures,

L'atovaquone-proguanil. Les comprimés enfants sont dosés à 62,5 mg/25 mg :

- 5 kg à 8 kg : deux comprimés par jour,
- 9 kg à 10 kg : trois comprimés par jour,
- 11 à 20 kg : un comprimé adulte par jour,
- 21 à 30 kg : deux comprimés adulte par jour,
- 31 à 40 kg : trois comprimés adulte par jour.

- l'artéméthér-luméfantrine. Les comprimés ont le même dosage que chez l'adulte, ainsi que le schéma posologique. Mais le nombre de comprimés par prise varie, toujours en fonction du poids de l'enfant :

- 5 kg à 14 kg : un comprimé par prise,
- 15 à 24 kg : deux comprimés par prise,
- 25 à 34 kg : trois comprimés par prise.

Il est possible d'utiliser l'halofantrine ou la quinine chez l'enfant.

#### 2.2.2.2. TRAITEMENT D'UN ACCÈS PALUSTRE À *PLASMODIUM MALARIAE*, *P. VIVAX*, *P. OVALE* OU *P. KNOWLESI*

Un accès palustre par l'un de ces *Plasmodium* est traité par de la chloroquine (NIVAQUINE®) à raison de 25 mg/kg (J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg). Avant de traiter le malade, il faut être certain de l'identification de l'espèce. En cas de doute, il est préférable de considérer que la personne est infectée par *Plasmodium falciparum* et lui administrer une médication en conséquence. Il existe des résistances de *Plasmodium vivax* à la chloroquine en Asie du Sud Est. Il faut alors administrer un autre traitement au malade. (Baradel,

Communications personnelles 2015) (Organisation Mondiale de la Santé 2013) (Professeur Pierre Aubry 2014) ((ANOFEL) 2014) (Institut de Veille Sanitaire 2014)

Il est possible que des personnes atteintes par *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale* fassent une ou des rechutes dues à la reviviscence des hypnozoïtes. Il existe une molécule qui traite ces rechutes et n'est utilisée uniquement dans cette indication : la Primaquine®. Il est nécessaire d'utiliser cette molécule avec précaution. Il faut s'assurer que le malade n'est pas atteint de déficit en G6PD (risque d'hémolyse).

L'utilisation de la Primaquine® est de plus en plus préconisée. En effet, on observe une augmentation de l'incidence des personnes infectées par *P. vivax* (voyages, armée en Afghanistan). Le Haut Conseil de la Santé Publique a émis un avis relatif à l'administration de cette molécule (octobre 2008) :

- après une infection par *P. vivax*, il faut traiter la personne avec de la primaquine pour éviter toute récidive : 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours après les 3 jours de traitement à la chloroquine,
- s'il existe une forte suspicion de contamination par *P. vivax* (ou *P. ovale*), il est recommandé d'administrer un traitement prophylactique à la primaquine : 0,5 mg/kg/jour pendant 15 jours.

Les accès graves à *Plasmodium vivax* ou à *Plasmodium knowlesi* sont traités comme les accès graves à *Plasmodium falciparum*.

#### 2.2.3. TRAITEMENT D'UN ACCÈS PALUSTRE GRAVE (*P. FALCIPARUM*, *P. VIVAX*, *P. KNOWLESI*)

Il faut administrer le traitement antipaludéen le plus tôt possible, ainsi qu'un traitement symptomatique. La quinine en intraveineuse reste le traitement d'urgence de référence. Il est aussi possible d'utiliser de l'artémisinine. ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015) (Organisation Mondiale de la Santé 2013) (Institut de Veille Sanitaire 2014)

Les protocoles d'administration sont :

- pour la quinine :
  - dose de charge de 16,7 mg/kg de quinine base en 4 heures chez l'adulte. Il est contre indiqué d'utiliser la dose de charge chez l'enfant,
  - traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures (perfusion continue ou perfusion de 4 heures).

- Pour l'artémisinine :
  - o Dose de 2,4 mg/kg à H0, H12 et H24,
  - o Puis, dose de 2,4 mg/kg toutes les 24 heures pendant 7 jours en intraveineuse lente.

La doxycycline est associée à la quinine dans les zones de résistances (100 mg entre 8 et 12 ans, 200 mg chez les plus de 12 ans, pendant 7 jours).

Le dosage de la quininémie est indispensable pour une bonne réponse. Les valeurs thérapeutiques doivent être comprises entre 10 et 15 mg/L. En dessous de 8 mg/L, il y a un risque d'inefficacité et au dessus de 20 mg/L, il y a un risque de cardotoxicité. ((ANOFEL) 2014) (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

Un relais per os est envisageable dès que l'état du patient le permet. Soit la personne continue un traitement par quinine, en sachant que sa durée doit être de 7 jours ou bien il est possible de lui administrer de l'atovaquone-proguanil ou de l'artéméthér-luméfantrine, cela pendant 3 jours. (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

#### 2.2.4. TRAITEMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

##### 2.2.4.1. TRAITEMENT CURATIF CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les deux molécules de référence sont la quinine et l'artémisinine. Les autres molécules sont contre indiquées lors du premier trimestre en cas d'accès palustre grave. La doxycycline est contre indiquée pendant toute la grossesse.

**Tableau VII. Traitement du paludisme chez la femme enceinte**

	Premier trimestre	Deuxième et troisième trimestres
<i>Plasmodium falciparum</i> Accès simple	Quinine per os + clindamycine pendant 7 jours Ou Artémisinine + clindamycine	Artémisinine + clindamycine pendant 7 jours Ou Quinine per os + clindamycine pendant 7 jours
<i>Plasmodium vivax, ovale, malariae, knowlesi</i>	Chloroquine per os pendant 3 jours	Idem que 1 <sup>o</sup> trimestre
<i>Plasmodium falciparum, vivax, knowlesi</i> Accès palustre grave	Artésunate IV ou quinine avec dose de charge et quinine per os pour une durée totale de 7 jours	Idem que 1 <sup>o</sup> trimestre

Source : (Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 2.2.4.2. TRAITEMENT PRÉVENTIF INTERMITTENT (TPI) DES FEMMES ENCEINTES

C'est une chimioprophylaxie recommandée par l'OMS chez la femme enceinte dans les pays en développement. Elle consiste en l'administration d'une dose d'amodiaquine ou de sulfadoxine-pyriméthamine à deux reprises pendant la grossesse. Ces deux doses doivent être séparées d'au moins un mois. Il est nécessaire d'administrer une dose supplémentaire à la patiente séropositive.

(Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 2.2.5. PROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Une prophylaxie anti paludique est recommandée chez le patient séropositif et suivant un traitement antirétroviral. C'est l'atovaquone-proguanil qui est le plus utilisé. Il est possible qu'il y ait des interactions entre la Malarone® et les antirétroviraux, ce qui peut conduire à un échec de la prophylaxie anti-paludéenne.

#### 2.2.6. LES RÉSISTANCES AUX TRAITEMENTS ANTIPALUDÉENS

Elles concernent majoritairement *Plasmodium falciparum*, même s'il commence à apparaître certaines résistances de *Plasmodium vivax* à certains médicaments antipaludéens, surtout en Asie du Sud-Est. ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)

La molécule pour laquelle le plus de résistances ont été développées est la chloroquine. Actuellement, on retrouve des résistances dans l'ensemble des pays touchés par le paludisme. Cette résistance se traduit par une persistance de parasites asexués dans les hématies du malade 7 jours après le début du traitement. Il a été établi trois seuils de résistance :

- stade RI : les parasites ont disparu 7 jours après le début du traitement, mais réapparaissent après,
- stade RII : diminution de la parasitémie suite au traitement,
- stade RIII : aucune diminution de la parasitémie.

Ces trois stades permettent de séparer les pays en « zones de résistance » à la chloroquine :

- groupe 0 : pays où ne sévit pas le paludisme,
- groupe 1 : pays où il y a une résistance de stade RI,

- groupe 2 : pays où il y a une résistance de stade RII,
- groupe 3 : pays où il y a une résistance de stade RIII.

Tableau VIII. Les groupes de résistance à la chloroquine

Groupe de résistance	Pays concernés
Groupe 1	Amérique centrale, Haïti, République dominicaine
Groupe 2	Une grande partie de l'Inde, Sri Lanka
Groupe 3	Tous les pays d'Afrique sub-saharienne, Madagascar, les Comores, Mayotte, Mozambique, le bassin amazonien, Thaïlande, Laos, Cambodge, Myanmar, Vietnam

Source : Centre national de Référence du paludisme.

Le parasite du paludisme n'a pas tardé à développer des résistances aux autres molécules anti-paludéennes :

- la quinine : les premières résistances sont apparues dans les années 60 et sont assez répandues en Asie, Amérique du sud et en Afrique,
- l'amodiaquine : il a été constaté des résistances croisées à la chloroquine et à l'amodiaquine,
- la méfloquine : il a été observé des résistances à cette molécule en Asie. Récemment, on a pu constater le développement de résistances à l'association artésunate-méfloquine,
- sulfadoxine-pyriméthamine : des résistances sont apparues assez rapidement contre la pyriméthamine en Afrique de l'est, d'où son association avec la sulfadoxine. Mais, *Plasmodium* a très rapidement développé une résistance contre l'association de ces deux molécules,
- dérivés de l'artémisinine : les résistances contre ces molécules restent cantonnées au bassin asiatique (Mékong, Cambodge, Thaïlande, Vietnam). La propagation de cette résistance aux souches de *Plasmodium falciparum* en Afrique et en Inde aurait des conséquences dramatiques pour les populations touchées par ce parasite.

Tableau IX. Les résistances aux antipaludéens dans les pays impaludés

Molécule	Pays où sont retrouvées les résistances
Chloroquine	L'ensemble des pays impaludés
Quinine	Asie, Amérique du sud, Afrique
Amodiaquine	Asie, Amérique du sud, Afrique
Méfloquine /artésunate-méfloquine	Asie
Sulfadoxine-pyriméthamine	Afrique de l'est
Dérivés de l'artémisinine	Bassin asiatique

Sources : (Organisation Mondiale de la Santé 2013) (Institut de Veille Sanitaire 2014)

## 2.3. LA VACCINATION CONTRE LE PALUDISME : ÉTUDES EN COURS

De nombreuses études ont été réalisées sur la mise au point d'un vaccin contre le paludisme.

Les premiers essais ont été réalisés avec *Plasmodium winckeii* qui est pathogène chez la souris blanche. (Baradel, Communications personnelles 2015) Des travaux ont été effectués par Freund, Sommer et Walter en 1948 avec *Plasmodium knowlesi* sur le singe. (Baradel, Communications personnelles 2015). Une étude, réalisée par Deschiens et Pielo, a montré que l'immunité vis à vis du paludisme ne dépassait pas trois mois. Cette étude a été réalisée avec *Plasmodium lophurae* sur le canard et *Plasmodium gallinaceum* sur la poule.

Aucun de ces essais cliniques ne s'est révélé concluant vis à vis de la vaccination.

Actuellement, plusieurs vaccins candidats prometteurs sont à l'étude.

### VACCIN CANDIDAT RTS, S (GSK®)

L'étude est réalisée par le laboratoire GlaxoSmithKline et le PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) et financée par la fondation Bill et Melinda Gates. (Bernanose 2011) Cette étude porte sur un vaccin candidat appelé RTS, S. Il a été développé en 1987 et est le premier vaccin qui a montré son efficacité chez les nourrissons et les jeunes enfants. Il cible la phase pré-érythrocytaire du cycle parasitaire.

Le Lancet a publié en octobre 2007 un article qui confirmait des résultats positifs de phase I/IIb chez le nourrisson. (vdb/san/APM 2007) Des études menées en 2007 et 2008 ont montré qu'une vaccination complète chez le nourrisson permet de réduire la prévalence du paludisme de 65% durant les trois mois qui suivent la vaccination.

Une étude publiée par The Journal of Infectious Diseases (août 2009) démontre que le RTS, S peut induire une protection contre le paludisme jusqu'à 45 mois après la vaccination.

Depuis mai 2009, un essai de phase III est en cours chez le nourrisson et le jeune enfant (jusqu'à 16 000 nouveaux nés et enfants sont inclus) sur 11 sites et dans 7 pays africains. (Bernanose 2011)

### VACCIN CANDIDAT MSP3 (Sanofi Pasteur®)

Les travaux sur ce vaccin candidat sont menés par le laboratoire de Parasitologie Bio-Médicale de l'Institut Pasteur et dirigés par Pierre Druilhe (biogiste français), en collaboration avec l'Institut Pasteur de Dakar et l'IRD. (Paludisme : l'intérêt du candidat-vaccin MSP3 se confirme 2007)

Ce projet a débuté par une étude immuno-épidémiologique menée au Sénégal, dans une zone d'endémie palustre, et publiée dans le *Public Library of Science (PLoS) Medicine*. (vdb/san/APM 2007) Dans cette étude, les 247 habitants du village de Dielmo ont eu un suivi médical quotidien et des prélèvements de sérum pendant 14 ans. Cela a permis, en se basant sur une trentaine de paramètres immunologiques, d'étudier la réponse des anticorps naturels contre cinq antigènes (MSP1, MSP2, MSP3, AMA1 et RESA). D'après Pierre Druilhe, « seuls les anticorps anti-MSP3 sont corrélés à une protection , que cette corrélation est très forte et influence fortement le devenir clinique pendant une longue durée (six ans) ». Cette corrélation a été observée chez l'adulte, mais aussi chez l'enfant et le nourrisson.

Le candidat-vaccin MSP3 (Mérozoïte Surface Protein3) est basé sur cet antigène, qui est une protéine de surface du merozoïte, forme parasitaire qui infecte les hématies de l'hôte.

Par la suite, un essai de phase Ib a été réalisés en zone endémique au Burkina Faso et en Tanzanie en 2007. Cet essai a été mené sur 45 enfants âgés de 12 à 24 mois qui ont reçu soit des doses de 15 ou 30 microgrammes de MSP3, soit un vaccin placebo. Il en ressort que l'efficacité de ce vaccin candidat serait comprise entre 64 et 77%. (Bernanose 2011) De plus, d'après un communiqué de l'Institut Pasteur, le coût de ce vaccin serait bien moindre que celui du candidat RTS, S : « la dose ne coûterait que 10 centimes de dollars », car sa fabrication se fait par synthèse chimique.

Par ailleurs, l'antigène MSP3 ne varie pas d'une souche de parasite à l'autre. (Paludisme : l'intérêt du candidat-vaccin MSP3 se confirme 2007)

Il faudra attendre les résultats de l'étude de phase II, qui devrait également se dérouler en Tanzanie, pour vérifier l'efficacité vaccinale de MSP3.

#### VACCINS CANDIDATS LSA (Sanofi Pasteur®)

Pierre Druilhe a indiqué que l'Institut Pasteur étudie d'autres candidats vaccins : l'étude porte sur les antigènes LSA (Liver stage Antigen) qui ciblent la phase pré-érythrocytaire du cycle plasmodial chez l'homme. Actuellement, LSA5 n'est pas encore évalué au stade clinique et LSA3 fait l'objet d'une évaluation de phase I/II aux Pays Bas. (vdb/san/APM 2007)

## 2.4. PLAN MONDIAL D'ACTION CONTRE LE PALUDISME

Combattre et éradiquer le paludisme fait partie des Objectifs du Millénaire pour le Développement (*Millennium Development Goals*). Ce sont huit objectifs qui ont été établis en 2000 à New York par 193 états membres de l'ONU (Organisation des Nations Unies) et, au moins, 23 organisations internationales. Ces objectifs devaient, en théorie, être atteints courant de l'année 2015. (Roll Black Malaria 2008) (Roll Black Malaria 2008)

### LE PLAN MONDIAL D'ACTION CONTRE LE PALUDISME (2008)

Le plan Mondial d'Action contre le paludisme participe à l'atteinte de cet objectif. C'est une initiative du Partenariat Roll Black Malaria (RBM) qui est l'organisme international de la lutte contre le paludisme.

Ce projet rassemble la contribution collective de 30 pays et régions endémiques, 65 institutions internationales, 250 experts provenant de domaines divers.

(Roll Black Malaria 2008)

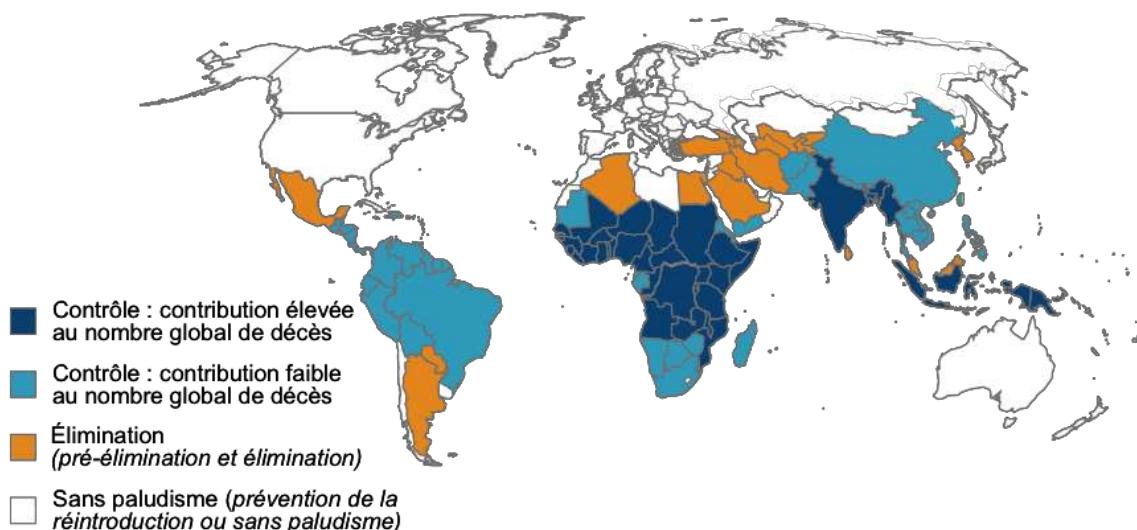


Figure 36. Situation mondiale du paludisme

Source : Rapport mondial sur le paludisme 2008, Genève, Organisation mondiale de la Santé. Données 2006. (Roll Black Malaria 2008)

Les stratégies de lutte contre le paludisme sont :

- à court terme : réduire la mortalité et la morbidité de moitié en 2010 par rapport à 2000 grâce à l'utilisation de moustiquaires et de traitements adaptés et au diagnostic rapide et précis,

- à moyen terme : réduire le nombre de décès dus au paludisme à une quasi nullité en 2015,
- à long terme : éliminer la transmission dans les pays clés en vue d'une éradication complète de Plasmodium

(Durand 2013)

D'après le Roll Back Malaria, en avril 2013, la situation était :

- de 104 pays endémiques,
- 50 pays étaient en route pour réduire de 75% leur taux d'incidence de paludisme entre 2000 et 2015,
- d'après l'OMS, en 2012, 25 pays étaient en phase d'élimination du paludisme.

Mais, il faut rappeler que les 50 pays en progrès ne représentent que 3% du nombre de cas de paludisme au niveau mondial. De plus, il est nécessaire de fournir des efforts considérables dans les 14 pays les plus impaludés, car ils représentent plus de 80% des cas de décès de paludisme dans le monde.

## Troisième partie

# Méthodes de diagnostic biologique d'une impaludation

### 3. MÉTHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE IMPALUDATION

Il est recommandé de faire un dépistage systématique pour tout cas suspect de paludisme. Il a été observé que le recours aux tests de dépistages est en augmentation depuis quelques années. Cela a été facilité par de nouveaux moyens de diagnostic comme le TDR (test diagnostic rapide) qui sont simplifiés par rapport à l'identification microscopique de *Plasmodium* qui reste une tâche assez difficile et nécessite une grande expérience dans le domaine. En 2005, 200 000 tests diagnostics ont été réalisés, alors qu'en 2013, il en a été effectué plus de 160 millions. ((ANOFEL) 2014)

D'après la 12° conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, « le diagnostic biologique du paludisme est une urgence ».

En pratique, on observe les principes suivants: (Baradel, Communications personnelles 2015)

- orientation clinique :
  - « toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire. »
  - face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques (voir critères de gravité définis par l'OMS). La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.
- Orientation biologique :
  - La thrombopénie<sup>1</sup> est très fréquente et précoce chez une personne impaludée. Elle est indépendante de l'espèce plasmodiale et du tableau clinique du malade ; sa valeur pronostique est controversée,
  - L'anémie hémolytique peut être un bon signe d'orientation biologique. Il est à noter qu'elle n'est pas présente dans tous les paludismes, surtout en début d'infection. On la retrouve surtout chez les malades en accès de reviviscence.

« Les résultats doivent être rendus dans un délai maximum de deux heures en prenant contact avec le clinicien. »

En France, le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire. En cas de diagnostic positif, il faut le déclarer au ministère de la santé par l'intermédiaire de la direction régionale de la santé. (Akila 2012)

---

<sup>1</sup> Thrombopénie : taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup>

Nous allons détailler les différentes méthodes de diagnostic biologique d'une infection à *Plasmodium*. Puis, les résultats des tests de dépistage de paludisme effectués au CHU de Brabois entre 2013 et 2015 seront exposés.

### 3.1. DIAGNOSTIC DIRECT

Il consiste en la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. ((ANOFEL) 2014)

On aura recours aux méthodes de diagnostic direct lors du dépistage d'un accès palustre ou d'une rechute. D'après la conférence de consensus de 2007, il faut réaliser un frottis mince ainsi qu'une goutte épaisse pour avoir un diagnostic complet d'une impaludation.

Pour le suivi d'un patient après traitement, on effectuera un frottis dans le but d'évaluer la parasitémie à 24 heures, J7 et J28.

#### 3.1.1. LE PRÉLÈVEMENT

Le prélèvement à visée diagnostique est à faire, si possible, lors d'un accès fébrile ou dans les heures qui suivent, et avant un traitement curatif. Dans l'idéal, il devrait être réalisé une heure avant son « pic maximal ». (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

La technique la plus simple consiste en une piqûre, à l'aide d'une aiguille, sur la face latérale d'un doigt (de préférence sur l'annulaire), au niveau du lobe de l'oreille ou du talon (chez l'enfant), pour recueillir une à deux gouttes de sang. Il est conseillé de ne pas utiliser la première goutte de sang. Ensuite, on dépose la goutte de sang sur une lame porte objet et on réalise, dans le même temps, les étalements. (Baradel, Cours de parasitologie 2008) (Rason M.A. 2008)

En France, le sang est recueilli par ponction veineuse sur anticoagulant (EDTA). Il vaut mieux prélever deux tubes ; l'un des deux sera utilisé pour les contrôles. (Professeur Pierre Aubry 2014) Il est conseillé d'utiliser une goutte d'environ 2 µL. En effet, avec cette quantité, on obtient un étalement homogène, un séchage rapide et un rendu de résultat quantitatif en parasites/µL.

N.B. : dans le prélèvement de sang total chez le patient, il faut proscrire l'héparine comme anticoagulant dans le tube de recueil, car elle déforme les hématies.

### 3.1.2. FROTTIS SANGUIN

C'est la méthode de diagnostic de première intention. En effet, c'est un examen facile à réaliser qui permet d'obtenir un résultat assez rapidement. (Akila 2012) ((ANOFEL) 2014)

Cette technique permet l'étude morphologique des hématozoaires et d'établir l'espèce plasmodiale responsable.

#### MÉTHODOLOGIE

Il est conseillé de faire trois frottis par prélèvement pour obtenir un bon diagnostic.

(Baradel, Communications personnelles 2015)

Après le dépôt d'une petite goutte de sang sur une lame porte objet, on l'étale en une seule fois grâce à une lamelle.

Ensuite, on fixe la préparation à l'aide d'alcool méthylique.

Enfin, le frottis est coloré selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa et on laisse sécher. Si le frottis est coloré selon la méthode MGG, il est inutile de fixer la préparation, le colorant étant en solution alcoolique.

(Machouart 2010) (Akila 2012) ((ANOFEL) 2014) (Rason M.A. 2008)

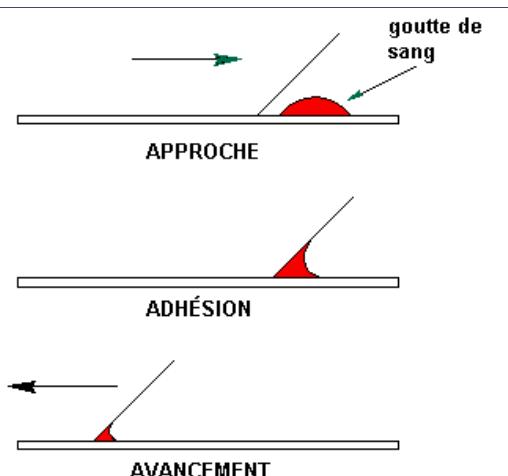


Figure 37. Technique du frottis

Source : Le paludisme ou malaria, cours de M. Machouart. (Machouart 2010)

Un frottis bien fait ne recouvre pas forcément toute la longueur de la lame, mais il est continu, sans trou, avec une queue d'étalement régulière. Si il y a des trous, c'est signe que la lame porte-objet est mal dégraissée.

On retrouve, à l'observation microscopique, les parasites colorés en rouge (noyau) et en bleu (cytoplasme) dans l'hématie. Les parasites sont plus concentrés sur les bords et les franges du frottis.

Il est alors possible d'estimer la parasitémie (cf. ESTIMATION DE LA PARASITÉMIE)

Comme il a été dit précédemment, il est possible de faire un diagnostic d'espèces avec cette technique. En effet, les caractéristiques des différents *Plasmodium* sont bien visibles au microscope.

Par contre, en comparaison avec la technique de la goutte épaisse, le volume sanguin est moindre ; cette méthode peut se révéler inefficace en cas de faible parasitémie (la sensibilité, seuil de détection d'hématies parasitées/ $\mu\text{L}$ , est 20 à 30 fois moins grande qu'avec la technique de la goutte épaisse). Son seuil de sensibilité est d'environ 160 parasites/ $\mu\text{L}$ . (Professeur Pierre Aubry 2014)

### ESTIMATION DE LA PARASITÉMIE

On réalise une estimation du nombre d'hématies parasitées retrouvées dans le frottis. D'après celle ci, on peut en déduire une estimation de la parasitémie du malade.

Pour cela, il est nécessaire d'utiliser un oculaire quadrillé pour l'observation microscopique du frottis. Cela permet de répartir le frottis en plusieurs champs. (Akila 2012)

Il faut faire le comptage de l'ensemble des hématies et de celles parasitées dans trois ou quatre champs microscopiques choisis au hasard mais qui sont éloignés les uns des autres. Il faut un minimum de 1 000 hématies dans l'ensemble de ces champs pour avoir une bonne estimation de la parasitémie (un champ microscopique compte en moyenne entre 150 à 300 hématies). (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

En déduire un pourcentage d'hématies parasitées. On peut, alors, calculer le nombre de parasites/ $\mu\text{l}$  de sang, en admettant que le nombre total de globules rouges par  $\mu\text{l}$  soit de 4 à 5 millions. (si le malade est très anémié, il faut ajuster les valeurs, mais l'approximation reste acceptable entre 3 et 5 millions de globules rouges par  $\mu\text{l}$ ). (Rason M.A. 2008)

Il est à noter qu'une forte parasitémie ( $> 400\ 000/\mu\text{l}$ ) est signe de mauvais pronostic. Un paludisme à *Plasmodium falciparum* est considéré comme sévère lorsque le nombre d'hématies parasitées est supérieur à 100 000/ $\mu\text{l}$  et le neuropaludisme est à envisager au delà de 150 000/ $\mu\text{l}$ .

#### 3.1.3. GOUTTE ÉPAISSE

Dans la méthode de la goutte épaisse, les éléments sont concentrés sur une surface beaucoup plus petite que dans le frottis, donc permet une recherche du parasite plus rapide. Elle reste la méthode de référence dans le diagnostic biologique d'une impaludation d'après l'OMS.

## MÉTHODOLOGIE

Après avoir déposé la goutte de sang sur la lame porte objet, il faut faire des mouvements circulaires dans la goutte, grâce à une lamelle ou un vaccinostyle, pour l'étaler et former un cercle de 1 à 1,5 cm de diamètre. Si le prélèvement a été fait par piqûre et donc sans anticoagulant, la goutte va former un petit caillot de fibrine qu'on pourra enlever à l'aide de la lamelle. (Baradel, Communications personnelles 2015)

Il faut faire sécher la lame à l'étuve à 37°C pendant 2 heures ou bien au sèche cheveux. Le fait de faire sécher la lame permet de gagner du temps dans l'élaboration de la goutte épaisse.

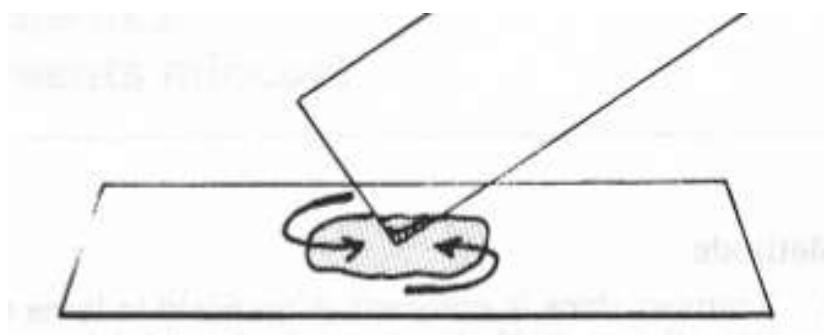


Figure 38. Technique de la goutte épaisse.

Source : (Rason M.A. 2008)

Une fois la lame sèche, il faut deshémoglobiniser la goutte épaisse. Pour cela, on provoque une hémolyse des globules rouges pour libérer les parasites. On dépose deux ou trois gouttes d'eau distillée (ou à défaut de l'eau du robinet) sur la préparation en évitant de déborder au delà de la goutte épaisse. Lorsque les globules rouges sont hémolysés, l'hémoglobine est libérée et colore l'eau en rouge ; on récupère cette hémoglobine par capillarité grâce à un papier filtre (il ne faut pas toucher la lame avec le papier). On répète cette opération jusqu'à ce que toute l'hémoglobine soit éliminée. La transparence de la goutte épaisse est un signe de bonne deshémoglobinisation. Il est aussi possible de deshémoglobiniser la goutte épaisse en la plongeant dans l'eau environ une minute.

Enfin, on colore la goutte épaisse. En premier lieu, la préparation est fixée avec de l'alcool méthylique. Ensuite, on la colore au Giemsa dilué (V gouttes par ml d'eau).

Il est possible de réaliser ces deux étapes (deshémoglobinisation et coloration) simultanément : il faut plonger la goutte épaisse dans une solution au 1/2 de Giemsa dans l'eau, faire reposer 5 minutes, rincer puis laisser sécher.

(Rason M.A. 2008) ((ANOFEL) 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)

N.B. : il faut que la lame port objet soit totalement propre et dégraissée, car si la lame est mal dégraissée, la goutte épaisse se décolle.

La lecture de la lame doit se faire au grossissement X 1 000 pendant une durée minimum de 20 minutes par deux observateurs différents.

Cette technique de diagnostic est nécessaire en cas de polyparasitémie. Par exemple, elle peut être utilisée dans un deuxième temps si le frottis sanguin est rendu négatif et qu'il y a une très forte suspicion d'impaludation.

C'est une très bonne technique de diagnostic, mais la réalisation de la goutte épaisse est assez délicate. De plus, la lecture nécessite une bonne expérience. En effet, il n'est pas rare d'observer des parasites déformés et des artefacts provoqués par la lyse des globules rouges par choc osmotique dû à l'ajout de l'eau. De plus, elle ne permet pas l'identification de l'espèce plasmodiale. (Professeur Pierre Aubry 2014)

La sensibilité de cette méthode est de 20 hématies parasitées/ $\mu$ L.

### 3.1.4. FROTTIS MIXTE

Cette méthode associe le frottis mince et la goutte épaisse sur une même lame. On dépose une petite goutte de sang à une des extrémités et on réalise le frottis mince ; ensuite, on fait la goutte épaisse à l'autre extrémité de la lame.

Puis, on hémolyse la goutte épaisse, et on fixe (alcool méthylique) et colore (Giemsa) l'ensemble. (Baradel, Cours de parasitologie 2008)

### 3.1.5. TECHNIQUE MICROSCOPIQUE PAR FLUORESCENCE : QBC MALARIA<sup>®</sup> TEST OU QUANTITATIVE BUFFY COAT

Cette technique consiste en la coloration fluorescente des acides nucléiques du parasite par de l'acridine orange (elle a une grande affinité pour les acides nucléiques). Elle est fluorescente en lumière ultraviolette : lorsqu'elle est excitée par de la lumière ultraviolette, elle ressort fluorescente verte avec l'ADN et verte orangé avec l'ARN. (Professeur Pierre Aubry 2014) (Baradel, Communications personnelles 2015)

## MÉTHODOLOGIE

Introduire par capillarité 60  $\mu$ L de sang dans un tube à micro-hématocrite contenant un anticoagulant et de l'oxalate de potassium pour augmenter la densité des globules rouges.

Il faut ensuite ajouter un flotteur dans le tube, qui va étaler les hématies sur une épaisseur de 40µm.

La préparation est centrifugée à 10 000 tours/min pendant 5 minutes. Grâce au gradient de densité, les hématies vont être séparées des autres éléments sanguins. De plus, les hématies parasitées sont plus légères que les hématies saines. On va retrouver les globules rouges infectés entre la couche de granulocytes et celle des hématies saines, au niveau du flotteur, qui va les étaler contre la paroi du tube.

La lecture de ce test se fait directement à la lumière ultraviolette. Le parasite apparaît avec un noyau vert fluorescent, son cytoplasme ressortira en vert orangé et sa vacuole nutritive ne sera pas fluorescente.

(Baradel, Communications personnelles 2015)

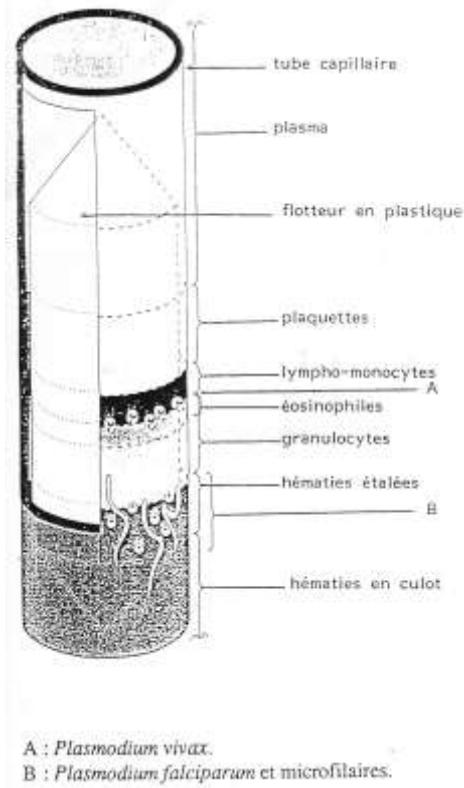


Figure 39. Schéma de la composition d'un tube utilisé dans le Quantitative Buffy Coat test

Source : (Baradel, Communications personnelles 2015)

Cette méthode est très sensible (5 hématies parasitées/µL) mais elle nécessite un équipement particulier. Elle est, en général, utilisée dans les pauci-infections. Cette technique est aussi utilisée lors d'enquêtes épidémiologiques et dans le screening des patients. (Professeur Pierre Aubry 2014)

### 3.1.6. EXAMEN DIRECT

L'examen direct d'une goutte de sang frais permet d'observer les *Plasmodium* intraérythrocytaires.

#### MÉTHODOLOGIE

Déposer une très petite goutte de sang sur une lame porte objet. On ne doit obtenir qu'une seule couche d'hématies sur la lame. Déposer une lamelle sur l'ensemble. Pour l'observation microscopique de la lame, il faut déposer une goutte d'huile à immersion sur la préparation avant et observer à l'objectif X100. Les *Plasmodium* vont apparaître dans l'hématie sous forme de trous avec un grain réfringent ou comme un corps réfringent mobile. ((ANOFEL) 2014)

C'est un examen qui reste très difficile et seules les personnes expérimentées peuvent observer les *Plasmodium* dans l'hématie. C'est pourquoi cette technique n'est utilisée qu'en cas d'extrême urgence.

## 3.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE INDIRECT

### 3.2.1. SÉROLOGIE

Les anticorps contre le paludisme apparaissent une semaine après les premiers symptômes, atteignent un pic après 4 à 8 semaines et décroissent lentement. Ils peuvent persister plusieurs mois voire des années après l'élimination du parasite. (Baradel, Communications personnelles 2015)

C'est, donc, une technique qui n'est pas utilisée dans le diagnostic d'urgence d'impaludation. Elle aura un intérêt dans les études épidémiologiques, dans le diagnostic de certaines formes cliniques comme le paludisme viscéral évolutif. Il est possible d'avoir recours à cette méthode lors du dépistage de donneurs de sang potentiellement dangereux. (Loutan L. 2005) Elle est aussi un moyen de diagnostic rétrospectif de paludisme chez un voyageur ayant effectué, seul, un séjour en zone endémique.

La technique la plus utilisée est l'immunofluorescence indirecte. Elle consiste à faire réagir le sérum d'un malade sur des frottis sanguins très fortement parasités par *Plasmodium*<sup>2</sup> (schizontes). Après lavage, on ajoute une anti-globuline humaine marquée par de l'isothiocyanate de fluorescéine. Après un second lavage, on dépose une goutte de glycérine et une lamelle sur la préparation et on en fait l'examen au microscope à fluorescence. Une réponse négative en sérologie ne peut exclure un accès palustre. (Baradel, Communications personnelles 2015)

### 3.2.2. AUTOTESTS PAR CHROMATOGRAPHIE (EXEMPLE : PALUTOP®)

Ces tests sont basés sur la détection des antigènes du paludisme par immunochromatographie sur support solide. (Loutan L. 2005) Ils détectent des antigènes circulants spécifiques à une espèce plasmodiale ou communs aux différentes espèces :

- HRP 2 (*histidin rich protein 2*), spécifique à *Plasmodium falciparum*. Cette protéine est sécrétée par les stades asexués et les gamétozytes jeunes et peut persister de trois jours à plusieurs semaines dans le sang du malade après disparition du parasite,
- pLDH (*plasmodium lactate deshydrogenase*) : Pf pour *Plasmodium falciparum*, Pv pour *Plasmodium vivax*, Pan-LDH est commune aux quatre (cinq ?) espèces plasmodiales. Les pLDH sont sécrétées par tous les stades érythrocytaires du parasite et ne persistent pas dans le sang du malade après disparition du parasite.

(Professeur Pierre Aubry 2014)

Le test est composé d'une membrane avec différentes zones test :

- les premières contiennent des anticorps monoclonaux anti-HRP 2, anti-Pv, anti-Pf et anti-Pan. Ces anticorps sont des IgM
- la dernière zone contient des anticorps anti-globuline de lapin. Cette zone correspond à la bande de contrôle.

Dans le test, il y a des composés qui vont migrer avec l'échantillon du malade après ajout de la solution tampon : il y a des anticorps anti-HRP 2, anti-Pv, anti-Pf et anti-Pan qui sont des

---

<sup>2</sup>On utilise des antigènes hétérologues, comme *Plasmodium cynomolgi bastianelli* proche de *P. vivax* ou des antigènes homologues, obtenus à partir de sang de malades fortement parasités (en pays d'endémie). (Baradel, Communications personnelles 2015)

IgG et de l'or colloïdal qui va permettre la réaction colorée. Ces deux « composés » vont réagir entre eux et former un complexe qui va migrer le long de la membrane lorsqu'on aura déposé un échantillon de sang. Il y a aussi de la globuline de lapin qui va aussi complexer avec l'or colloïdal et migrer sur la membrane.

(CORE DIAGNOSTIC Ltd 2009)

Lorsque le sang du malade est contaminé, les complexes migrants or colloïdal-anticorps monoclonaux vont s'associer avec les antigènes plasmodiaux présents (HRP 2 et/ou pLDH). Cet ensemble sera arrêté au niveau des premières zones de tests avec les « immunoglobuline M anti-plasmodiales ». Cela va provoquer la formation d'une ligne colorée, ce qui signifie que le résultat du test est positif. Lorsque le sang de la personne n'est pas contaminé, cette association n'a pas lieu et il n'y a pas de réaction colorée.

(CORE DIAGNOSTIC Ltd 2009) (Machouart 2010)

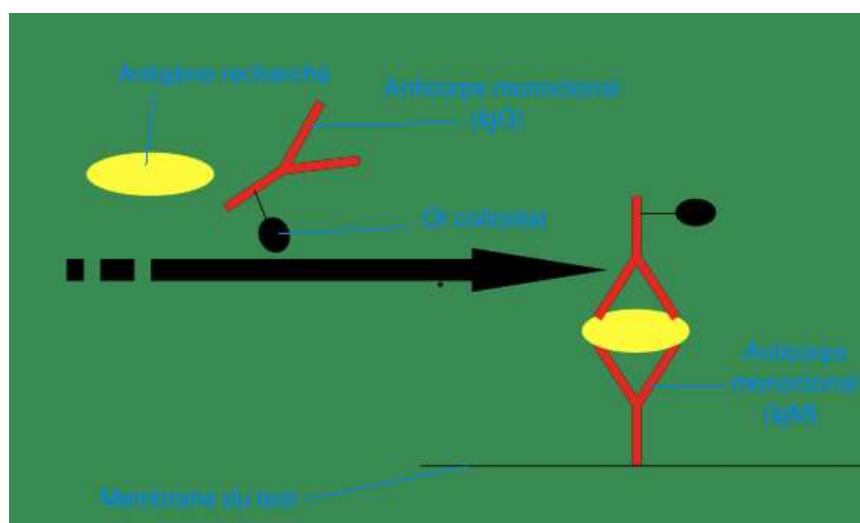


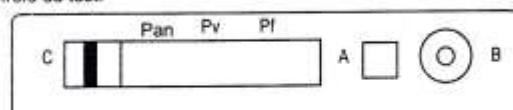
Figure 40. Principe des TDR

Source : Le paludisme ou malaria, cours de M. Machouart. (Machouart 2010)

Que le sang à tester soit contaminé ou non, il y aura toujours formation de complexes globuline de lapin et or colloïdal qui vont migrer le long de la membrane. Ces complexes seront immobilisés au niveau de la dernière zone de test qui contient des anticorps anti-globuline. Cela va provoquer la formation d'une ligne colorée sur la membrane. Cette ligne est la ligne de contrôle du test. Elle permet de s'assurer que les complexes ont bien migré et que le test a fonctionné. (Machouart 2010) (CORE DIAGNOSTIC Ltd 2009)

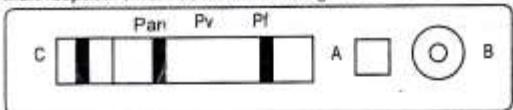
**Résultat négatif :**

Une seule ligne rose-violet apparaît dans la région (C) correspondant au contrôle du test.

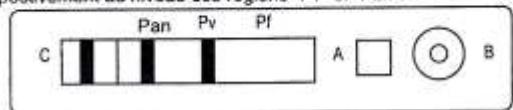


**Résultats positifs :**

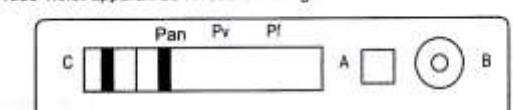
*P.falciparum* : En plus de la ligne de contrôle (C), une ligne rose-violet apparaît respectivement au niveau des régions "Pf" et "Pan".



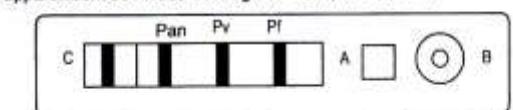
*P.vivax* : En plus de la ligne de contrôle (C), une ligne rose-violet apparaît respectivement au niveau des régions "Pv" et "Pan".



**Autres espèces** : En plus de la ligne de contrôle (C), une seconde ligne rose-violet apparaît au niveau de la région "Pan".



**Infection mixte** : En plus de la ligne de contrôle (C), des lignes rose-violet apparaissent au niveau des régions "Pan", "Pv" et "Pf".



**Résultat invalide** : Le test doit être considéré comme invalide si aucune ligne n'apparaît. Refaire le test avec une autre cassette.

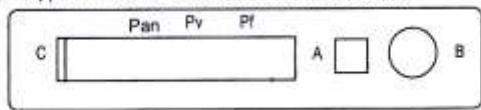


Figure 41. Interprétation du TDR Core Malaria Pan/Pv/Pf

Source : (CORE DIAGNOSTIC Ltd 2009)



Figure 42. TDR Now ICT Malaria Pf/Pv

Source : (Laboratoires Fumouze, Division diagnostics 2001)

Le sang du malade utilisé pour ce test est soit du sang total frais associé à un anticoagulant dans un tube (il faudra agiter doucement le tube avant de prélever la quantité nécessaire pour le tube) ou bien du sang frais prélevé directement sur la personne en la piquant à l'extrémité du doigt. (Loutan L. 2005)

Le tableau ci-dessous récapitule les différents TDR présents sur le marché français, ainsi que leurs caractéristiques.

**Tableau X. Résumé des caractéristiques des différents TDR existants**

	Palutop®	Kat-Quick Malariae®	ICT Malariae®	OptiMAL Pf®1	Now ICT Malariae®	OptiMAL Pf®2	Toda Malariae diag4+®	Palutop+4®	Core malariae®
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	HRP2	HRP2	Pf-LDH	HRP2 et Pan-LDH	Pf-LDH et Pan-LDH	HRP2 et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH
Espèce(s) détectée(s)	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i> + autres espèces	<i>P. falciparum</i> + autres espèces*	<i>P. falciparum</i> + autres espèces*	<i>P. falciparum</i> + autres espèces*	<i>P. falciparum</i> + autres espèces**	<i>P. falciparum</i> + autres espèces**

Source : (Professeur Pierre Aubry 2014)

\* le test ne différencie pas les espèces *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* entre elles

\*\* le test différencie *P. vivax*

Ce sont des tests rapides (réponse en environ 10 minutes), sensibles et spécifiques, très faciles d'utilisation et sont conditionnés dans des emballages unitaires. Il est à noter qu'ils peuvent présenter des faux positifs en présence de facteurs rhumatoïdes et des faux négatifs en cas de très forte ou très faible parasitémie. C'est pourquoi, il est indispensable de compléter ces tests avec une analyse microscopique (goutte épaisse ou frottis mince). (Professeur Pierre Aubry 2014)

Les antigènes plasmodiaux restent dans la circulation sanguine plusieurs jours après la disparition des parasites. Ces tests ne conviennent donc pas pour le suivi thérapeutique d'un patient. (Baradel, Communications personnelles 2015)

## CAS DE *PLASMODIUM KNOWLESI*

Actuellement, aucun de ces Tests de Diagnostic Rapide n'est fait pour identifier spécifiquement *Plasmodium knowlesi*. Il a été observé, dans plusieurs cas, que les anticorps anti-HRP 2 présents dans ces tests reconnaissent aléatoirement la présence de *P. knowlesi*. Quant aux anticorps anti-LDH (protéine présente dans les quatre autres espèces plasmodiales), il semblent être plus fiables dans son identification : la LDH pourrait être un antigène présent chez *P. knowlesi*? (Professeur Pierre Aubry 2014) (Berry A. 2011)

Il n'est, pour l'instant, pas recommandé d'utiliser les TDR pour identifier cette espèce de paludisme. Il est préférable de se fier uniquement aux observations sur frottis mince ou sur goutte épaisse. Il est à noter que l'identification de *Plasmodium knowlesi* n'est pas non plus très aisée avec les deux méthodes de diagnostic. En effet, il possède de nombreuses ressemblances morphologiques avec *P. falciparum* et *P. vivax*. (Berry A. 2011)

### 3.2.3. RÉACTION D'HÉMAGGLUTINATION DIRECTE

On utilise des globules rouges O- sensibilisés par un extrait concentré de *Plasmodium* que l'on met en présence du sérum du malade. Les hématies parasitées vont agglutiner en présence d'anticorps antimalariques. (Baradel, Communications personnelles 2015)

### 3.2.4. TEST ELISA

On dépose sur les parois d'un tube en polystyrène de petites quantités d'antigène plasmodial, on ajoute le sérum à tester. On lave la préparation, ce qui permet d'éliminer l'immunoglobuline qui n'a pas complexé avec l'antigène.

On ajoute, ensuite, un anticorps antiglobuline humaine marquée avec de la peroxydase. On lave de nouveau pour éliminer l'excès d'antiglobuline.

On estime le nombre de complexes formés, et donc la quantité d'anticorps présents dans le sérum du malade, en dosant la quantité de peroxydase fixée sur les tubes en la faisant réagir avec de l'O-dianisidine (donneur d'hydrogène). Le dosage des anticorps antimalariques se fait par spectrophotométrie. (Baradel, Communications personnelles 2015)

### 3.2.5. LA TECHNIQUE DE PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION)

Dans cette technique, on amplifie les séquences reconnues des *Plasmodium*, ce qui les rend facilement repérables.

On peut utiliser différentes techniques de PRC dans l'identification des *Plasmodium* (PCR classique, nested-PCR, PCR en temps réel...).

Les gènes cibles d'amplification peuvent être :

- le gène de la grande sous-unité de l'ARN ribosomal qui est conservé chez toutes les espèces plasmodiales,
- le gène répété codant pour la petite sous-unité 18S de l'ARN ribosomal,
- le gène du circumsporozoïte.

(Professeur Pierre Aubry 2014)

Cette technique est beaucoup plus sensible que les méthodes de diagnostic décrites précédemment, on a un gain de sensibilité de 6%. De plus, elle est plus performante pour mettre en évidence l'association de plusieurs espèces. ((ANOFEL) 2014)

Elle peut être un aide au diagnostic mais n'est actuellement pas utilisée en diagnostic de routine, car elle est très onéreuse et le temps de réalisation est très long. Par exemple, elle pourra être utilisée lorsque les tests de références sont négatifs, alors que la situation clinique est évocatrice d'un paludisme ou pour un diagnostic de faible parasitémie (patients sous chimio prophylaxie mal adaptée ou immunisés vivant en zone endémique). (Akila 2012)

Actuellement, des études sont réalisées pour pouvoir utiliser la PCR quantitative comme outil d'évaluation de la gravité du paludisme et de l'efficacité de traitement.

N.B. : les techniques de PCR actuelles ne sont pas faites pour identifier *Plasmodium knowlesi* parmi les autres *Plasmodium*. Le parasite est détecté uniquement lors de tests diagnostic qui lui sont propres. En effet, si on effectue les tests de PCR utilisés pour identifier les quatre autres espèces, il est possible qu'il y ait des faux négatifs ou encore un résultat positif à *Plasmodium vivax*, avec lequel il a des séquences génétiques en commun. (Anu Kantele 2011)

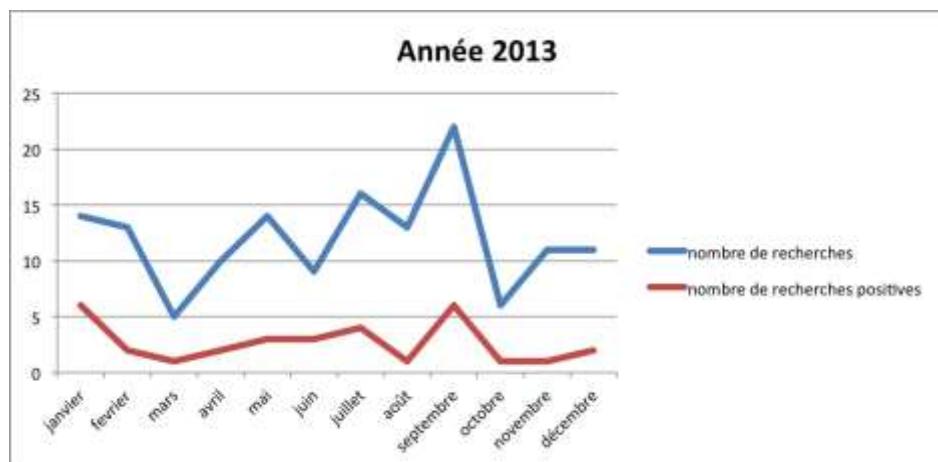
### 3.3. RÉSULTATS DES RECHERCHES DE PALUDISME RÉALISÉES AU CHU DE BRABOIS DE 2013 À MARS 2015

Dans ce chapitre, nous allons exposer les résultats de recherche d'impaludations effectuées au CHU de Brabois dans le service de parasitologie-mycologie.

#### ANNÉE 2013

**Tableau XI. Résultats de recherche d'impaludation de l'année 2013**

Mois	nombre de demandes	recherche positive	TDR réalisé	P. falciparum	P. vivax	P. malariae	P. ovale	P. knowlesi
Janvier	14	6	3	3	0	0	3	0
Février	13	2	1	2	0	0	0	0
Mars	5	1	0	1	0	0	0	0
Avril	10	2	1	2	0	0	0	0
Mai	14	3	1	2	0	0	1	0
Juin	9	3	2	2	0	0	1	0
Juillet	16	4	4	4	0	0	0	0
Août	13	1	1	1	0	0	0	0
Septembre	22	6	2	5	0	0	1	0
Octobre	6	1	1	1	0	0	0	0
Novembre	11	1	1	1	0	0	0	0
Décembre	11	2	0	2	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>32</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>



**Figure 43. Nombre de recherches en fonction de la période de l'année.**

Nous pouvons observer une augmentation de demandes de diagnostic de paludisme en septembre, ce qui pourrait correspondre au retour de voyageurs de zone endémique.



Figure 44. Proportion des espèces de Plasmodium incriminées dans les paludismes en 2013.

Parmi ces demandes de diagnostic, il ressort que 22, 23% des personnes testées sont infectées, dans 81% des cas par *Plasmodium falciparum*. En effet, cette espèce est la plus retrouvée dans le paludisme d'importation, sa prise en charge doit être immédiate, car une infection à *P. falciparum* peut rapidement être fatale (neuropaludisme). L'unique autre espèce retrouvée pendant l'année 2013 est *Plasmodium ovale*; cette espèce est, en général, responsable de formes bénignes de paludisme, mais il est possible que le parasite entre en reviviscence quelques mois voire quelques années après la primo-infection. C'est pourquoi, il est nécessaire de traiter le patient et faire un suivi régulier de son état. Il faut prendre en considération que l'un des patients impaludés en janvier était polyparasité par *P. falciparum* et *P. ovale*.

Les techniques utilisées sont le frottis mince et la goutte épaisse, ce qui a permis d'établir un diagnostic éclairé. Les tests de diagnostic rapide ont été utilisés, en complément, dans 11,8% des cas et dans 53% des cas où le diagnostic de paludisme a été révélé positif. Cela a pu permettre une orientation ou une « confirmation » du diagnostic.

## ANNÉE 2014

Tableau XII. Résultats de recherche d'impaludation de l'année 2014.

Mois	nombre de	recherche	TDR					P.	
	demandes	positive	réalisé	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>ovale</i>	<i>P. knowlesi</i>	
Janvier	10	2	2	1	0	1	0	0	0
Février	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Mars	12	3	0	3	0	0	0	0	0
Avril	4	2	0	0	0	2	0	0	0
Mai	13	0	0	0	0	0	0	0	0
Juin	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Juillet	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Août	12	0	0	0	0	0	0	0	0
Septembre	13	7	2	5	1	0	1	0	0
Octobre	5	2	2	2	0	0	0	0	0
Novembre	16	3	0	3	0	0	0	0	0
Décembre	16	2	0	1	0	1	0	0	0
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

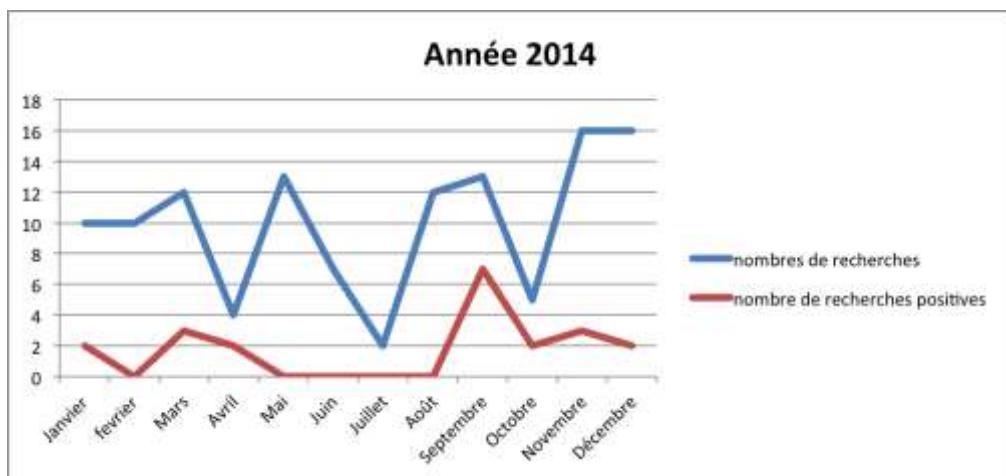


Figure 45. Nombre de recherches en fonction de la période de l'année

D'après le graphique ci-dessus, on peut observer qu'il y a eu plus de demandes de recherche en novembre et en décembre, le nombre de demandes étant très variable d'un mois à un autre. On observe aussi, qu'il y a eu très peu de cas de paludisme durant cette année, sauf un pic en septembre (7 cas d'impaludation).



Figure 46. Proportion des espèces de Plasmodium incriminées dans les paludismes en 2014.

On peut voir que moins de tests ont été effectués que durant l'année 2013 (120 versus 144). 17,5% des diagnostics se sont révélés positifs à une impaludation (entre mai et août, aucune infection par Plasmodium), ce qui est légèrement inférieur à l'année passée. Par contre, comme en 2013, la majorité des atteintes est provoquée par *Plasmodium falciparum* (71,4% des malades) ; 19% sont dues à *Plasmodium malariae*, qui n'était pas impliqué dans les paludismes diagnostiqués en 2013. On observe aussi des infections à *Plasmodium vivax* et *ovale*.

Une personne a été coinfectée par *P. falciparum* et *P. ovale* et une autre a été polyinfectée par *P. falciparum* et *P. malariae*.

Il est à noter qu'un patient a été admis en service de parasitologie en accès palustre grave à *P. falciparum* et il a été traité par artésunate en voie intraveineuse.

Il a été réalisé 6 tests de diagnostic rapide au cours de cette année, c'est à dire dans 5% des cas et dans 28,6% des tests positifs. On peut penser que, comme lors de l'année 2013, les TDR ont été utilisés pour orienter ou confirmer les résultats positifs.

## ANNÉE 2015

Tableau XIII. Résultats de recherche d'impaludation du début de l'année 2015.

Mois	Nombre de recherches	Recherche positive	TDR réalisé	TDR				
				<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. knowlesi</i>
Janvier	9	2	2	1	1	0	1	0
Février	6	1	0	1	1	0	0	0
Mars	7	2	5	2	1	0	0	0
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

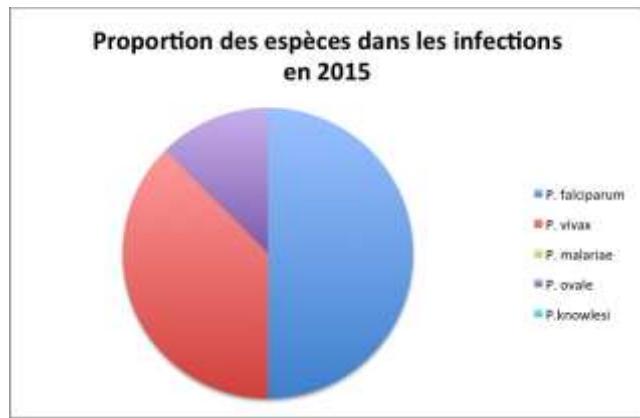


Figure 47. Proportion des espèces de Plasmodium incriminées dans les paludismes en 2015.

On peut observer qu'il y a 22,73% de cas de paludisme dans l'ensemble des tests de diagnostic réalisés. Il y a trois patients qui sont coinfectés par *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, qui sont deux parasites qui peuvent mettre rapidement le pronostic vital du malade en jeu. Deux de ces personnes ont voyagé au Burkina Faso.

Un seul patient a été parasité par *Plasmodium ovale* et un individu a contracté un paludisme à *Plasmodium falciparum*.

Au mois de mars, il a été fait une recherche PCR, car l'observation de la goutte épaisse et du frottis n'ont pas permis d'identifier véridiquement l'espèce incriminée.

Les tests de diagnostic rapide ont été utilisés dans 31,8% des diagnostics. On observe qu'il y a eu recours aux TDR que le diagnostic soit rendu positif ou négatif. On peut penser qu'ils ont orienté les recherches de diagnostic.

## COMPARAISONS EN FONCTION DES ANNÉES

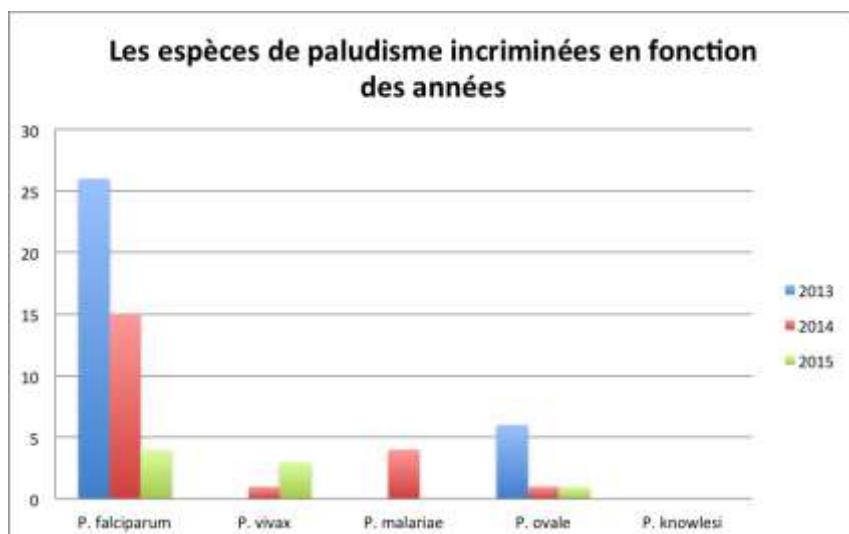


Figure 48. Les espèces de Plasmodium incriminées dans les cas de paludisme diagnostiqués

D'après ce graphique, on peut observer que *Plasmodium falciparum* est responsable de la majorité des cas de paludisme diagnostiqués par le service de parasitologie du CHU de Brabois. Plusieurs personnes ont été infectées par *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. La contamination par *Plasmodium vivax* reste plus rare. Par contre, entre 2013 et mars 2015, il n'a été signalé aucun cas de paludisme à *Plasmodium knowlesi*.

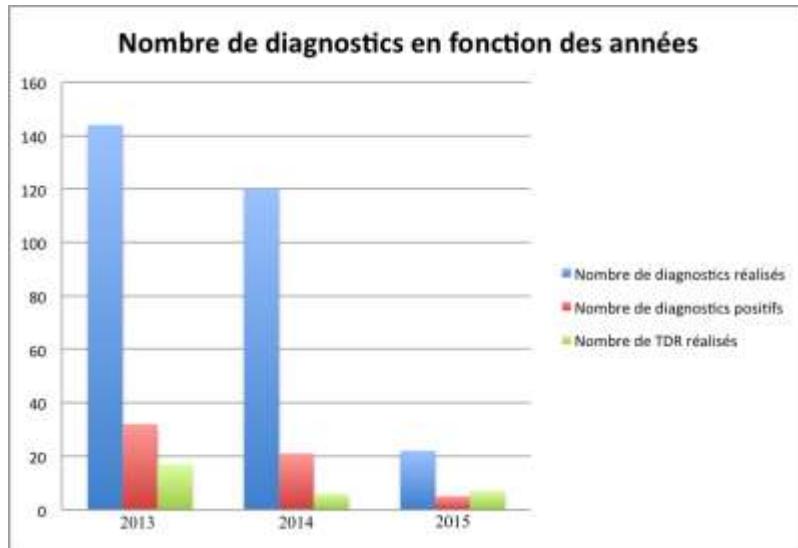


Figure 49. Nombre de diagnostics réalisés, nombre de diagnostics positifs et nombre de TDR réalisés en fonction des années.

On observe que quelque soit l'année, le nombre de diagnostics positifs est bien moindre que le nombre de diagnostics réalisés. Les tests de diagnostic rapide semblent être effectués après des diagnostics positifs pour confirmer les diagnostics faits avec les méthodes d'analyse « traditionnelles », sauf en 2015, où ils ont été utilisés dans certains cas lorsque le diagnostic a été rendu négatif.

Quatrième partie

Prophylaxie antipaludéenne  
et  
conseils à l'officine

## 4. PROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE ET CONSEILS À L'OFFICINE

### 4.1. PATIENT QUI PART EN VOYAGE EN ZONE ENDÉMIQUE

Lorsqu'une personne part en zone endémique, il faut bien lui signifier que pour avoir une prévention efficace contre le paludisme, il est nécessaire d'associer une protection contre le parasite (chimioprophylaxie médicamenteuse) et contre le vecteur (lutter contre les piqûres de moustiques). Il est aussi indispensable de prévenir le voyageur qu'il peut contracter un accès palustre après son retour, surtout pendant les deux premiers mois ; cela étant dû au temps d'incubation du parasite. (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

#### 4.1.1. LUTTE CONTRE LES PIQÛRES D'ANOPHÈLE

Il est nécessaire de se protéger contre les moustiques tout au long de la journée en zone d'endémie paludéenne. En effet, l'anophèle n'est pas le seul vecteur de pathologie dans ces régions. Par exemple, la glossine, aussi appelée mouche tsé-tsé peut contaminer l'être humain par un trypanosome qui est responsable de « la maladie du sommeil ».

L'anophèle est un moustique nocturne, c'est à dire que la femelle va faire son repas sanguin à partir de la tombée de la nuit, jusqu'au lever du jour. C'est lors de ces moments qu'il faut redoubler de prudence. Certains moustiques, comme *Anopheles darlingi* (région amazonienne), piquent entre 20 et 22 heures. (Professeur Pierre Aubry 2014)

Voici un tableau qui décrit les probabilités de transmission du paludisme en fonction du nombre de piqûres dans une zone endémique.

Tableau XIV. Probabilité d'être atteint de paludisme en fonction du nombre de piqûres d'anophèles par nuit.

Nombre de piqûres d'anophèles	Risque d'impaludation	
	1 semaine	1 mois
Une piqûre/nuit	7%	26%
Dix piqûres/nuit	50%	95%

Source : (Société de Médecine du Voyage s.d.)

On observe que le risque d'être impaludé est bien moindre si on se protège contre la piqûre de l'anophèle.

Lorsque le voyageur est à l'extérieur des habitations, il faut qu'il porte des vêtements longs et de couleur claire, si possible imprégnés d'insecticides pour limiter les zones de piqûre. Il est impératif de mettre des répulsifs sur les parties découvertes et, il est possible d'utiliser des tortillons fumigènes dans les endroits où les personnes se trouvent. (Institut de Veille Sanitaire 2014) ((ANOFEL) 2014)

À l'intérieur des habitations, il est conseillé d'installer des moustiquaires au niveau des endroits où le vecteur peut entrer, c'est à dire aux portes et aux fenêtres. De plus, il est plus prudent de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides où à défaut une moustiquaire de lit qui va assurer une protection mécanique contre la piqûre de l'anophèle. Si l'habitation est équipée d'une climatisation, il est possible d'associer un insecticide au système de climatisation. De plus, la climatisation va ralentir le vol de l'insecte. (Institut de Veille Sanitaire 2014)

#### 4.1.1.1. LES RÉPULSIFS CUTANÉS

##### 4.1.1.1.1. DÉFINITION

Synonymes : Repellent, insectifuge.

Source : ((SFP) 2010)

Entomologique : « un répulsif est une substance qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait. »

Ils sont classés parmi les biocides à côté des insecticides, herbicides et fongicides, qui représentent les principales familles de pesticides à usage non agricole.

Dans le cadre de la PPAV (protection personnelle antivectorielle), sa définition est la suivante : « substance naturelle ou de synthèse qui présente une propriété répulsive vis-à-vis des arthropodes hématophages. Repoussant le vecteur potentiel, elle limite le contact homme-vecteur ».

Ces répulsifs ne tuent pas l'arthropode, mais modifie sa perception olfactive vis-à-vis de l'hôte.

Les dix caractéristiques idéales d'un répulsif sont : ((SFP) 2010)

- efficacité prolongée sur un large spectre d'arthropodes,
- absence d'effets irritants sur la peau
- absence d'absorption cutanée et de toxicité,
- absence d'altération des fibres textiles lors de l'application sur les vêtements,
- absence de résidus gras sur la peau,

- résistance éprouvée au lavage et au frottement,
- absence d'effets sur les plastiques usuels,
- stabilité chimique,
- un coût raisonnable pour un usage large,
- absence d'odeur ou odeur désagréable.

L'OMS recommande l'usage de répulsifs en complément des autres moyens disponibles pour la lutte antivectorielle (serpentins, moustiquaires imprégnées...).

#### 4.1.1.1.2. LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES EXISTANT SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

##### LE DEET (N, N Diéthyl-3-méthylbenzamide)

C'est la molécule répulsive de référence. Sa mise sur le marché date des années 1950. Il a une durée d'action de 4 heures à forte concentration (entre 30 et 50%). En général, il est utilisé à une concentration de 30% chez l'enfant et de 50% chez l'adulte. (SMV s.d.) (C. M. 2014).

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont une irritation cutanée ou oculaire. Il a été rapporté de rares cas d'encéphalopathies chez les enfants de 1 à 8 ans par passage percutané du produit, utilisé à des concentrations très élevées (75-100%) (Société de Médecine du Voyage s.d.). Les effets secondaires graves du DEET sont liés à un mésusage de la molécule.

D'après certaines études, le DEET n'est pas tératogène, ni embryotoxique. Mais, on applique un principe de précaution vis-à-vis de cette molécule (il est utilisable à partir de 3 ans) : le DEET peut être utilisé chez ces types de population, mais à des concentrations minimales efficaces et il ne faut pas dépasser le nombre d'applications journalières recommandées (voir tableau XV).

Il est à noter que ce produit a une odeur désagréable, et une consistance huileuse qui colle à la peau et aux vêtements. Le DEET est une molécule corrosive : il peut altérer les matières plastiques. (Le moniteur des Pharmacies 2006)

##### LE KBR 3023 (1-pipéridine carboxylic acid, 2(2-hydroxyethyl)-méthylpropylester)

Synonymes : picaridine, icaridine, bayrepel

Cette molécule répulsive a été commercialisée dans les années 1990. Son efficacité est comparable à celle du DEET, dont il est dérivé.

Il a l'avantage, contrairement au DEET, d'être inodore et d'avoir une texture agréable. (Société de Médecine du Voyage s.d.) (Le moniteur des Pharmacies 2006)

L'usage de répulsifs à base de KBR3023 est contre indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'IR3535 (3-(N-acetyl-N-butyl)aminopropionic acid ethylester)

Cette molécule a été commercialisée dans les années 1970. Elle constitue une alternative au DEET ou au KBR3023, mais est un peu moins efficace. Elle est active entre 4 à 6 heures à une concentration de 20 à 25 %. Elle présente l'avantage d'être moins irritante. (C. M. 2014) Elle ne peut être utilisée à ce dosage chez l'enfant qu'à partir de 3 ans. Il existe des répulsifs moins concentrés en IR3535 (10 à 15%) qui peuvent être appliqués dès 6 mois. (Le moniteur des Pharmacies 2006)

#### LE CITRIDIOL

Cette molécule répulsive synthétisée à partir d'huiles essentielles (*eucalyptus Corymbia citriodora*) est utilisée comme répulsif cutané. Elle aurait une efficacité similaire à celle du DEET durant 6 à 8 heures. (SMV s.d.)

Le citridiol peut être utilisé chez la femme enceinte et chez le nourrisson à partir de 3 mois aux doses minimales efficaces. (Le moniteur des Pharmacies 2006)

#### LA PERMÉTHRINE

Pyréthrine synthétique, dérivée du chrysanthème, *Chrysanthemum* ou *Tanacetum cinerariifolium*. C'est un répulsif qui est synthétisé à partir d'huiles essentielles. Il est uniquement réservé à l'imprégnation des vêtements et des moustiquaires. Il a des propriétés répulsives et insecticides. (Le moniteur des Pharmacies 2006)

Le tableau ci-dessous décrit les différentes spécialités présentes en France, ainsi que leur composition en substance active et leur concentration.

**Tableau XV. Les différents produits biocides répulsifs présents sur le marché français et leurs concentrations en substance active**

Substance active	Concentration (%)	Nom commercial
DEET	20	Ultrathon® lotion (spray)
	25	Insect écran® famille (spray)
	30	Moustidose® lotion répulsive zones infestées (lotion) Moustifluid® zones à hauts risques (spray) Prébutix® lotion répulsive zone tropicale (lotion)
	34	Ultrathon® crème (crème)
	50	Insect écran® zones infestées adultes (spray)
IR3535	20	Biovectrol® famille (lotion) Moustifluid® zones tempérées (spray) Moustifluid® jeunes enfants (lotion) Moustikologne® haute tolérance (lotion) Picsol® antimoustiques (spray) Les botaniques insectes® (spray) Vendome® adultes (spray) Apaisyl® répulsif moustique (spray)
	25	Cinq sur Cinq® tropic enfants (lotion) Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray/roll-on) Moustifluid® zones tropicales et à risque (spray)
	30	Bouclier insect® (spray)
	35	Cinq sur Cinq® tropic (lotion)
	20	Centaura® (spray) Insecte cran® peau enfants (spray) Moskito guard® (spray) Répuls Total® (émulsion) Apaisyl® répulsif moustique haute protection (spray)
KBR3032	25	Insect écran® spécial tropiques (spray) Multidose® lait répulsif famille (lait) Moustikologne® protection extrême (lotion)
	19 à 20	Mousticare® peau spray famille, lingettes répulsives (spray et lingettes) Puressentiel® spray antipique (spray)
PMDRBO	25	Mousticare® zones infestées (spray) Biovectrol® naturel (spray) Mosi-guard® (spray et stick)

Source : Médecine des voyages. Guide d'information et de conseils pratiques (SMV s.d.)

#### 4.1.1.1.3. LES BONNES PRATIQUES D'UTILISATION DES RÉPULSIFS

Il faut utiliser avec précaution les répulsifs, car ce sont des molécules qui peuvent se révéler irritantes. Il convient de : ((SFP) 2010) (Institut de Veille Sanitaire 2014)

- adapter le rythme d'application à l'activité des personnes et en fonction de la zone d'endémie dans laquelle elle se trouve,
- appliquer sur la peau saine qui est découverte. Il est inutile de l'appliquer sous les vêtements. Il ne faut pas en mettre sur une peau lésée, abrasée, aux endroits où la peau est très fine,
- ne pas pulvériser directement de répulsif au niveau du visage, car il y a un risque irritant oculaire. Il est nécessaire de l'appliquer avec la main sur le visage, tout en respectant les zones péri-muqueuses et oculaires,
- ne pas utiliser de répulsif cutané en cas d'antécédents d'allergies,
- rincer avant d'aller dormir pour éviter une irritation cutanée par macération dans les plis,
- ne pas appliquer en même temps qu'une protection antisolaire. Le répulsif ne devra être mis que 20 minutes après la protection antisolaire,
- il faut renouveler l'application du répulsif après une baignade,
- ne pas utiliser plusieurs répulsifs en même temps.

Il convient de se laver les mains après leur application, car ce sont des produits irritants.

Il n'est pas conseillé de faire plus de trois applications par jour.

L'utilisation de répulsifs n'est pas indiquée chez le nourrisson de moins de 6 mois. Il est cependant conseillé d'utiliser des moustiquaires berceau ou des pousettes imprégnées.

L'irritation de la peau est l'effet secondaire le plus fréquent suite à l'utilisation d'un antimoustique, mais il disparaît généralement en quelques heures après l'arrêt de l'application. Les effets secondaires graves sont très rares et principalement liés à un mauvais usage du répulsif. Par exemple, surdosage de l'antimoustique, application autour de la bouche, ingestion accidentelle par un enfant.

Aucun répulsif n'a été étudié lors d'un usage de plus de trois mois.

Le tableau ci-dessous résume les concentrations de répulsifs adaptées en fonction de l'âge du voyageur.

**Tableau XVI. Composition des répulsifs corporels en fonction de l'âge et l'état de la personne**

Catégorie d'âge et de population	Nombre maximum d'applications par jour	Substance active	Concentration
< 6 mois – âge de la marche	1	DEET	20, 25 et 30 %
	1	PMDRBO	19-20 et 25 %
	1	IR3535	20 %
Age de la marche – 24 mois	2	DEET	20, 25 et 30 %
	2	PMDRBO	19-20 et 25 %
	2	IR3535	20 %
24 mois – 12 ans	2	DEET	20, 25 et 30 %
	2	KBR3032	20 et 25%
	2	PMDRBO	19-20 et 25 %
	2	IR3535	20, 25 et 30 %
> 12 ans	3	DEET	20, 25, 30, 34 et 50 %
	3	KBR3032	20 et 25%
	3	PMDRBO	19-20 et 25 %
	3	IR3535	20, 25, 30 et 35%
Femme enceinte	3	DEET	20, 25 et 30 %
	3	KBR3032	20%
	3	IR3535	20%

Source : recommandations des bonnes pratiques cliniques sur la « protection personnelle antivectorielle », publiées par la Société de Médecine des voyages et la Société française de parasitologie en 2010. (SMV s.d.)

D'après les recommandations de Bonne Pratiques de la Protection personnelle antivectorielle ((SFP) 2010), les concentrations efficaces des substances suivantes sont :

- DEET : 30-50%
- IR3535 : 20-35%
- KBR3032 : 20-30%
- Citriodiol : 20-30%

Cela signifie que la substance active assure une protection efficace pendant au moins 4 heures en condition de terrain à ces concentrations.

De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser les huiles essentielles dans la lutte contre l'anophèle. En effet, leur efficacité est, en général, inférieure à 20 minutes et il y a un fort risque de réaction allergique et de photosensibilisation.

#### 4.1.1.2. LES MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES

Elles consistent en une protection mécanique qui va limiter le contact entre l'homme et le vecteur. Pour cela, il est nécessaire qu'elle soit intacte et bien posée. De plus, elles sont imprégnées avec de la pyréthrinoïde de synthèse (perméthrine). Cela va permettre de diminuer l'incidence du paludisme.

Mode d'action : ((SFP) 2010)

- effet dissuasif : les moustiques rentrent moins dans les habitations,
- effet excito-répulsif : les moustiques sortent plus rapidement des habitations,
- effet inhibiteur du gorgement : il perturbe le comportement du moustique par l'action de la pyréthrinoïde,
- effet létal par l'effet rapide dit de knock down (KD). Les pyréthrines modifient la perméabilité de la gaine nerveuse aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ , ce qui immobilise immédiatement le moustique.

Il est à noter que de plus en plus de moustiques ont développé une résistance à l'égard des pyréthrinoïdes et de leur effet létal.

Il existe plusieurs types de moustiquaires imprégnées :

- moustiquaires imprégnées de manière industrielle, de type longue durée. C'est ce type de moustiquaire à privilégier. Il faut être prudent à l'ouverture du produit : il est préférable de le faire dans un endroit aéré, sinon, il y a un risque d'irritation pulmonaire et oculaire. Il existe des moustiquaires ayant une efficacité de 5 ans : Olyset<sup>®</sup> et Permanet<sup>®</sup>,
- moustiquaire imprégnée de façon conventionnelle. Elle n'aura pas une longue durée d'action (en général 6 mois ou 10 lavages),
- moustiquaire imprégnée par l'utilisateur lui-même. Il existe des kits de réimprégnation dans le commerce.

Le tableau ci-dessous répertorie les différentes moustiquaires pré-imprégnées disponibles sur le marché français en 2014.

**Tableau XVII. Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide disponibles sur le marché français en 2014**

Substance active	Nom commercial
Perméthrine	Moskitul <sup>®</sup>
	Moustiquaire Hamaca <sup>®</sup>
	Moustiquaire Bangla <sup>®</sup> imprégnée

Source : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 16-17, 3 juin 2014 (m. d. santé s.d.)

Il est recommandé ((SFP) 2010) d'utiliser systématiquement des moustiquaires de lit imprégnées pour se prémunir contre le paludisme. Ces moustiquaires de lit (ou de berceau) sont d'autant plus importantes chez l'enfant avant l'âge de la marche, car on ne peut pas leur appliquer de répulsifs à forte concentration en substance active.

#### 4.1.1.3. LES VÊTEMENTS ET LES TISSUS IMPRÉGNÉS

Il faut savoir que 40% des piqûres d'insectes se font à travers les vêtements. (Le moniteur des Pharmacies 2006) C'est pourquoi on conseille aux voyageurs des zones endémiques de porter des vêtements épais, couvrants et imprégnés par de la perméthrine pour éviter de se faire piquer par l'anophèle. Il est recommandé de se munir de vêtements préimprégnés à la fabrication, pour lesquels les fabricants indiquent les insectes ciblés et la durée de l'efficacité. En effet, la stabilité de l'efficacité est moins grande en cas d'imprégnation manuelle (résistance à la température, au lavage, aux UV...). On recommande d'ailleurs de limiter au maximum le lavage des tissus imprégnés pour préserver leur efficacité. En général, la durée de protection est de 2 mois et l'efficacité perdure après 2 à 10 lavages. (Le moniteur des Pharmacies 2006). Par principe de précaution, il est déconseillé d'utiliser des textiles imprégnés chez les enfants de moins de 3 ans.

Actuellement, il n'existe qu'une seule molécule sur le marché français : la perméthrine. (Le moniteur des Pharmacies 2006). Elle est employée à des concentrations allant de 3 à 8% dans les sprays pour les vêtements. Il y a encore peu de temps, on utilisait la deltaméthrine dans les kits de réimprégnation (par exemple, kit de réimprégnation Cinq sur Cinq®). Ce produit a été retiré du marché depuis le 01/04/14. En effet, la deltaméthrine est interdite de commercialisation depuis cette date. (m. d. santé s.d.) Il existait des produits à base de bifenthrine dont la commercialisation a été arrêtée. Cette molécule est interdite depuis le 01/05/13. (m. d. santé s.d.)

Aussi, il est préférable de loger dans des endroits qui sont équipés de rideaux imprégnés de pyréthrinoïdes, en plus des moustiquaires. Pour les personnes qui voyagent en conditions extrêmes, il faut qu'ils utilisent des bâches et/ou des tentes imprégnées de perméthrine. Ils peuvent aussi munir de draps et de pièces de tissu imprégnées de répulsifs contre les moustiques. Il est plus prudent d'avoir avec soi un kit de réimprégnation.

La persistance de l'efficacité d'un tissu imprégné dépend de nombreux facteurs : type de tissu, les traitements qu'il a subis, le type d'imprégnation, le type de lavage, l'exposition aux UV...

Six supports pouvant être imprégnés ont été retenus : ((SFP) 2010) :

- « bandes de papier ou de plastique » de la société Sumitomo Chemical Ltd (Osaka, Japon) imprégnées de métofluthrine (à l'étude),
- les bâches de polyéthylène, imprégnées, lors de leur fabrication, avec de la deltaméthrine,
- les tentes imprégnées d'insecticides (majoritairement avec des pyréthrinoïdes),
- les rideaux imprégnés avec des pyréthrinoïdes,
- les couvertures, draps ou pièces de tissus imprégnées de perméthrine,
- les vêtements imprégnés.

#### 4.1.1.4. AUTRES MOYENS DE PRÉVENTION PERSONNELLE ANTIVECTORIELLE

##### 4.1.1.4.1. LES SERPENTINS FUMIGÈNES

Ce sont des spirales de résine qui sont imprégnées de pyréthrinoïdes que l'on pose sur un pied métallique. (Société de Médecine du Voyage s.d.) Leur durée d'action est de 6 à 8 heures quand il n'y a pas de courant d'air et elle est très réduite lors de leur utilisation en extérieur.

Lors de leur combustion, ils libèrent de nombreuses substances qui restent en suspension. L'exposition prolongée à ces substances peut être impliquée dans certains cancers du poumon. De plus, il y a de forts risques d'effets indésirables (au niveau respiratoire essentiellement) surtout en cas d'exposition chronique.

En dehors du contexte endémique, il est préférable d'utiliser d'autres méthodes de lutte contre l'anophèle, surtout chez l'enfant, la personne âgée et la femme enceinte, et personnes souffrant de troubles respiratoires. Si le voyageur a recours aux serpentins fumigènes, il faut toujours l'utiliser pour une courte durée et en extérieur.

##### 4.1.1.4.2. LES INSECTICIDES D'AMBIANCE

Il faut être très prudent quant à l'utilisation des insecticides d'ambiance. En France, ce sont en général des pyréthrinoïdes de synthèse ou des carbamates qui entrent dans leur composition. Mais, dans la majorité des cas, le voyageur l'achète sur place. Il n'y a pas de réglementation précise quant à leur composition et les indications qui doivent figurer sur leur notice d'utilisation. Ces produits peuvent même se révéler dangereux. Il est, donc, très

fortement déconseillé d'utiliser ces insecticides d'ambiance si leur composition précise et/ou leur indication précise ne sont pas indiquées. Il est possible d'utiliser :

- les aérosols pour une utilisation ponctuelle. Ils permettent une pulvérisation de pyréthrinoïdes dans les pièces closes. Leur efficacité est très temporaire, ils détruisent uniquement les anophèles présentes dans la pièce au moment de la pulvérisation,
- les insecticides à diffusion continue sous forme de plaquettes chauffantes (résine imprégnée de pyréthrinoïdes) ou sous forme de liquide pour l'environnement intérieur. Leur durée d'action est de 8 à 10 heures en pièce close. Ces appareils fonctionnent par branchement sur une prise électrique ; il faut prévoir un adaptateur de prise de courant dans certains pays.

#### 4.1.1.4.3. GÉNÉRATEURS D'ULTRASONS ET VITAMINOTHÉRAPIE, BRACELETS

Les générateurs d'ultrasons et la vitaminothérapie (vitamine B1 par voie orale) n'ont donné aucune preuve de leur efficacité vis à vis de la protection contre la piqûre d'anophèle. (Le moniteur des Pharmacies 2006, Le moniteur des Pharmacies 2006). Il n'est, donc, pas conseillé d'utiliser ces méthodes pour se prémunir contre l'impaludation en zone endémique.

De même, il n'a pas été démontré que les bracelets antimoustiques apportaient une protection suffisante contre les insectes, il est fortement recommandé de ne pas les utiliser dans ce cadre. (m. d. santé s.d.)

#### 4.1.1.5. RÉSUMÉ

Séjour court ou itinérant			Séjour long et fixe (résidant, expatriés)	
Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/climatisation (+) ET Utilisation d'insecticide diffusible d'intérieur (++)	OU Moustiquaire de fenêtres et de portes (++) ET Utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU Ventilation/climatisation (+) ET Utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)
Vêtements longs idéalement imprégnés (++)			Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (+++)	
Répulsifs cutanés en zone exposée (++)			Moustiquaire de fenêtres et de portes (++)	
Serpentins fumigènes à l'extérieur (+)			Vêtements imprégnés (++)	
			Répulsifs cutanés à l'extérieur (++)	
			Serpentins fumigènes à l'extérieur (+)	

++++ : essentiel      +++ : très important      ++ : important      + : complémentaire

Figure 50. Conduite à tenir pour la protection personnelle antivectorielle vis-à-vis du paludisme en zone endémique.

Source : recommandations des bonnes pratiques cliniques sur la « protection personnelle antivectorielle », publiées par la Société de Médecine des voyages et la Société française de parasitologie. ((SFP) 2010)

\* En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser une moustiquaire non imprégnée.

Genres de moustiques vecteurs potentiels	Anophèles et <i>Culex</i> Piquent souvent la nuit	<i>Aedes</i> Piquent souvent le jour
<b>Moyens</b>		
Maladies potentiellement transmises	Paludisme, Filariose, Arboviroses	Arboviroses (Dengue et Chikungunya) Filariose
Moustiquaire, imprégnée ou non, de berceau, de poussette... pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++	+++
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+	+
Climatisation	+	+
Ventilation	+	+
Serpentin fumigène (extérieur)	+	+

Figure 51. Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques, 2014

Source : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 16-17, 3 juin 2014 (m. d. santé s.d.)

Substance active	Nom commercial	Présentation	Indications
Perméthrine	Biovectrol® Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Cinq sur Cinq Tropic®, spray Vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran®, Vêtements spray	Vaporisateur	Vêtements
	Insect Ecran® concentré insecticide, Trempage tissus	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Lotion anti-moustiques, vêtements/tissus Manouka®	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Lotion insecticide anti-insectes, vêtements-tissus, Steripan®	Vaporisateur	Vêtements, tissus
	Moskito Guard® textiles	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Musti 6 semaines, Tracy®	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Mousticologne® spray tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Moustifluid®, lotion tissus & vêtements Zones Tropicales et à Risques	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Parazeet® Spécial Tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Repel Insect®, vaporisateur vêtements	Vaporisateur	Vêtements
	Repel Insect®, Spécial trempage vêtements et voilages	Solution à diluer	Vêtements, tissus, moustiquaires
	Skitostop® spray Anti-insectes pour tissus	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires
	W2000® Barrage aux insectes	Vaporisateur	Vêtements, tissus, moustiquaires

**Figure 52. Liste des produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus et moustiquaires en 2014**

Source : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 16-17, 3 juin 2014 (m. d. santé s.d.)

Cette liste a été établie d'après l'inventaire de déclaration des produits biocides du Ministère en charge de l'écologie.

#### 4.1.2. CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUDÉENNE

La chimioprophylaxie antipaludéenne n'est plus utilisée chez l'autochtone vivant en zone endémique sauf cas particuliers comme chez la femme enceinte. En effet, l'intérêt reste minime : l'habitant développe, au fur et à mesure des années, une prémunition contre le parasite et les médicaments, pour être efficaces, nécessitent une observance très rigoureuse et ne sont pas dénués d'effets indésirables.

Par contre, cette chimioprophylaxie est importante à mettre en place chez le voyageur qui séjourne en zone endémique pour un plus ou moins court terme et qui est non immunisé contre le paludisme. Elle est indispensable si la personne se rend dans des endroits où sévit *Plasmodium falciparum*.

Le choix de la prophylaxie doit être adapté à chaque voyageur. Il est fonction de plusieurs facteurs : (m. d. santé s.d.)

- la zone visitée : intensité de la transmission et niveau de résistance aux médicaments antipaludéens,
- de la saison à laquelle la personne voyage,

- du voyageur lui-même :
  - âge et poids, grossesse,
  - ses antécédents pathologiques,
  - ses traitements actuels (recherche de possibles interactions avec d'autres médicaments),
  - d'une précédente intolérance à un antipaludique,
  - des conditions, de la durée de son séjour,
  - de ses capacités financières,
  - de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise. Il est d'ailleurs conseillé au voyageur de prendre le médicament antipaludique au moment des repas (meilleure tolérance et meilleure observance).

En France, le Centre National de référence du paludisme a classé les zones impaludées en fonction des données épidémiologiques, ce qui permet d'adapter la prophylaxie du voyageur à la zone géographique dans laquelle il se rend.

**Tableau XVIII. Les groupes de résistance à la chloroquine**

Groupe de résistance	Pays concernés
Groupe 1	Amérique centrale, Haïti, République dominicaine
Groupe 2	Une grande partie de l'Inde, Sri Lanka
Groupe 3	Tous les pays d'Afrique sub-saharienne, Madagascar, les Comores, Mayotte, Mozambique, le bassin amazonien, Thaïlande, Laos, Cambodge, Myanmar, Vietnam

Source : Centre national de Référence du paludisme.

Les recommandations officielles sont publiées et actualisées très régulièrement dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, disponible sur le site de l'Invs, institut national de veille sanitaire (<http://invs.sante.fr>) ou sur le site du Ministère de la Santé (<http://www.sante.gouv.fr/recommandations-sanitaires-aux-voyageurs.html>).

Tableau XIX. Chimioprophylaxie antipaludéenne en fonction des zones endémiques.

	Adulte	Femme enceinte	Enfant
<b>Groupe 1</b>	Chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/jour pendant le séjour + 4 semaines après	Chloroquine 100 mg/jour pendant le séjour + 4 semaines après	Chloroquine 1,5 mg/kg/jour pendant le séjour + 4 semaines après
<b>Groupes 2</b>	Chloroquine 100 mg/jour + proguanil 200 mg/jour (Savarine®) pendant le séjour + 4 semaines après	Chloroquine 100 mg/jour + proguanil 200 mg/jour pendant le séjour + 4 semaines après	Chloroquine 1,5 mg/kg/jour + proguanil 3 mg/kg/jour pendant le séjour + 4 semaines après
<b>Groupe 2 et 3</b>	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone® : 1cp/jour) pendant le séjour + 1 semaine après	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone® : 1cp/jour) pendant le séjour + 1 semaine après	Malarone® enfant : Entre 5 et 7 kg : ½ cp/jour Entre 7 et 11 kg : ¾ cp/jour Entre 11 et 20 kg : 1 cp/jour Entre 21 et 30 kg : 2 cp/jour Entre 31 et 40 kg : 3 cp/jour pendant le séjour + 1 semaine après
<b>Groupe 3</b>	Méfloquine (Lariam®) 250 mg/ semaine 10 jours avant + pendant le séjour + 3 semaines après ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone® : 1 cp/jour) pendant le séjour + 1 semaine après ou doxycycline 100 mg/jour pendant le séjour + 4 semaines après	Méfloquine 250 mg/ semaine 10 jours avant + pendant le séjour + 3 semaines après ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone® : 1 cp/jour) pendant le séjour + 1 semaine après ou doxycycline déconseillé pendant la grossesse	>15 kg : méfloquine 5mg/kg/semaine 10 jours avant + pendant le séjour + 3 semaines après ou Malarone® enfant : Entre 5 et 7 kg : ½ cp/jour Entre 7 et 11 kg : ¾ cp/jour > 11 kg : 1 cp/jour ou > 8 ans : doxycycline 100 mg/jour < 40 kg : doxycycline 50 mg/jour pendant le séjour + 4 semaines après

Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2014 (m. d. santé s.d.)

N.B. : il est très fortement déconseillé de séjourner dans des pays appartenant à la zone endémique de groupe 3. Si le séjour est indispensable, il est impératif de suivre une chimioprophylaxie antipaludéenne adaptée.

La poursuite du traitement pendant une semaine après le retour de la zone endémique avec la Malarone® est la durée la plus courte de tous les médicaments prophylactiques. Elle s'explique par l'activité schizonticide des formes se développant dans le foie des *Plasmodium*. (Institut de Veille Sanitaire 2014)

La Primaquine® peut être utilisée en « prophylaxie tardive ». Elle sera prescrite chez le voyageur n'ayant pas pris de traitement prophylactique durant son séjour et qui est très fortement suspecté d'impaludation. (Professeur Pierre Aubry 2014) Elle lui sera donnée pendant 14 jours après son retour à la posologie de 30 mg/jour. Cette molécule est aussi utilisée pour éviter la reviviscence de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* en cure radicale (30 mg/jour pendant 14 jours).

Il faut savoir que la chimioprophylaxie antipaludéenne n'est pas efficace à 100%, mais elle réduit considérablement le risque d'impaludation. C'est pourquoi il est très important de suivre le traitement pendant le séjour en zone endémique et après le retour du voyage.

N.B. : dans le cas de séjours de courte durée, c'est à dire inférieurs à 7 jours (durée minimum d'incubation pour *Plasmodium falciparum*), la chimioprophylaxie contre le paludisme n'est pas indispensable. Par contre, les mesures de lutte contre l'anophèle sont à respecter scrupuleusement. (Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 4.1.3. CAS DES SÉJOURS PROLONGÉS (>3MOIS) ET DES EXPATRIÉS

Il est essentiel que les personnes, dans cette situation, se protègent contre le paludisme en luttant contre l'anophèle, c'est à dire aient une utilisation systématique de moustiquaires imprégnées, le port de vêtements longs et couvrants, ainsi que le recours aux sprays répulsifs, tout en respectant les doses maximales.

Quant à la chimioprophylaxie, elle dépend de la zone concernée : (Durand 2013)

- Asie, Amérique Latine : il y a beaucoup de zones urbaines. Le risque de transmission du paludisme est assez faible, donc la chimioprophylaxie n'est pas nécessaire,
- Afrique sub-saharienne. Le risque palustre est grand. Il est alors conseillé de suivre une prophylaxie au long cours pendant 6 mois. Puis, il faut reprendre un traitement lors des saisons des pluies (pics endémiques) et lors de déplacements en zone rurale.

Les recommandations vis à vis de la durée du traitement prophylactique au long court ont récemment été modifiées. Elle était de 3 mois auparavant : « *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 zones d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois. »* extrait du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°21/22/2010.

Il reste indispensable qu'il y ait une prise en charge rapide par un médecin référent si le voyageur présente une fièvre suspecte. (Professeur Pierre Aubry 2014)

#### 4.1.4. LE VOYAGEUR SEUL : TRAITEMENT DE RÉSERVE

= Traitement présomptif d'urgence

Lorsqu'une personne voyage seule en zone endémique et soupçonne très fortement une impaludation (grande fièvre survenant au moins 8 jours après l'arrivée en région impaludée), il est conseillé de prendre un traitement présomptif antipaludéen sans avis médical. Ce traitement s'impose lorsqu'il est impossible d'avoir une prise en charge médicale dans les 12 heures. (Durand 2013)

Le traitement est prescrit par un médecin lors d'une consultation pré-voyage, durant laquelle le professionnel de santé informe le patient sur le paludisme (les risques de voyager en zone de forte endémie, les symptômes pouvant évoquer une impaludation, la protection contre l'anophèle par l'utilisation de moustiquaire, de sprays répulsifs...)

Cette médication sera abandonnée lors de l'accès aux soins et que le paludisme est confirmé (on fait un TDR pour orienter le diagnostic, d'autres méthodes sont utilisées par la suite pour avoir plus de détails sur la pathologie). Ce traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour de zone endémique.

Le tableau ci-dessous résume les différentes molécules pouvant être utilisées pour le traitement présumptif d'urgence.

**Tableau XX. Les différentes molécules pouvant être utilisées pour le traitement présumptif d'urgence**

Molécule	Posologie
Atovaquone + Proguanil (Malarone®)	4 comprimés en une prise par jour, pendant 3 jours
Arthémether-luméfantrine (Riamet®)	4 comprimés en une prise deux fois par jour, pendant 3 jours Ne pas prendre lors du premier trimestre de la grossesse
Dihydroartémisinine-piperaquine (Eurartésim®)	Entre 36 et 75 kg : 3 comprimés à 320mg/40mg en une prise par jour, pendant 3 jours Entre 75 et 100 kg : 4 comprimés à 320mg/40mg en une prise par jour, pendant 3 jours Ne pas utiliser pendant la grossesse

**Source : Actualités sur le paludisme, conférence ayant eu lieu lors de la 2° journée de parasitologie et de mycologie clinique à Paris en 2013 (Durand 2013)**

Actuellement, ce traitement de réserve est de moins en moins prescrit. En effet, il y a un fort risque iatrogène pour le voyageur et il est pris à tort 9 fois sur 10. (Durand 2013). Il a uniquement quatre indications possibles :

- séjour prolongé en situation isolée,
- séjour prolongé en zone à faible risque,
- séjours brefs et répétés,
- expatriation au long cours.

N.B. : l'halofantrine (Halfan®) ne doit pas être prescrite dans le cadre d'un traitement présumptif d'urgence du voyageur, en raison de sa potentielle cardiotoxicité. (m. d. santé s.d.)

#### 4.1.5. PERSONNES SENSIBLES

##### 4.1.5.1. LA FEMME ENCEINTE

Pour ce qui est de la lutte personnelle antivectorielle, des études ont été menées chez la femme enceinte aux deuxième et troisième trimestres vis-à-vis du DEET dosé à 20%. Il n'a pas été observé de toxicité materno-fœtale. Mais, les données actuelles de toxicologie de la reproduction ne permettent pas d'affirmer que l'utilisation de répulsifs est sans danger pour ce type de population.

Il est, donc, recommandé de privilégier l'usage de moustiquaire imprégnée et d'éviter les moments d'exposition critiques à l'anophèle. Si la femme enceinte voyage en zone de forte

endémie, il lui est alors conseillé d'utiliser les répulsifs cutanés mais à leur dose minimale efficace. (Organisation Mondiale de la Santé 2013)

**Tableau XXI. . Composition des répulsifs corporels chez la femme enceinte**

Catégorie de population	Nombre maximal d'applications par jour	Substance active	Concentration (toujours privilégier la concentration minimale efficace)
Femme enceinte	3	DEET	20, 25 et 30 %
	3	KBR3032	20%
	3	IR3535	20%

Source : recommandations des bonnes pratiques cliniques sur la « protection personnelle antivectorielle », publiées par la Société de Médecine des voyages et la Société française de parasitologie

**Tableau XXII. Traitement prophylactique de la femme enceinte en fonction des zones d'endémie palustre.**

Zone endémique	Traitement prophylactique conseillé
Groupe 1	Chloroquine (Nivaquine®) 100 mg/jour pendant le séjour + 4 semaines après
Groupe 2	Chloroquine 100 mg/jour + proguanil 200 mg/jour (Savarine®) pendant le séjour + 4 semaines après ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone® : 1cp/jour) pendant le séjour + 1 semaine après
Groupe 3	Méfloquine (Lariam®) 250 mg/ semaine 10 jours avant + pendant le séjour + 3 semaines après ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone® : 1 cp/jour) pendant le séjour + 1 semaine après possibilité d'envisager ce traitement si nécessaire

Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2014. (m. d. santé s.d.)

#### 4.1.5.2. L'ENFANT

D'après les recommandations de Bonne Pratique sur la protection personnelle antivectorielle ((SFP) 2010), il est possible d'utiliser les répulsifs à partir de 3 mois si le risque de développer le paludisme est avéré. Par principe de précaution, il est conseillé d'appliquer ces répulsifs qu'à partir de 6 mois. Il vaut mieux utiliser d'autres moyens de lutte contre l'anophèle chez les nourrissons de moins de 6 mois, comme le berceau et la poussette imprégnés ou encore des moustiquaires imprégnées. Si on utilise un répulsif cutané chez l'enfant, il est important

de le laver avant de le coucher pour éviter la macération de l'antimoustique et son passage percutané pouvant lui être toxique.

**Tableau XXIII. Composition des répulsifs corporels chez l'enfant en fonction de son âge.**

Catégorie de population	Nombre maximal d'applications par jour	Substance active	Concentration (toujours privilégier la concentration minimale efficace)
< 6 mois – âge de la marche	1	DEET	20, 25 et 30 %
	1	PMDRBO	19-20 et 25 %
	1	IR3535	20 %
Age de la marche – 24 mois	2	DEET	20, 25 et 30 %
	2	PMDRBO	19-20 et 25 %
	2	IR3535	20 %
24 mois – 12 ans	2	DEET	20, 25 et 30 %
	2	KBR3032	20 et 25%
	2	PMDRBO	19-20 et 25 %
	2	IR3535	20, 25 et 30 %
> 12 ans	3	DEET	20, 25, 30, 34 et 50 %
	3	KBR3032	20 et 25%
	3	PMDRBO	19-20 et 25 %
	3	IR3535	20, 25, 30 et 35%

Source : recommandations des bonnes pratiques cliniques sur la « protection personnelle antivectorielle », publiées par la Société de Médecine des voyages et la Société française de parasitologie (Société de Médecine du Voyage s.d.)

Une expertise a été effectuée au niveau européen vis-à-vis du DEET. Il en a été conclu une restriction d'usage chez l'enfant de moins de 12 ans. Sauf en situation de forte endémie, où il pourra être utilisé sur la plus courte durée et à la concentration minimale de la substance active. La France est le seul pays européen qui a émis une restriction d'usage sur l'IR3535 chez l'enfant de moins de 30 mois.

Tableau XXIV. Traitement de l'enfant en fonction des zones d'endémie palustre.

Zone endémique	Traitement prophylactique conseillé
Groupe 1	Chloroquine (Nivaquine®) : 1,5 mg/kg/jour pendant le séjour + 4 semaines après
Groupe 2	<p>Chloroquine 1,5 mg/kg/jour + proguanil (Paludrine®) 3 mg/kg/jour pendant le séjour + 4 semaines après</p> <p>La Savarine® n'est prescrite qu'à partir de 15 ans ou</p> <p>Atovaquone 62,5 mg + proguanil 25 mg(Malarone®) : comprimés enfant en fonction du poids :</p> <p>Entre 5 et 7 kg : <math>\frac{1}{2}</math> cp/jour (Hors AMM)</p> <p>Entre 7 et 11 kg : <math>\frac{3}{4}</math> cp/jour (Hors AMM)</p> <p>Entre 11 et 20 kg : 1 cp/jour</p> <p>Entre 21 et 30 kg : 2 cp/jour</p> <p>Entre 31 et 40 kg : 3 cp/jour</p> <p>pendant le séjour + 1 semaine après</p>
Groupe 3	<p>Si <math>&gt;15</math> kg et/ou <math>&gt;3</math> ans, méfloquine (Lariam®) : 5mg/kg/semaine 10 jours avant + pendant le séjour + 3 semaines après ou</p> <p>Malarone® enfant : posologie en fonction du poids identique à celle du groupe 2 ou</p> <p><math>&gt; 8</math> ans : doxycycline 100 mg/jour</p> <p><math>&lt; 40</math> kg : doxycycline 50 mg/jour</p> <p>pendant le séjour + 4 semaines après</p>

Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2014. (m. d. santé s.d.)

#### 4.2. PATIENT QUI REVIENT D'UNE ZONE ENDÉMIQUE

Il faut savoir que les moyens de prévention contre le paludisme (lutte contre la piqûre de l'anophèle et la chiomoprophylaxie) n'apportent pas une protection efficace à 100% contre le parasite. C'est pourquoi il faut rester vigilant à tous les symptômes qui pourraient faire penser à une impaludation suite à un voyage en région tropicale, surtout dans les deux premiers mois.

Toute fièvre, avec la notion d'un voyage en zone endémique, récent ou lointain, doit faire évoquer un paludisme. Le diagnostic doit être établi le plus rapidement possible et il faut mettre en place un traitement adapté si nécessaire.

Tout symptôme pouvant être interprété comme un signe de gravité d'infection à *Plasmodium falciparum* (voir *critères de gravité établis par l'OMS*) nécessite une hospitalisation dans les plus brefs délais et il est fortement recommandé d'instaurer un traitement contre une infection à *P. falciparum*, même si le diagnostic sanguin n'a pas encore été établi.

On considère que environ 3% des paludismes à *Plasmodium falciparum* sont observés dans les deux mois suivant le retour de la zone endémique (m. d. santé s.d.)

Coordonnées téléphoniques des urgences :

- SAMU : 15
- Pompiers : 18
- Police Secours : 17
- Générales : 112

Coordonnées du service de parasitologie de Brabois :

Rue du Morvan

54 511 Vandoeuvre-les-Nancy

Téléphone : 03.83.15.43.97

Fax : 03.83.15.43.86

#### 4.3. PRÉVENTION COLLECTIVE

C'est une tâche très difficile et longue. La lutte collective contre le paludisme repose sur plusieurs points : ((SFP) 2010)

- l'utilisation de moustiquaires imprégnées pour l'ensemble de la population vivant en zone endémique et la prise en charge rapide et adaptée des impaludations. Ces mesures visent à diminuer et prévenir la transmission du parasite. Mais, les résistances de l'anophèle aux insecticides sont de plus en plus nombreuses et très préoccupantes. Il est nécessaire de réimprégnner très régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité,
- le développement et l'usage des combinaisons thérapeutiques à base d'un dérivé d'artémisinine, associé à une ou plusieurs autres molécules. Cela permet d'avoir une action rapide (dérivé de l'artémisinine) et une action au plus long terme (autre molécule combinée) sur le pathogène. De plus, il existe très peu de résistances vis à vis des dérivés de l'artémisinine,
- la poursuite de la lutte antivectorielle. Elle consiste en :
  - o l'aménagement de l'environnement pour contrôler et diminuer les gîtes à moustiques,
  - o l'imprégnation intradomiciliaire d'insecticides rémanents,

- l'utilisation de la technique de l'insecte stérile. Les anophèles mâles sont irradiés par un rayonnement gamma, ce qui les rend stériles. Ainsi, il y a une diminution de la population d'insectes.

Beaucoup d'espoirs sont fondés sur un futur vaccin contre le paludisme qui permettrait de contrôler, voire d'éradiquer cette pathologie.

Les pays où sévit cette parasitose sont très pauvres et les conditions de vie sont très difficiles. Il a été observé que dans les pays qui ont réussi à éléver leur niveau de vie, l'infection par le paludisme a reculé. Il est donc essentiel de lutter contre la pauvreté à l'échelle mondiale.

Il a aussi été mis en place un Traitement Préventif Intermittent (TPI) chez la femme enceinte et l'enfant dans les pays en voie de développement. Nous rappelons que deux doses de TPI sont prescrites lors d'une grossesse à au moins un mois d'intervalle. Une troisième dose peut être délivrée chez la femme enceinte séropositive. Les molécules utilisées sont soit l'amiodaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine. (Professeur Pierre Aubry 2014)

Chez l'enfant, le traitement prophylactique est administré de manière saisonnière lors des périodes de forte endémie palustre. Elle est recommandée chez les sujets de 3 à 69 mois. Les molécules utilisées sont identiques que celles prescrites chez la femme enceinte, c'est à dire, l'amiodaquine ou la sulfadoxine-pyriéthamine. La posologie varie en fonction de l'âge :

- de 3 à 11 mois :  $\frac{1}{2}$  comprimé d'amiodaquine 153 mg une fois par jour pendant 3 jours et une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine d'  $\frac{1}{2}$  comprimé dosé à 500mg/25mg,
- de 12 à 69 mois : 1 comprimé d'amiodaquine 153 mg une fois par jour pendant 3 jours et un comprimé de sulfadoxine-pyriméthamine 500mg/25mg en une prise unique.

Ces Traitements Préventifs Intermittents doivent toujours être combinés à l'utilisation de moustiquaires imprégnées.

# CONCLUSION

L'un des Objectifs du Millénaire pour le Développement est de diminuer de 50% le nombre de personnes impaludées d'ici fin 2015. Nous sommes très proches d'atteindre cet objectif. Cela grâce à plusieurs mesures mises en place. Tout d'abord, une meilleure connaissance du parasite et de son mécanisme d'action ont permis d'élaborer de nouvelles molécules pour traiter les accès palustres. L'éducation des populations touchées et la mise en place de dispositifs de lutte contre l'anophèle ont évité la transmission du parasite ainsi que le développement du vecteur. Enfin, le diagnostic et la prise en charge de la maladie sont de plus en plus rapides. En effet, l'apparition des Tests de Diagnostic Rapide a grandement facilité le dépistage du paludisme. De plus, de nombreux protocoles de prise en charge et de traitement ont été établis, notamment par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Mais, le paludisme reste une maladie mortelle surtout chez les enfants. Il reste beaucoup de travail à fournir pour obtenir son éradication complète, surtout que cette maladie évolue. D'une part, on observe que des parasites, qui ne touchaient pas l'homme auparavant, l'infectent actuellement (*Plasmodium knowlesi*). D'autre part, les résistances de *Plasmodium* vis à vis des traitements antipaludéens sont de plus en plus grandes. Nous pouvons citer sa résistance quasiment totale face à la quinine en Afrique subsaharienne. Il est à noter que l'anophèle, aussi, développe de nombreuses résistances contre les molécules répulsives. Il faut maintenir et actualiser les connaissances sur ce parasite.

Avec le développement des transports aériens et du tourisme à grande échelle, il y a de plus en plus de voyageurs en zone tropicale. Certaines de ces personnes ne sont pas conscientes du risque auquel elles s'exposent lorsqu'elles voyagent en zones endémiques. Il est impératif de continuer à fournir un travail d'information et prévention vis à vis de ces voyageurs. Il faut aussi continuer les actions auprès des populations locales.

Enfin, de très grands espoirs sont fondés sur la découverte d'un vaccin contre le paludisme. Cela permettrait une avancée phénoménale quant à son éradication totale. Les études actuelles sont très encourageantes. Les résultats de ces études seront déterminants sur la possibilité de mettre au point un vaccin dont l'efficacité serait durable. Les projets en cours portent, pour l'instant, sur l'établissement d'une molécule protégeant les enfants en zone endémique pour une durée relative. Ce n'est que le début de longs travaux de recherche, l'objectif étant de prémunir l'ensemble de la population mondiale contre cette pathologie et ceci tout au long de leur vie.

# Bibliographie

Akila, Pr. Ag Fathallah. «Principes des techniques utilisées dans le diagnostic biologique du paludisme.» Site de la faculté de médecine de Sousse. 2012. [http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/sousse\\_01032012/diag\\_bio\\_palu.pdf](http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/sousse_01032012/diag_bio_palu.pdf) (accès le 07 mars 2015).

(ANOFEL), Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. *Paludisme*. 2014.

Anu Kantele, T. Sakari Jokiranta. «Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, *Plasmodium knowlesi*.» *Emerging infections*, 2011.

Aubry P., Gaüzère B.A.. «Conseils de santé sur le paludisme pour les voyageurs et leur famille.» 2014.

Baradel, J.M. «Communications personnelles.» 2015.

Baradel, J.M. «Cours de parasitologie.» 21 03 2008.

Barber B.E., William T., Jikal M., et al. «*Plasmodium knowlesi* Malaria in Children.» *Emerging Infectious Diseases*, Mai 2011: 814.

Bernanose, P. *PALUDISME : MSP3 et RTS,S, les 2 vaccins candidats capables de protéger l'Enfant*. 15 09 2011. <http://blog.santelog.com/2011/09/15/paludisme-msp3-et-rtss-les-2-vaccins-candidats-capables-de-proteger-l-enfant-nejm/> (Accès le 15 mars 2015).

Berry A., Iriart X, Wilhelm N. et al. «Case report : Imported *Plasmodium knowlesi* Malaria in a French Tourist Returning from Thailand.» *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2011: 535.

Carnevale P., Baudon D., Molez J.F., Boudin C., Robert V., Gazin P.. «Évaluation épidémiologique des paludismes.» 107. 1984.

Casset, M. «Deux approches pédagogiques dans la prévention du paludisme par le pharmacien d'officine.» Grenoble, 12 juin 2014.

Centre National de Référence du Paludisme. *Rapport Annuel d'Activité*. 2013. [http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport\\_activites\\_cnr\\_paludisme\\_2013.pdf](http://www.cnrpalu-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2013.pdf) (Accès le 23 février 2015).

CORE DIAGNOSTIC Ltd. «Core Malaria Pan/Pv/Pf.» *Détection rapide et quantitative de toutes les espèces de Plasmodium dans le sang total*. CORE DIAGNOSTIC Ltd, 25 08 2009.

Cox-Singh J., Hiu J., Lucas S.B. et al. «Severe malaria - a case of fatal Plasmodium knowlesi infection with post-mortem findings : a case report.» *Malaria Journal*, 9 janvier 2010.

Durand, Dr Rémy. «Actualités sur le paludisme.» *Journée de parasitologie mycologie clinique, Paris*. 2013.

Filisetti, Denis. «Travaux Pratiques "Paludisme 1".» *DU Parasitologie Tropicale*. Strasbourg, 2012.

Gentilini. «extrait du livre médecine tropicale. 6° édition par Gentilini.» *book google*. [https://books.google.fr/books?id=KCukAgAAQBAJ&pg=PA195&lpg=PA195&dq=n%C3%A9phrite+quartane+%C3%A0+plasmodium+malariae&source=bl&ots=Hj\\_CAsy9FF&sig=rk86lojxPch439k33MhePvODfEI&hl=fr&sa=X&ei=8QTeVOqQDYTkUu2rguAC&ved=0CFYQ6AEwCQ#v=onepage&q=n%C3%A9phrite%20quartane%20%C3%A0%20plasmodium%20malariae&f=false](https://books.google.fr/books?id=KCukAgAAQBAJ&pg=PA195&lpg=PA195&dq=n%C3%A9phrite+quartane+%C3%A0+plasmodium+malariae&source=bl&ots=Hj_CAsy9FF&sig=rk86lojxPch439k33MhePvODfEI&hl=fr&sa=X&ei=8QTeVOqQDYTkUu2rguAC&ved=0CFYQ6AEwCQ#v=onepage&q=n%C3%A9phrite%20quartane%20%C3%A0%20plasmodium%20malariae&f=false) (accès le 18 février 2015).

Institut de Veille Sanitaire. *Recommandations sanitaires pour le voyageur, Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. Institut de Veille Sanitaire, 2014.

InVS (Institut de Veille Sanitaire). *Le paludisme en France : métropole et outre-mer*. 2011. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_9413](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_9413) (accès le 14 janvier 2015).

Kantele A. et Jokiranta. «Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, Plasmodium knowlesi.» *Emerging infections*, 1356, juin 2011.

Laboratoires Fumouze, Division diagnostics. «Now ICT Malaria Pf/Pv.» Laboratoires Fumouze, Division diagnostics, 01 octobre 2001.

Le moniteur des Pharmacies. «Au comptoir : "j'aimerais un produit contre les moustiques".» *Cahier Conseil II du n°2634 du 24 juin 2006 du Moniteur des Pharmacies*, 24 juin 2006.

Loutan L., De Marval F. *informations scientifiques : diagnostic du paludisme*. Édité par Unilabs. juin 2005. [http://migrantcare.hug-ge.ch/\\_library/pdf/diagnosticpaludisme.pdf](http://migrantcare.hug-ge.ch/_library/pdf/diagnosticpaludisme.pdf) (accès le 24 mars 2015).

Machouart, M. «Paludisme ou Malaria.» 2010.

Ministère de la Santé. *Recommandation officielles aux voyageurs*.

<http://www.sante.gouv.fr/recommandations-sanitaires-aux-voyageurs.html> (accès le 2 avril 2015).

*moustiques en France*. <http://vigilance-moustiques.com/moustiques-en-france/moustiques-dangereux-en-france/carte-de-france-2012-des-moustiques-anopheles-et-du-paludisme/> (accès le 5 janvier 2015).

Organisation Mondiale de la Santé. «prise en charge deu paludisme grave. guide pratique 13° édition.» *apps.who*. 2013.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf) (accès le 28 février 2015).

*Paludisme : l'intérêt du candidat-vaccin MSP3 se confirme.* 13 11 2007. <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/paludisme-l-interet-du-candidat-vaccin-msp3-se-confirme> (Accès le 15 mars 2015).

Pichard E.. «Semaine Thématique paludisme IFMT Vientiane Laos, Antipaludiques.» *ifmt*. 08-10 décembre 2003. <http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Paludisme.Antimalariques-E-2.pdf> (accès le 16 mars 2015).

Rason M.A., Ménard R. *le diagnostic du paludisme par microscopie*. 17 mars 2008. <http://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/tp-sp-menarddidier> (accès le 6 avril 2015).

Roll Black Malaria. «Plan d'Action Mondial Contre le Paludisme.» *Roll Black Malaria*. 2008. <http://www.rbm.who.int/gmap/gmap-fr.pdf> (accès le 21 mars 2015).

Roll Black Malaria. «Résumé : Plan d'Action Mondiale Contre le Paludisme.» *Roll Black Malaria*. 2008. <http://www.rbm.who.int/gmap/0-5-fr.pdf> (accès le 21 mars 2015).

SMV. *Médecine des voyages. guide d'information et de conseils pratiques*. 5° édition. Format utile.

Société de Médecine du Voyage. «Médecine des voyages.» p78. Format utile.

Société de Médecine du Voyage (SMV) et Société Française de Parasitologie (SFP). «Protection personnelle antivectorielle ou Protection contre les insectes piqueurs et les tiques.» 2010.

Sy, Ousmane. *Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal*. 2006. [http://www.memoireonline.com/05/09/2057/m\\_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal1.html](http://www.memoireonline.com/05/09/2057/m_Etude-de-quelques-aspects-epidemiologique-environnementaux-paludisme-senegal1.html) (accès le 19 mars 2015).

Vaubourdolle, M. «extrait de l'ouvrage : Infectiologie par Michel Vaubourdolle.» *book:google*. 2007.

<https://books.google.fr/books?id=9cfIW4DrFKUC&pg=PA516&lpg=PA516&dq=lapdap+paludisme&source=bl&ots=v7TuMWQSft&sig=6vrPRe4-XemvM6SfimlnRrpf96k&hl=fr&sa=X&ei=9grqVNKFH-qd7Abpo4CQCQ&ved=0CF8Q6AEwBzgK#v=onepage&q=lapdap%20paludisme&f=false> (accès le 3 mars 2015).

vdb/san/APM. *APM International - Paludisme : l'intérêt du candidat vaccin de l'Institut Pasteur MSP3 se confirme*. 13 11 2007. [http://www.apmnews.com/Paludisme-l%27interet-du-candidat-vaccin-de-l%27Institut-Pasteur-MSP3-se-confirme-NS\\_172664.html](http://www.apmnews.com/Paludisme-l%27interet-du-candidat-vaccin-de-l%27Institut-Pasteur-MSP3-se-confirme-NS_172664.html) (Accès le 15 mars 2015).

Visseaux C., Calcagno F. *Pharma-mémo 2011 : Médicaments*. Vernazobres-Grego, 2011.

Vital Durand D., Le Jeunne C. *Guide pratique des médicaments*. 32°. Maloine, 2013.

*vivaxmalaria : images.* [http://www.vivaxmalaria.com/template\\_images.htm](http://www.vivaxmalaria.com/template_images.htm).

Wéry, M. *Chap.13 - Les plasmodium parasites de l'homme Paludisme ou malaria.* 1995. <http://sites-test.uclouvain.be/stages-hygtop/Wery/plasmodiums/wery1312.html> (Accès le 18 mars 2015).

ZMEsciences. «Malaria-carrying mosquitoes manipulated only to breed males, thus wiping whole populations.» *ZMEscience.* 2014.

<http://www.zmescience.com/medicine/genetic/malaria-mosquitoes-bred-only-males-54345/> (accès le 5 janvier 2015).

# Table des figures

Figure 1. Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2013.....	9
Figure 2. Sporozoïte de <i>Plasmodium vivax</i> .....	10
Figure 3. Trophozoïte jeune chez <i>Plasmodium falciparum</i> .....	11
Figure 4. Schizonte chez <i>Plasmodium malariae</i> .....	12
Figure 5. Gamétocytes chez <i>Plasmodium falciparum</i> .....	13
Figure 6. <i>Anopheles gambiae</i> .....	14
Figure 7. Cycle de <i>Plasmodium</i> .....	18
Figure 8. Répartition mondiale de <i>Plasmodium vivax</i> .....	19
Figure 9. Trophozoïte jeune chez <i>Plasmodium vivax</i> .....	20
Figure 10. Schizonte mature chez <i>Plasmodium vivax</i> .....	21
Figure 11. Gamétocyte femelle chez <i>Plasmodium vivax</i> .....	21
Figure 12. Schéma de la fièvre tierce .....	22
Figure 13. Répartition mondiale de <i>Plasmodium ovale</i> .....	23
Figure 14. Trophozoïte mature chez <i>Plasmodium ovale</i> .....	24
Figure 15. Schizonte mature chez <i>Plasmodium ovale</i> .....	24
Figure 16. Gamétocyte femelle chez <i>Plasmodium ovale</i> .....	24
Figure 17. Répartition mondiale de <i>Plasmodium malariae</i> .....	25
Figure 18. Trophozoïte jeune chez <i>Plasmodium malariae</i> .....	26
Figure 19. Schizonte mature chez <i>Plasmodium malariae</i> .....	26
Figure 20. Gamétocyte femelle chez <i>Plasmodium malariae</i> .....	26
Figure 21. Schéma de la fièvre quarte.....	27
Figure 22. Répartition mondiale de <i>Plasmodium falciparum</i> .....	28
Figure 23. Trophozoïtes chez <i>Plasmodium falciparum</i> .....	29
Figure 24. Schizonte mature chez <i>Plasmodium falciparum</i> .....	29
Figure 25. Gamétocytes chez <i>Plasmodium falciparum</i> .....	29
Figure 26. Répartition de <i>Plasmodium knowlesi</i> en Asie du sud.....	30
Figure 27. Morphologie de <i>Plasmodium knowlesi</i> .....	32
Figure 28. Les stades des Plasmodiums .....	34
Figure 29. Schémas de la fièvre tierce et de la fièvre quarte. ....	38
Figure 30. Capillaires au niveau cérébral chez une fillette de 4 ans atteinte de neuropaludisme.....	39
Figure 31. Frottis de cerveau d'une fillette atteinte de neuropaludisme. ....	39
Figure 32. Rate d'un paludéen chronique.....	43

Figure 33. Enfant atteint d'un syndrome néphrotique à <i>Plasmodium malariae</i> .....	45
Figure 34. Situation mondiale du paludisme .....	74
Figure 35. Technique du frottis .....	79
Figure 36. Technique de la goutte épaisse.....	81
Figure 37. Schéma de la composition d'un tube utilisé dans le Quantitative Buffy Coat test	83
Figure 38. Principe des TDR .....	86
Figure 39. Interprétation du TDR Core Malaria Pan/Pv/Pf .....	87
Figure 40. TDR Now ICT Malaria Pf/Pv .....	87
Figure 41. Nombre de recherches en fonction de la période de l'année .....	91
Figure 42. Proportion des espèces de <i>Plasmodium</i> incriminées dans les paludismes en 2013.....	92
Figure 43. Nombre de recherches en fonction de la période de l'année .....	93
Figure 44. Proportion des espèces de <i>Plasmodium</i> incriminées dans les paludismes en 2014.....	94
Figure 45. Proportion des espèces de <i>Plasmodium</i> incriminées dans les paludismes en 2015.....	95
Figure 46. Les espèces de <i>Plasmodium</i> s incriminés dans les cas de paludisme diagnostiqués .....	95
Figure 47. Nombre de diagnostics réalisés, nombre de diagnostics positifs et nombre de TDR réalisés en fonction des années.....	96
Figure 48. Conduite à tenir pour la protection personnelle antivectorielle vis-à-vis du paludisme en zone endémique.....	109
Figure 49. Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques, 2014 .....	109
Figure 50. Liste des produits biocides insecticides pour l'imprégnation des vêtements, tissus et moustiquaires en 2014 .....	110

# Table des tableaux

Tableau I. Coefficient de splénomégalie dans l'indice de Hackett.....	6
Tableau II. Zones d'endémicité.....	8
Tableau III. Zones épidémiologiques .....	8
Tableau IV. Récapitulatif des espèces de plasmodiums.....	33
Tableau V. Critères de gravité définis par l'OMS .....	42
Tableau VI. Les antipaludéens en France .....	55
Tableau VII. Traitement du paludisme chez la femme enceinte.....	69
Tableau VIII. Les groupes de résistance à la chloroquine.....	71
Tableau IX. Les résistances aux antipaludéens dans les pays impaludés .....	71
Tableau X. Résumé des caractéristiques des différents TDR existants .....	88
Tableau XI. Résultats de recherche d'impaludation de l'année 2013 .....	91
Tableau XII. Résultats de recherche d'impaludation de l'année 2014 .....	93
Tableau XIII. Résultats de recherche d'impaludation du début de l'année 2015. ....	94
Tableau XIV. Probabilité d'être atteint de paludisme en fonction du nombre de piqûres d'anophèles par nuit. ....	98
Tableau XV. Les différents produits biocides répulsifs présents sur le marché français et leurs concentrations en substance active .....	102
Tableau XVI. Composition des répulsifs corporels en fonction de l'âge et l'état de la personne .....	104
Tableau XVII. Liste des moustiquaires pré-imprégnées d'insecticide disponibles sur le marché français en 2014 .....	105
Tableau XVIII. Les groupes de résistance à la chloroquine .....	111
Tableau XIX. Chimioprophylaxie antipaludéenne en fonction des zones endémiques.....	112
Tableau XX. Les différentes molécules pouvant être utilisées pour le traitement présomptif d'urgence .....	115
Tableau XXI. . Composition des répulsifs corporels chez la femme enceinte .....	116
Tableau XXII. Traitement prophylactique de la femme enceinte en fonction des zones d'endémie palustre. ....	116
Tableau XXIII. Composition des répulsifs corporels chez l'enfant en fonction de son âge. 117	
Tableau XXIV. Traitement de l'enfant en fonction des zones d'endémie palustre. ....	118

# Annexes

## <sup>1</sup> Score de Glasgow

Il permet l'appréciation de la profondeur d'un coma

- réponse oculaire (ouverture des yeux) :
  - spontanée : 4 points
  - à l'appel : 3 points
  - à la douleur : 2 points
  - aucune : 1 point
- réponse verbale (à une question) :
  - normale : 5 points
  - confuse : 4 points
  - mots isolés : 3 points
  - sons incompréhensibles : 2 points
  - aucune : 1 point
- réponse motrice des membres supérieurs (à un ordre ou à une stimulation douloureuse) :
  - exécution correcte : 6 points
  - ébauche dirigée : 5 points
  - en flexion simple : 4 points
  - en flexion stéréotypée : 3 points
  - en extension stéréotypée : 2 points
  - aucune : 1 point

Interprétation :

- maximum : 15 points
- décortication : 5 points
- décérébration : 3 points

référence : *Vademecum clinique : du diagnostic au traitement.* V Fattorusso/O. Ritter 2006.

MASSON SAS

## <sup>2</sup> Score de Blantyre

C'est un score neurologique dérivé du score de Glasgow adapté à la pédiatrie (enfants < 5 ans)

- mouvement des yeux :
  - o dirigés (suit le visage de la mère) : 1 point
  - o non dirigés : 0 point
- réponse verbale :
  - o appropriée : 2 points
  - o inappropriée : 1 point
  - o aucune : 0 point
- meilleure réponse motrice :
  - o localisation du stimulus douloureux : 2 points
  - o retrait du membre à la douleur : 1 point
  - o aucune : 0 point

Interprétation :

- maximum : 5 points
- obnubilation :
  - o 4 points : coma Stade I
  - o 2-3 points : coma Stade II
  - o 1 point : coma Stade III
  - o 0 point : coma Stade IV

Référence : <http://www.revmed.ch/rms/2012/RMS-340/Prise-en-charge-du-paludisme-chez-l-enfant-en-Suisse>

<sup>3</sup>situation du paludisme et indication de la chimioprophylaxie selon les pays et territoires

Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>		Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>
				Chimioprophylaxie	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	
Afghanistan	Groupe 3 <i>P. vivax</i> : 98% <i>P. falciparum</i> : 2% Risque d'avril à décembre au-dessous de 2 500 m	• Chimioprophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup>	Bahreïn	Groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
Afrique du Sud	Nord-est (parc de Kruger) : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	• Chimioprophylaxie • Pas de chimioprophylaxie	Barbade	Groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
Algérie	Zone de transmission sporadique	• Pas de chimioprophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Bélier	Groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i> (97%)	• Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup> pour l'ensemble du pays	• Chimioprophylaxie
Angola	Groupe 3	• Chimioprophylaxie • Pas de chimioprophylaxie	Bénin	Groupe 3	• Chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
Antigua-et-Barbuda	Groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	Bermudes	Groupe 0	• Chimioprophylaxie	• Chimioprophylaxie
Antilles néerlandaises	Groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	Bhoutan	Groupe 3	• Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup> pour l'ensemble du pays	• Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup> pour l'ensemble du pays
Arabie Saoudite	Sud, Ouest (provinces d'Asir et Jizan) : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	• Chimioprophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup> • Pas de chimioprophylaxie	Bolivie	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i>	• Chimioprophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup>	• Chimioprophylaxie
Argentine	Régions rurales du Nord, provinces de Jujuy et Salta : groupe 1 Exclusivement <i>P. vivax</i>	• Chimioprophylaxie • Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative <sup>(3)</sup>	Botswana	Groupe 3 Districts de Central et North-Westy compris parc national de Chobe Pas dans les villes de Francistown et Gabone	• Chimioprophylaxie	• Chimioprophylaxie
Arménie	Groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	Brésil <sup>(4)</sup>	Amazonie : groupe 3 Reste du pays : groupe 0	• Chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
Australie	Groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	Brunei	Groupe 0 <i>P. knowlesi</i> signalé	• Chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
Azerbaïdjan	Zone de transmission sporadique. Exclusivement <i>P. vivax</i> de mai à octobre	• Pas de chimioprophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Burkina Faso	Groupe 3	• Chimioprophylaxie	• Chimioprophylaxie
Bahamas	Great Exuma : zone de transmission sporadique de <i>P. falciparum</i>	• Pas de chimioprophylaxie • Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour	Burundi	Groupe 3	• Chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
	Reste du pays : groupe 0	• Pas de chimioprophylaxie	Caimans (îles)	Groupe 0	• Chimioprophylaxie	• Chimioprophylaxie
Bangladesh	Dhaka : groupe 0 Reste du pays : groupe 3	• Pas de chimioprophylaxie • Chimioprophylaxie	Camodge <i>cf. tableau 6</i>	Groupe 3	• Chimioprophylaxie	• Chimioprophylaxie
			Cameroun	Groupe 3	• Chimioprophylaxie	• Pas de chimioprophylaxie
			Canada	Groupe 0	• Chimioprophylaxie	

Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>
<b>Cap-Vert</b>	Zone de transmission sporadique Risque limité dans l'île de Santiago	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> <li>• Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Erythrée</b>	Groupe 3 Au-dessous de 2 200 m. Pas de risque à Asmara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Chili</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Etats-Unis d'Amérique</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Chine</b> <i>cf. tableau 6</i>	Yunnan et Hainan : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Ethiopie</b>	Groupe 3 En-dessous de 2 500 m. Pas de risque à Addis-Abeba	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
	Nord-Est : groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> <li>• Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Fidji (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Colombie</b>	Amazonie : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Gabon</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Gambie</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Comores</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Géorgie</b>	Zone de transmission sporadique à <i>P. vivax</i> (sud-est du pays)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> <li>• Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>
<b>Congo</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Ghana</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Congo (République démocratique du) ex-Zaire</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Grèce</b>	Zone de transmission sporadique uniquement à <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> <li>• Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>
<b>Cook (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Grenade</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Corée du Nord</b>	Zone de transmission sporadique exclusivement à <i>P. vivax</i> dans les provinces du sud	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> <li>• Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Guadeloupe</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Corée du Sud</b>	Zone de transmission sporadique Exclusivement à <i>P. vivax</i> de mai à décembre dans les provinces du nord	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> <li>• Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Guam (île de)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Costa Rica</b>	Groupe 1 Exclusivement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> <li>• Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup> pour l'ensemble du pays</li> </ul>	<b>Guatemala</b>	Groupe 1 Zones rurales au-dessous de 1 500 m. Pas de risque à Guatemala, Antigua et au lac Atitlan. Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> <li>• Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup> pour l'ensemble du pays</li> </ul>
<b>Côte d'Ivoire</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Guinée</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Cuba</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Guinée-Bissau</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Djibouti</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Guinée équatoriale</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Dominique (île de la)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Guyana</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Egypte</b>	Zone de transmission sporadique dans le gouvernorat du Fayoum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> <li>• Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Guyane</b>	Fleuves frontaliers : groupe 3 Zone côtière : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Emirats Arabes Unis</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Haïti</b>	Groupe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Equateur</b> <i>cf. tableau 6</i>	Amazonie : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Hawaï</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>			

Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>
<b>Honduras</b>	Groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup> pour l'ensemble du pays</li> </ul>	<b>Liban</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Hong-Kong</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Libéria</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Inde</b> <i>cf. tableau 6</i>	États du nord-est : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Libye</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Indonésie</b> <i>cf. tableau 6</i>	Bali : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Macao</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Madagascar</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Iran</b>	Sud-Est (zones rurales des provinces de l'Hormozgan, du Kerman et du Sistan-Baluchistan) : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Malaisie</b> <i>cf. tableau 6</i>	Zones urbaines et côtières : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Malawi</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Iraq</b>	Zones rurales du Nord au-dessous de 1 500 m. (provinces de Duhok, Erbil et Sulaimaniya) : groupe 1 Exclusivement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De mai à fin novembre</li> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Maldives (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 0		<b>Mali</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Israël</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Malouines (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Jamaïque</b>	Agglomération de Kingston : groupe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Mariannes (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Maroc</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Japon</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Marshall (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Jordanie</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Martinique (île de la)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Kazakhstan</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Maurice (île)</b>	Pas de transmission	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Kenya</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Mauritanie</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Kirghizistan</b>	Zone de transmission sporadique exclusivement à <i>P. vivax</i> de juin à fin octobre.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Mayotte (île de)</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>
<b>Kiribati (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Mexique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yucatan : groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>
<b>Koweït</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>		Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Laos</b>	Groupe 3 Pas de risque dans la ville de Vientiane	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Micronésie</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Lesotho</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Mongolie</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
			<b>Mozambique</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
			<b>Myanmar (ex-Birmanie)</b> <i>cf. tableau 6</i>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
			<b>Namibie</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
			<b>Nauru (île)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>

Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>
<b>Népal</b> <i>cf. tableau 6</i>	Teraï : groupe 2 Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>Philippines</b> <i>cf tableau 6</i>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Nicaragua</b>	Groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative<sup>(3)</sup></li> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Polynésie française</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Niger</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Porto Rico</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Nigéria</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>Qatar</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Niue (Ile)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>République Centrafricaine</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Nouvelle-Calédonie</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>République dominicaine</b>	Groupe 1 Sauf dans les villes de Saint-Domingue et Santiago	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Nouvelle-Zélande</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>Réunion (Ile de la)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Oman</b>	Zone de transmission sporadique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Russie (Fédération de)</b>	Zone de transmission sporadique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>
<b>Ouganda</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Rwanda</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Ouzbékistan</b>	Zone de transmission sporadique à <i>P. vivax</i> de juin à fin octobre dans certains villages du sud et de l'est	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Salvador (El)</b>	Groupe 1 Rares cas le long de la frontière avec le Guatemala Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>
<b>Pakistan</b>	Groupe 3 Toute l'année au-dessous de 2 000 m. <i>P. vivax</i> : 70%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Saint-Barthélemy (Ile de)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Palau (Iles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>Sainte-Hélène (Ile de)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Panama</b> <i>cf. tableau 6</i>	Ouest : groupe 1 Essentiellement <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Sainte-Lucie (Ile de)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
	Est : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Saint-Martin (Ile de)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Papouasie-Nouvelle Guinée</b>	Groupe 3 Toute l'année au-dessous de 1 800 m.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Salomon (Iles)</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Pâques (Ile de)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>Samoa (Iles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
<b>Paraguay</b>	Est : groupe 1 ; Essentiellement du <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Sao Tomé-et- Principe (Iles)</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>	<b>Sénégal</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Pérou</b> <i>cf. tableau 6</i>	Amazonie (Loreto) : groupe 3 ; Reste du pays : groupe 1 Essentiellement du <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimiothérapie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Seychelles (Iles des)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
			<b>Sierra Leone</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
			<b>Singapour</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimiothérapie</li> </ul>
			<b>Somalie</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
			<b>Soudan</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>

Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>	Pays	Situation du paludisme 2013 : groupe de résistance <sup>(1)</sup>	Chimioprophylaxie <sup>(2)</sup>
<b>Sri Lanka</b>	Groupe 2 Essentiellement <i>P. vivax</i> Toute l'année sauf dans les districts de Colombo, Galle, Gampaha, Kalutara, Matara et Nuwara Eliya.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Trinité-et-Tobago</b> (îles)	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Sud Soudan</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Tunisie</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Suriname</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Turkménistan</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Swaziland</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Turquie d'Europe</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>
<b>Syrie</b>	Zone de transmission sporadique Exclusivement à <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>	<b>Tuvalu (îles)</b>	<b>Turquie du Sud Est</b> Zone de transmission sporadique Essentiellement à <i>P. vivax</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> <li>Consultation si fièvre pendant le séjour ou au retour</li> </ul>
<b>Tadjikistan</b>	Groupe 2 Exclusivement <i>P. vivax</i> (OMS 2013) Chimioprophylaxie à discuter	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative<sup>(3)</sup></li> </ul>	<b>Uruguay</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Taiwan</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Vanuatu</b>	Groupe 3 70% <i>P. vivax</i> , 30% <i>P. falciparum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Tanzanie</b>	Groupe 3 Au-dessous de 1 800 m.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Venezuela</b> <i>cf. tableau 6</i>	Amazonie : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Tchad</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Vierges (îles)</b>	Reste du pays : groupe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Thaïlande</b> <i>cf. tableau 6</i>	Régions frontalières avec le Cambodge et le Myanamar : groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Vietnam</b> <i>cf. tableau 6</i>	Groupe 0 Bande côtière et des deltas : groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
	Reste du pays : zones de transmission sporadique			Reste du pays : Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Timor-Leste</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Wallis et Futuna</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Togo</b>	Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>	<b>Yémen</b>	Ile de Socotta : groupe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
<b>Tonga (îles)</b>	Groupe 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de chimioprophylaxie</li> </ul>		Reste du pays : groupe 3 Au-dessous de 2 000 m. Pas de risque dans la ville de Sanaa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
				Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>
				Groupe 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimioprophylaxie</li> </ul>

<sup>(1)</sup> Certaines distinctions entre groupes 2 et 3 n'apparaissent pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC. La classification OMS depuis 2005 définit quatre types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimoprophylaxie. Une correspondance schématique entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi :

- I = groupe 1 essentiellement *Plasmodium vivax* ;
- II = groupe 1 ;
- III = groupe 2 ;
- IV = groupe 3.

<sup>(2)</sup> Groupe 1 : chlorguérone ;  
Groupe 2 : chlorguérone+proguanil ou doxycycline.

<sup>(3)</sup> Dans ces régions et dans les zones exclusivement à *Plasmodium vivax*, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à sept jours à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

<sup>(4)</sup> Voir aussi : Coupe du monde de football au Brésil : recommandations sanitaires pour les voyageurs. Avis du HCSP, 20/02/2014  
<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef=413>

Référence : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. *Recommendations sanitaires pour les voyageurs*. 3 juin 2014. BEH 16-17. pp 280-284.

#### <sup>4</sup>Pays dans lesquels la situation du paludisme est complexe selon les régions.

Pays	Situation paludisme /chimioprophylaxie
Cambodge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme – dû principalement à <i>P. falciparum</i> avec multirésistance dans les provinces du sud-ouest – est présent toute l'année dans tout le pays, sauf à Phnom-Penh et aux alentours du lac Tonle Sap.</li> <li>Risque négligeable dans la zone touristique d'Angkor Vat.</li> <li>Classification des zones à risque : <b>groupe 3</b>.</li> </ul>
Chine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme à <i>P. falciparum</i> (résistant à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine), est présent dans les provinces de Hainan et du Yunnan.</li> <li>Risque limité de paludisme à <i>P. vivax</i> dans les provinces du sud et dans quelques provinces du centre, notamment Anhui, Henan, Hubei, Guizhou et Jiangsu.</li> <li>Il n'y a pas de risque de paludisme dans les zones urbaines.</li> <li>Classification des zones à risque :           <ul style="list-style-type: none"> <li><b>groupe 1</b> : centre et sud ;</li> <li><b>groupe 3</b> : Hainan et Yunnan.</li> </ul> </li> </ul>
Equateur	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme – à <i>P. vivax</i> (87%) et à <i>P. falciparum</i> (13%) – est présent toute l'année au-dessous de 1 500 m.</li> <li>Le risque de transmission est modéré dans les provinces côtières.</li> <li>Il n'y a aucun risque à Guayaquil, à Quito ni dans les autres villes de la région inter-andine.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Classification des zones à risque : <b>groupe 3</b>.</li> </ul>
Inde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme est présent toute l'année dans tout le pays au-dessous de 2 000 m, avec au total 40% à 50% des cas dus à <i>P. falciparum</i>, les autres étant dus à <i>P. vivax</i>.</li> <li>Le risque de paludisme à <i>P. falciparum</i> et de pharmacorésistance sont relativement plus élevés dans les États du nord-est, sur les îles d'Andaman et de Nicobar, dans les États de Chhattisgarh, du Gujarat, du Jharkhand, du Karnataka (à l'exception de la ville de Bangalore), du Madhya Pradesh, du Maharashtra (à l'exception des villes Bombay, Nagpur, Nasik et Pune), de l'Orissa et du Bengale-Occidental (à l'exception de la ville de Calcutta). Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Il n'y a aucune transmission dans certaines parties des États de Himachal Pradesh, Jammu, Cachemire et Sikkim.</li> <li>Classification des zones à risque :           <ul style="list-style-type: none"> <li><b>groupe 2</b> : ensemble du pays au-dessous de 2 000 m d'altitude ;</li> <li><b>groupe 3</b> : zones à haut risque désignées nommément.</li> </ul> </li> </ul>
Indonésie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme est présent toute l'année dans la plupart des zones des cinq provinces orientales : Papouasie, Papouasie occidentale, Moluques, Moluques du nord et Nusa Tenggara oriental.</li> <li>Dans les autres parties du pays, il y a un risque de paludisme dans certains districts, dans les zones rurales : Kalimantan (Bornéo), Sulawesi, Sumatra, Lombok.</li> <li>Il n'y a pas de risque dans la municipalité de Jakarta, les villes et zones urbaines ainsi que dans les principales stations touristiques (Bali).</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Résistance de <i>P. vivax</i> à la chloroquine signalée.</li> <li>Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée.</li> <li>Classification des zones à risque : <b>groupe 3</b>.</li> </ul>
Malaisie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque de paludisme n'existe que dans des foyers limités de l'arrière-pays forestier, notamment le Sarawak, le Sabah à Bornéo et dans les zones centrales de la Malaisie péninsulaire..</li> <li>Les zones urbaines, suburbaines et côtières sont exemptes de paludisme.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée.</li> <li>Classification des zones à risque : <b>groupe 3</b>.</li> </ul>
Myanmar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme – dû principalement à <i>P. falciparum</i> – est présent toute l'année au-dessous de 1 000 m, dans les zones rurales reculées des régions de collines boisées ainsi que dans les zones côtières de l'état de Rahkine.</li> <li>Il n'y a pas de transmission dans les villes et les zones urbaines.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine- pyriméthamine signalée.</li> <li>Résistance à la méfloquine signalée dans l'État de Kayin et dans la partie orientale de l'État de Shan.</li> <li>Baisse de la sensibilité de <i>P. vivax</i> à la chloroquine signalée. Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée.</li> <li>Classification des zones à risque : <b>groupe 3</b>.</li> </ul>
Népal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme – dû principalement à <i>P. vivax</i> – est présent toute l'année dans les zones rurales des 20 districts du Teraï situés le long de la frontière avec l'Inde, avec des flambées occasionnelles de paludisme à <i>P. falciparum</i> de juillet à octobre.</li> <li>La transmission saisonnière de <i>P. vivax</i> a lieu dans 45 districts de l'intérieur du Teraï et de la zone de collines.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> résistantes à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Classification des zones à risque : <b>groupe 2</b>.</li> </ul>
Panama	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme – essentiellement à <i>P. vivax</i> (99%) – est présent toute l'année dans les provinces situées le long de la côte atlantique, le long des frontières avec le Costa Rica et la Colombie : Bocas del Toro, Chiriquí, Colón, Darién, Kuna Yala, Ngobe Bugle, Panama et Veraguas.</li> <li>Le risque de transmission est nul ou négligeable dans la ville de Panama, dans la zone du canal et dans les autres provinces.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine signalée dans les provinces de Darién et de San Blas.</li> <li>Classification des zones à risque :           <ul style="list-style-type: none"> <li><b>groupe 1</b> : côte Atlantique ;</li> <li><b>groupe 3</b> : Darien, San Blas.</li> </ul> </li> </ul>

Pays	Situation paludisme /chimioprophylaxie
Pérou	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme à <i>P. vivax</i> (89%) et à <i>P. falciparum</i> (11%) est présent toute l'année dans les zones rurales situées au-dessous de 2 000 m. Les 23 districts les plus exposés sont concentrés dans les régions d'Ayacucho, Junín, Loreto, Madre de Dios, Piura, San Martín et Tumbes. Quatre-vingt dix-neuf pour cent (99%) des cas à <i>P. falciparum</i> sont enregistrés à Loreto, région située en Amazonie qui abrite 18 des districts du pays où le risque est le plus grand.</li> <li>Résistance à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Classification des zones à risque: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>groupe 1</b> : zones à <i>P. vivax</i> ;</li> <li><b>groupe 3</b> : département de Loreto.</li> </ul> </li> </ul>
Philippines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme est présent toute l'année dans les zones au-dessous de 600 m, sauf dans les 22 provinces d'Aklan, Albay, Benguet, Biliran, Bohol, Camiguin, Capiz, Catanduanes, Cavite, Cebu, Guimaras, Iloilo, Leyte nord, Leyte sud, Marinduque, Masbate, Samar est, Samar nord, Samar ouest, Siquijor, Sorsogon, Surigao del Norte et Manille.</li> <li>On estime qu'il n'y a aucun risque dans les zones urbaines et les plaines.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée dans la province de Palawan.</li> <li>Classification des zones à risque: <b>groupe 3</b>.</li> </ul>
Thaïlande	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme est présent toute l'année dans les zones rurales, particulièrement dans les régions montagneuses et forestières, surtout à proximité des frontières du Myanmar, du Cambodge et du Laos.</li> <li>Il n'y a pas de risque dans les villes (en particulier Bangkok, Chiang Mai et Pattaya), dans les centres urbains, ni sur l'île de Samui et dans les principales stations touristiques de l'île de Phuket.</li> <li>Une transmission sporadique existe dans d'autres endroits et d'autres îles.</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Résistance à la méfloquine et à la quinine signalée dans les zones bordant le Cambodge et le Myanmar.</li> <li>Infection humaine à <i>P. knowlesi</i> signalée.</li> <li>Classification des zones à risque : transmission sporadique ou <b>groupe 1</b> ; <b>groupe 3</b> (zones forestières proches des frontières avec le Cambodge et le Myanmar).</li> </ul>
Venezuela	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme dû à <i>P. vivax</i> (75%) et à <i>P. falciparum</i> (25%) est présent toute l'année à des niveaux de prévalence variable dans certaines zones rurales des États d'Amazonas, Anzoátegui, Bolívar, Delta Amacuro.</li> <li>Le risque est faible dans les États d'Apure, Monagas, Sucre, et Zulia.</li> <li>Le risque de paludisme à <i>P. falciparum</i> se limite essentiellement à des municipalités situées dans des zones de jungle des États d'Amazonas (Alto Orinoco, Atabapo, Atures, Autana, Manapiare) et de Bolívar (Cedeño, El Callao, Heres, Gran Sabana, Piar, Raúl Leoni, Rocio, Sifontes et Sucre).</li> <li>Résistance de <i>P. falciparum</i> à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine signalée.</li> <li>Classification des zones à risque: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>groupe 1</b> : zones à <i>P. vivax</i> ;</li> <li><b>groupe 3</b> : zones à <i>P. falciparum</i>.</li> </ul> </li> </ul>
Vietnam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le paludisme – dû principalement à <i>P. falciparum</i> – est présent dans tout le pays, sauf les centres urbains, le delta du fleuve Rouge, le delta du Mékong et les plaines côtières du centre du pays.</li> <li>Les zones à haut risque sont les hauts plateaux au dessous de 1 500 m au sud du 18<sup>e</sup> degré de latitude nord et notamment les quatre provinces principales de ces hauts plateaux, Dak Lak, Dak Nong, Gia Lai et Kon Tum, ainsi que la province de Binh Phuoc et les parties occidentales des provinces côtières de Quang Tri, Quang Nam, Ninh Thuan et Khanh Hoa.</li> <li>Résistance à la chloroquine, à la sulfadoxine-pyriméthamine et à la méfloquine signalée.</li> <li>Classification des zones à risque: <b>groupe 3</b>.</li> </ul>

Référence : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs*. 3 juin 2014. BEH 16-17. pp 285-286.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Le vendredi 29 mai 2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Hélène THOMAS

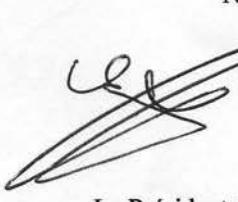
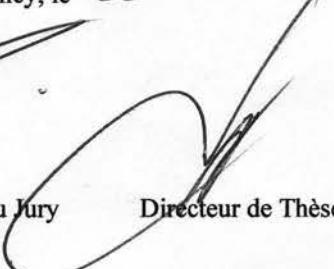
Sujet : Actualités sur le paludisme  
Ce que doit savoir le pharmacien d'officine

Jury :

Président : M. Christophe GANTZER, Professeur  
Directeur : M. Jean Marie BARADEL, Biologiste  
Juges : Mme Anne DEBOURGOGNE, Biologiste  
M. Philippe VALLEE, Biologiste

Vu,

Nancy, le 28/04/15

  
Le Président du Jury  
Directeur de Thèse

M. C. GANTZER

M. J. M. BARADEL

Vu et approuvé,

Nancy, le 30. 04. 2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

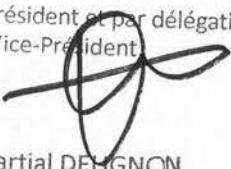
Vu,

Nancy, le

- 7 MAI 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation  
Le Vice-Président

  
Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6897.

N° d'identification :

TITRE

## Actualités sur le paludisme Ce que doit savoir le Pharmacien d'officine

Thèse soutenue le 29 mai 2015

Par Hélène THOMAS

RESUME :

Le paludisme reste une des pathologies les plus meurtrières dans le monde. Elle touche majoritairement les populations d'Afrique subsaharienne. Avec l'augmentation constante du nombre de voyageurs parcourant le monde, et vers des destinations de plus en plus exotiques, le pharmacien d'officine est de plus en plus sollicité par les patients sur les « pathologies tropicales ».

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'essayer de faire un recueil des informations disponibles sur le paludisme, afin de faciliter la tâche du pharmacien d'officine à aider au mieux le voyageur se rendant en zone endémique.

Il est question, dans cette thèse, de rappeler la morphologie, l'épidémiologie, ainsi que le cycle parasitaire des différents *Plasmodium* pouvant infester l'homme. Actuellement, on en dénombre cinq :

*Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium knowlesi*.

Les formes cliniques de cette parasitose peuvent varier d'un individu à un autre, et dépendent du type de *Plasmodium* incriminé. C'est pourquoi, il peut être utile de proposer un récapitulatif de ces différentes manifestations cliniques, ainsi que de leur prise en charge médicamenteuse.

L'établissement du diagnostic d'une impaludation est établi par l'observation des *Plasmodium* dans le sang du malade lors du pic fébrile. Il existe différentes méthodes de préparation et d'observation qui sont détaillées dans cet ouvrage.

Enfin, les mesures prophylactiques vis à vis du paludisme sont de deux types : la prévention contre la piqûre d'*Anopheles* (vecteur) et prise de traitements antipaludéens à visée prophylactique. Cette prévention est à adapter en fonction du type de voyageur (enfant, adulte, femme enceinte) et de la zone géographique où il séjourne (zone holoendémique, hyperendémique, mesoendémique, hypoendémique).

L'un des Objectifs du Millénaire pour le Développement est d'éradiquer le paludisme. Les méthodes de diagnostic plus performantes, la prise en charge plus rapide et adaptée ainsi que les mesures préventives qui ont été renforcées ont permis un recul considérable de la pathologie.

Mais, l'élaboration d'un vaccin antipaludéen aiderait grandement à cet objectif. Plusieurs études sont actuellement en cours, notamment par les laboratoires GlaxoSmithKline et Sanofi Pasteur. Ces études semblent prometteuses et pourraient aboutir, dans quelques années, à la mise sur le marché d'un vaccin qui protégerait les populations les plus exposées pendant plusieurs mois.

MOTS CLES : paludisme, formes parasitaires, clinique, diagnostic, traitements, conseils à l'officine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur J.M. BARADEL	Laboratoire de parasitologie-mycologie du C.H.U. de Brabois	<p>Expérimentale <input type="checkbox"/></p> <p>Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Thème <input type="checkbox"/></p>

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	--	---