Marc Wery Umberto d'Alessandro
Charles Delacollette Marc Coosemans

le paludisme
de l'Afrique tropicale

Institut de Médecine Tropicale
"Prince Léopold"

Bureau d'Etudes et de Recherches
pour la Promotion de la Santé

LIVRE NUMÉRIQUE GRATUIT

Vous pouvez télécharger en ligne gratuitement et légalement ce livre numérisé d'après l'original édité par le BERPS de Kangu-Mayumbe, en République démocratique du Congo. Le livre est au format « PDF Searchable », c'est-à-dire qu'il permet de faire des recherches instantanées de mots et de phrases dans le document.

© *A noter que le Bureau d'Etudes et de Recherche pour la Promotion de la Santé (BERPS) conserve tous ses droits sur la propriété intellectuelle de ses ouvrages publiés sous forme numérique et qu'aucune exploitation commerciale ne peut être faite des fichiers mis à disposition.*

Pour soutenir le Centre pour la Promotion de la Santé :

Vous pouvez aider les médecins des régions isolées du Congo à effectuer un travail de qualité : le Centre pour la Promotion de la Santé de Kangu-Mayumbe propose une mini-bibliothèque de 28 manuels, réalisés par l'équipe du Centre, et spécialement adaptés aux conditions que rencontrent les médecins d'Afrique Centrale en région d'isolement. Disponible au Congo et en Belgique. Coût : 132 €.

Vous pouvez aussi aider les élèves infirmières/infirmiers du Congo à mieux se préparer à effectuer un travail de qualité : le Centre propose une mini-bibliothèque de 24 manuels pour étudiants. Après ses études, tout au long de sa vie professionnelle, l'infirmière / l'infirmier aura souvent l'occasion de consulter les manuels de référence de la bibliothèque reçue. Coût : 75 €.

Pour plus de détails et d'autres façons d'aider, consulter : **http://berps.afrikblog.com**

ou s'adresser à : **berps_kangu@yahoo.fr**

Numérisation et mise en ligne sur le

« Blog des Amis du Centre pour la Promotion de la Santé » par :

ASSOCIATION "SOLIDARITÉ CONGO"

à La Hulpe (BE)

Le livre numérique a été obtenu à partir du scanning du livre original et traitement par un logiciel de reconnaissance de caractères (OCR). Des anomalies et errata peuvent subsister.

Merci de les signaler à : **tamtam_1310@yahoo.fr**

Marc Wéry *
Marc Coosemans **
Umberto d'Alessandro **
Charles Delacollette ***

* Professeur émérite
** Chef de service au département de Parasitologie
*** Médecin consultant indépendant – retraité de l'OMS « Faire Réculer le Paludisme »

le paludisme
de l'Afrique tropicale

Collection dirigée en R.D. Congo par
Jacques Courtejoie
directeur du BERPS – Kangu-Mayumbe
ancien expert de l'Organisation mondiale de la Santé

Institut de Médecine Tropicale
« Prince Léopold »
155, Nationalestraat
B-2000 Antwerpen, Belgique

Bureau d'Etudes et de Recherches
pour la Promotion de la Santé
B.P. 1800 Kangu-Mayumbe – R.D.Congo
e-mail : berps_kangu@yahoo.fr
Tél. 00243 99 99 888 21

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Edité par le
Centre pour la Promotion de la Santé
B.P. 1800 Kangu-Mayumbe, R.D.Congo
Clément Nzungu Mavinga, directeur
Roger Mabiala Zimuangu, directeur adjoint

grâce au

Ministère de la Santé Publique
de la République Démocratique du Congo

Mise en page

Olivier Ngimbi Ngimbi

La publication de cet ouvrage a été
rendue possible par une assistance de

l'Ambassade Royale
des Pays-Bas
à Kinshasa

que le Centre pour la Promotion de la Santé
de Kangu-Mayumbe remercie vivement

© 2014 – BERPS – Kangu-Mayumbe

Dépôt légal n°3.0210.75.84 en R.D.Congo

(C) berps_kangu@yahoo.fr

introduction

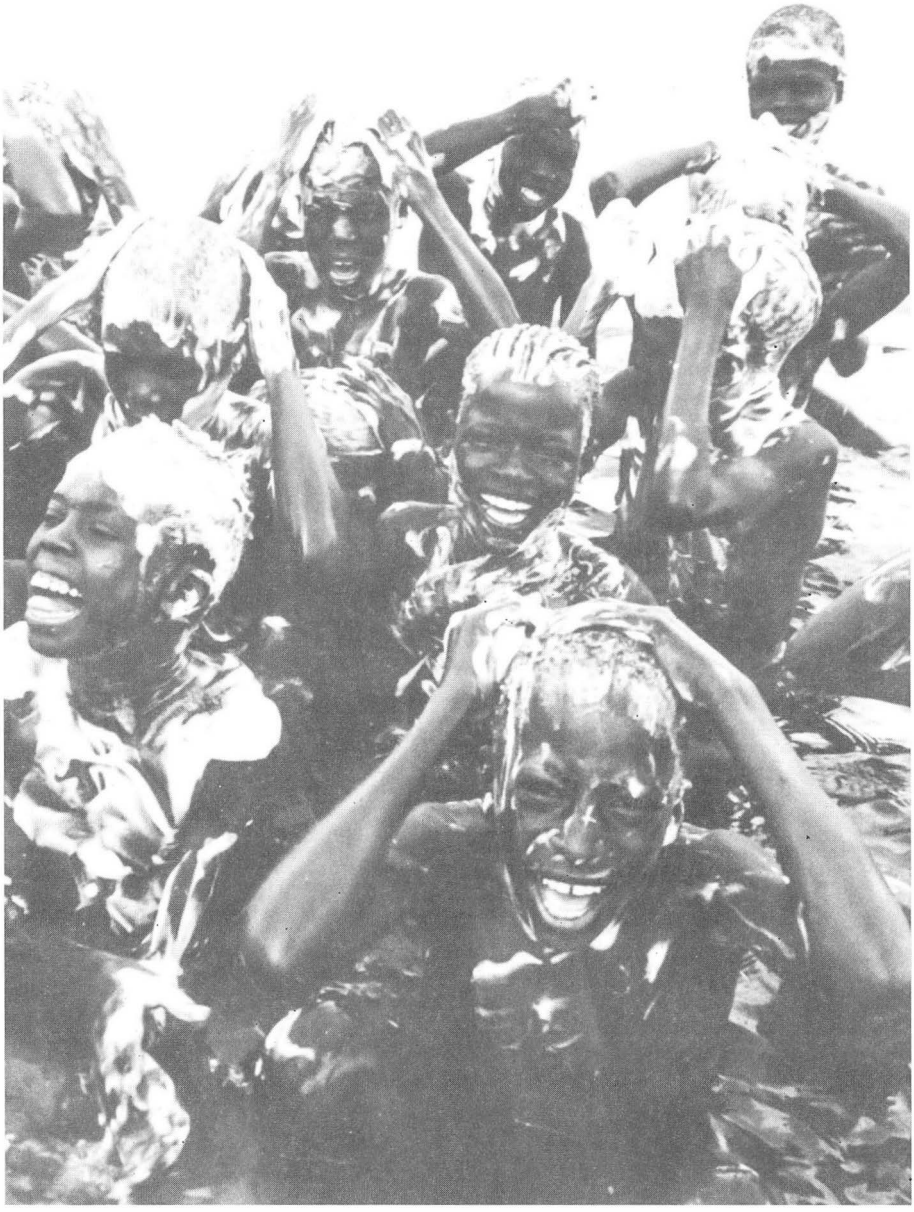
En Afrique au Sud du Sahara, c'est *Plasmodium falciparum* qui est responsable de plus de 95 % des infections paludéennes. Le présent document est donc spécialement axé sur le comportement de cette espèce parasitaire.

L'extension constante de la chloroquino-résistance amène trois handicaps dans la prise en charge des cas de paludisme:

1. Il n'y a plus de schéma prophylactique simple, fiable, peu toxique et bon marché: les personnes sous prophylaxie ne sont plus à l'abri d'un accès de paludisme.
2. Pour le traitement des cas, l'inefficacité totale ou partielle des schémas classiques à base de chloroquine force à recourir à des alternatives plus compliquées et moins bien tolérées.
3. Les tableaux cliniques inhabituels (formes frustes, partiellement contrôlées) sont la cause de morbidité méconnue et de retard dans le traitement du patient.

D'autre part, les méthodes de lutte anti-vectorielle classiques par pulvérisation d'insecticides se heurtent, en de nombreux endroits, à des limitations incompatibles avec les critères d'efficacité: les pulvérisations dans les zones urbaines sont trop chères et difficiles à organiser; la résistance aux insecticides des anophèles obligent à choisir des produits plus chers et plus toxiques; la résistance des habitants à l'obligation de traiter leur maison empêche une couverture efficace. D'où le regain d'intérêt pour les méthodes de lutte individuelles: les moustiquaires (si possible imprégnées d'insecticides); les fumigations (spirales); les répulsifs (*Deet*)...

(C) berps_kangu@ya



L'anophèle n'est pas le seul qui apprécie les collections d'eau

(C) berps_kangu@yahoo.f

chapitre 1

biologie des parasites

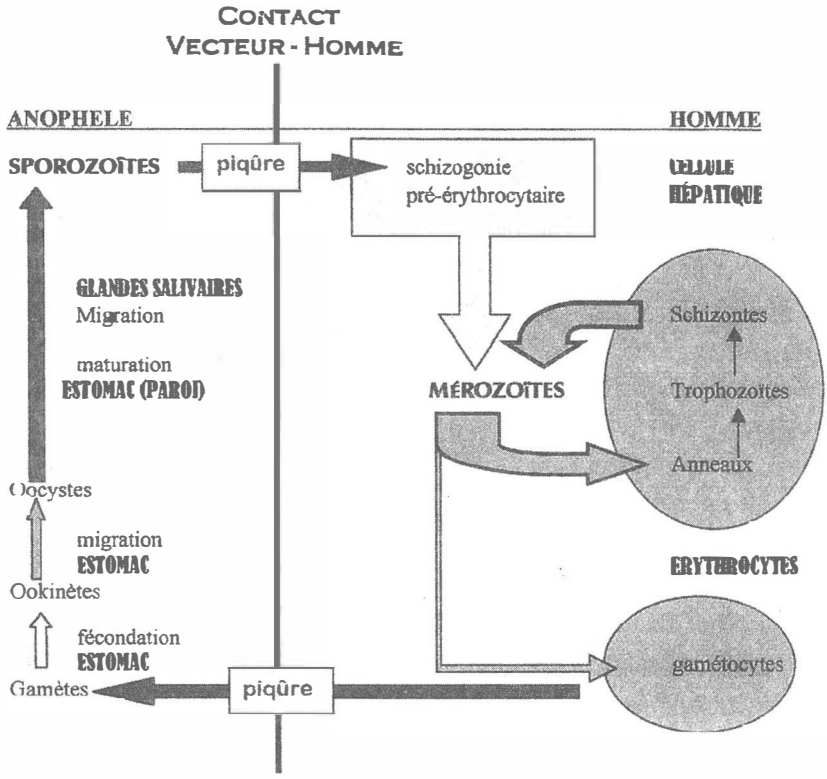
Après l'inoculation à l'homme par l'anophèle, les formes asexuées du plasmodium envahissent successivement deux types de cellules de l'hôte vertébré : d'abord les hépatocytes puis les érythrocytes. Ils s'y multiplient par schizogonie (divisions nucléaires multiples suivies par le morcellement du cytoplasme).

Les formes « invasives » (capables de pénétrer dans une cellule) sont le *sporozoïte* et le *mérozoïte.* Les sporozoïtes, stade infectant, sont formés chez le moustique. Injectés à l'homme lors de la piqûre, ils pénètrent dans les hépatocytes (cellules du foie). Les mérozoïtes sont formés à l'issue des schizogonies (hépatique ou érythrocytaire). Ils pénètrent dans les globules rouges (érythrocytes).

Dans les hépatocytes (*schizogonie pré-érythrocytaire* ou hépatique) la présence et la multiplication du parasite sont asymptomatiques; le patient est en période d'incubation. La maturation de ce stade dure une à deux semaines et produit des mérozoïtes, stade parasitaire qui envahit le sang. Dans les infections à *P.vivax* et *P. ovale* , une schizogonie hépatique lente (*hypnozoïtes*) peut amener la libération de mérozoïtes dans le sang jusqu'à 18 mois après la piqûre du moustique, causant les rechutes tardives de malaria. Dans les infections à *P. falciparum* et à *P. malariae,* le cycle hépatique lent n'existe pas et les rechutes d'origine hépatique sont exclues.

(C) berps_kangu@yahoo.

Fig.1 : le cycle du plasmodium



Remarques

Formes invasives, extracellulaires : ***sporozoïtes, mérozoïtes.*** *Pour que le plasmodium puisse compléter son cycle, il faut que l'anophèle s'infecte en avalant des gamétocytes avec le sang ingéré, puis, après la période de maturation, inocule les sporozoïtes avec la salive injectée à l'endroit de la piqûre.*

(C) berps_kangu@yahoo.

Dans les érythrocytes (*schizogonie érythrocytaire*) la pénétration d'un mérokoïte et sa maturation en schizonte qui prend 48 heures (*Plasmodium falciparum, P. vivax* et *P. ovale*) ou 72 heures (*Plasmodium malariae*) conduit à la destruction du globule rouge hôte et la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Chacun d'entre eux recommence un cycle de multiplication dans un autre globule rouge : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès de paludisme.

A partir du sang, le parasite passe chez le vecteur (moustique anophèle) sous forme d'un stade sexué provenant aussi d'un mérozoïte et ayant subi dans le globule rouge une maturation d'une dizaine de jours et une différenciation sexuée (gamétocytes mâles et femelles). Chez l'anophèle, après un repas sanguin pris chez un sujet infecté, les gamètes mâles et femelles provenant du sang de l'homme se fécondent dans l'estomac. Les zygotes (œufs fécondés) ainsi formés sortent activement de l'estomac (sous forme *d'ookinète* mobile) et deviennent des *oocystes*. A l'intérieur de l'oocyste, les cellules parasitaires se multiplient activement provoquant un accroissement de taille: c'est la maturation de l'oocyste, elle a lieu sur la face externe de la paroi stomacale. Après plusieurs jours de maturation chaque oocyste libère quelques centaines de sporozoïtes autour de l'estomac du moustique. Ceux-ci constituent, comme on l'a vu, le stade infectant pour l'homme. Ils migrent vers les glandes salivaires, attendant l'occasion d'être injectés avec la salive, lors d'une piqûre, à un nouvel hôte vertébré: un nouveau sujet s'infecte. Le cycle de reproduction sexuée, qui a lieu chez le moustique, s'appelle la *sporogonie*.

(C) berps_kangu@yahoo

chapitre 2

le plasmodium et l'homme

L'homme héberge les deux schizogonies hépatique et érythrocytaire, ainsi que la maturation de mérozoïtes en gamétocytes (début de la sporogonie). Le porteur de gamétocytes (stade sexué mature) est le seul réservoir des plasmodiums humains pour la transmission. Il n'y a pas de réservoir animal. Le parasitisme des globules rouges par les stades de la schizogonie (cycle asexué) est le seul à provoquer une pathologie. Dans le sang d'un sujet infecté, on pourra donc trouver, en théorie, des globules rouges parasités par les stades schizogoniques: jeunes anneaux, trophozoïtes, schizontes jeunes et mûrs, ainsi que des gamétocytes. Chez *P. falciparum* , les formes de maturation schizogoniques, séquestrées dans les vaisseaux des viscères, ne seront pas retrouvés dans le sang périphérique. On n'y trouvera que des formes jeunes asexuées (anneaux et trophozoïtes) ainsi que des gamétocytes (formes en banane). Des schizontes de *P. falciparum* présents dans un prélèvement de sang au doigt est un signe d'extrême gravité.

Chez les autres espèces plasmodiales, tous les stades de la schizogonie se retrouvent dans les prélèvements de sang périphérique.

La succession des cycles schizogoniques érythrocytaires toutes les 48 heures fait monter la parasitémie qui devient visible dans les prélèvements (parasitémie asymptomatique) puis dépasse

(C) berps_kangu@yahoo.fi

le seuil clinique (fig. 2) où le patient devient, fébrile et enfin atteint le niveau de l'accès pernicieux qui peut causer la mort.

Chez le sujet qui vit dans une zone endémique et est régulièrement infecté par des plasmodiums, une résistance immune s'installe qui va freiner la multiplication du parasite. Les accès cliniques deviennent plus rares, la parasitémie persiste à un niveau plus bas, asymptomatique.

Légende de la figure 2

Inoculation : *par piqûre d'un anophèle infesté.*

Durée du cycle hépatique : *entre l'inoculation de sporozoïtes par le moustique et l'arrivée des mérozoïtes dans le sang.*

Seuil de patence : *niveau de parasitémie à partir duquel on peut détecter les parasites au microscope; il dépend de la sensibilité de l'examen microscopique.*

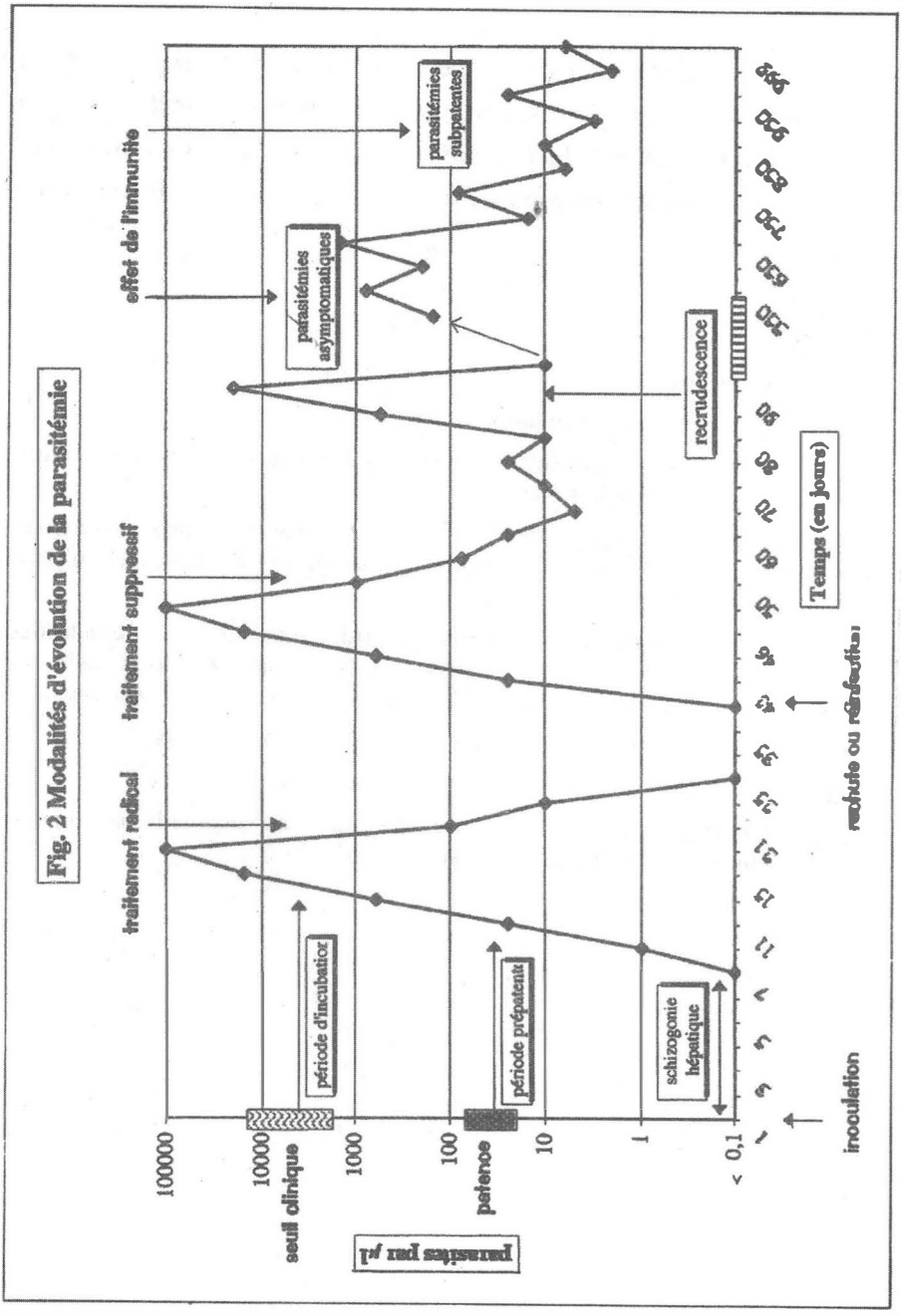
Seuil clinique : *niveau de parasitémie à partir duquel le sujet présente des symptômes (fièvre etc...). Il dépend de la sensibilité individuelle au Plasmodium, de l'état de protection immune, de l'espèce de Plasmodium.*

Immunité : *acquise par les contacts antérieurs avec le même parasite.*

Traitement radical : *fait disparaitre tous les parasites*

Traitement suppressif : *fait disparaitre les symptômes; abaisse la parasitémie en dessous du seuil clinique (le patient est "guéri").*

(C) berps_kangu@yahoo.fr



(C) berps_kangu@yahoo.fr

1. paramètres de la biologie humaine qui influencent le développement du parasite

1. l'immunité, acquise au contact du parasite, qui freine la multiplication des parasites dans le sang;
2. l'immunité congénitale, anticorps passés de la mère au nouveau-né: elle protège celui-ci pendant environ 6 mois contre les accès graves;
3. les hémoglobulines anormales, HbF responsable des thalassémies et HbS causant la drépanocytose sont plus difficilement utilisables par *P. falciparum* au cours de son développement érythrocytaire; elles perturbent la schizogonie et diminuent donc la virulence du parasite;
4. la déficience en G-6-PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) freine aussi le développement du parasite qui utilise cet enzyme pendant sa maturation;
5. l'absence des antigènes de groupe sanguin DUFFY sur la paroi de l'érythrocyte empêche la pénétration des mérozoïtes de *P. vivax :* cette espèce plasmodiale n'existe donc pas chez les sujets DUFFY A(-) B(-), largement majoritaires en Afrique centrale et de l'Ouest.

2. paramètres de la biologie du plasmodium qui influencent son développement chez l'homme

1. l'infection chez l'homme survient suite à l'inocu-lation de sporozoïtes par les moustiques;
2. le niveau atteint de parasitémie dépend de la virulence, ou vitesse de multiplication du parasite *(P. falciparum* est le plus rapide) ;

(C) berps_kangu@yahoo.fr

3. séquestration dans les vaisseaux viscéraux des érythrocytes contenant des schizontes de *P. falciparum :* thromboses et infarctus dans les organes profonds;

4. cycle pré-érythrocytaire lent dans les hépatocytes: nouvelles vagues d'infection sanguine (rechutes) longtemps après une piqûre d'anophèle infecté; seulement présent chez *P. vivax* et *P. ovale.*

3. conséquences de l'infection pour l'homme

A partir de l'état de l'état de sujet non infecté, l'homme peut développer les états suivants (fig. 3) :

(0) porteur de schizontes ou hypnozoïtes dans le foie: rien dans le sang;

(1) sujet infecté asymptomatique: parasitémie présente;

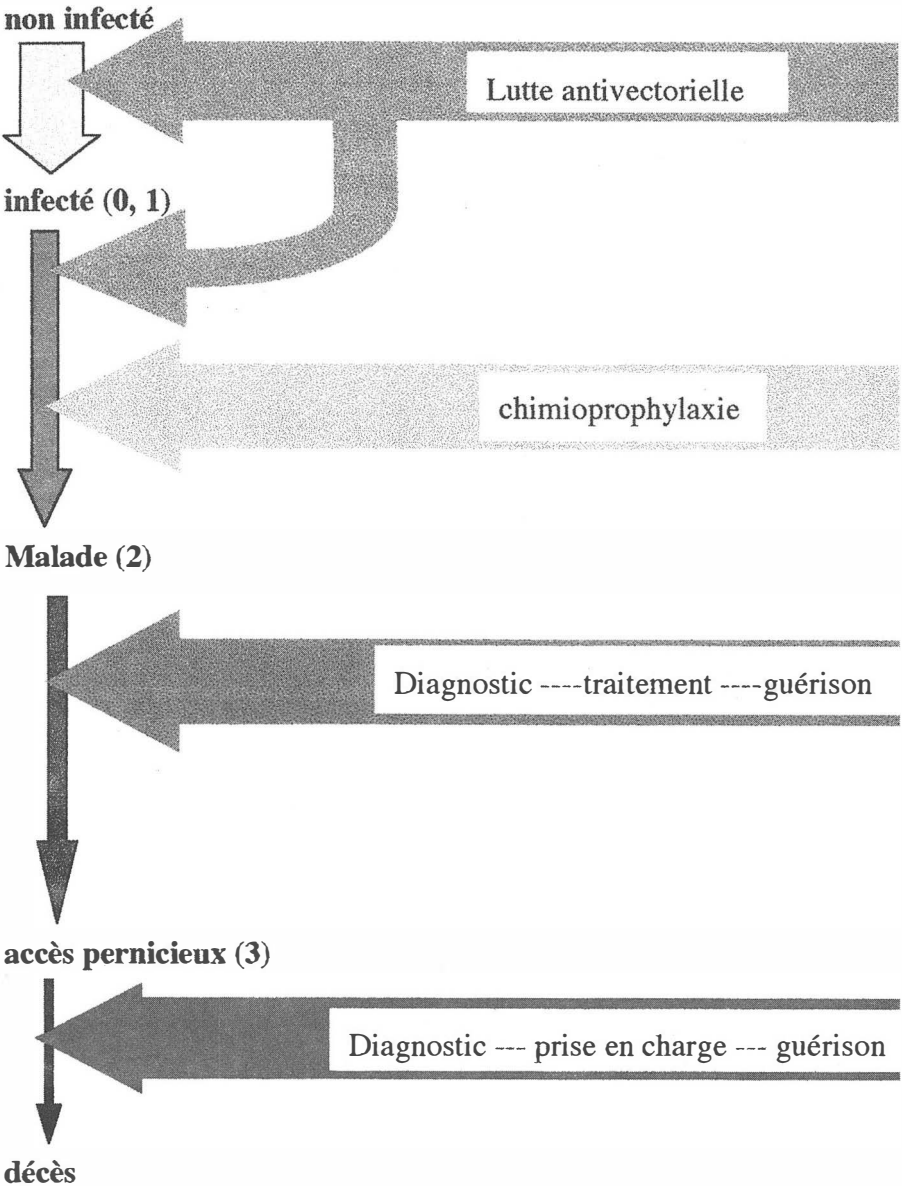
(2) malade (accès simple de paludisme): parasitémie élevée, causant des symptômes;

(3) malade grave (paludisme sévère ou compliqué, accès pernicieux, cérébral): parasitémie très élevée;

(4) à tous les niveaux d'infection sanguine des gamétocytes peuvent être présents dans le sang périphérique: l'anophèle s'infecte en se nourrissant sur un homme infecté ou malade qui joue le rôle de réservoir de l'infection. Un traitement réussi de l'accès laisse persister les gamétocytes. Ceux-ci peuvent être vus pendant plusieurs jours au microscope.

(C) berps_kangu@yahoo.

Fig. 3 : niveaux possibles de l'état d'un sujet face à l'endémie malarienne : interventions possibles



(C) berps_kangu@yahoo.fi

chapitre 3

le plasmodium et l'anophèle

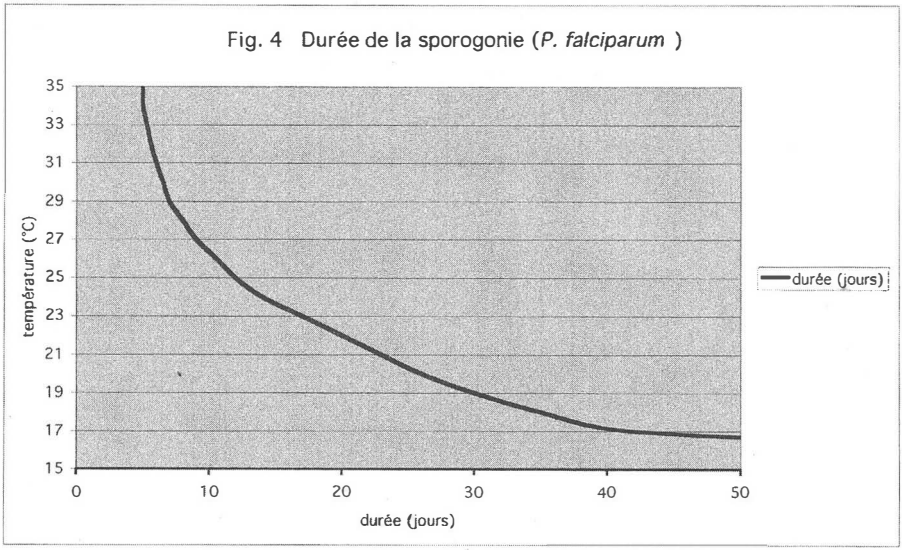
Le moustique *(Anopheles)* est le vecteur du paludisme et.héberge la sporogonie du plasmodium. La durée de la maturation des oocystes dépend de la température ambiante: le moustique devient infectant pour l'homme à partir du moment où les sporozoïtes, libérés par les oocystes mûrs sont arrivés dans les glandes salivaires. Le climat influence la transmission du paludisme: plus la température est élevée, plus courte est la sporogonie (8 jours à 30°C pour *P. falciparum).* En dessous de 18°C et au dessus de 33°C, le développement de *P. falciparum* est arrêté chez le moustique (fig. 4).

1. larves

L'anophèle a besoin, pour sa reproduction, de la présence de collections d'eau de surface, calme de préférence, non polluée. Cependant, des populations de *An. gambiae* ont été retrouvées dans des eaux fortement polluées: phénomène d'adaptation au milieu urbain? Ses larves sont aquatiques et la durée de la vie larvaire est fonction de la température, de l'ordre d'une huitaine de jours dans les conditions tropicales, après quoi la larve se transforme en nymphe et 24 heures plus tard, l'éclosion a lieu. Les nymphes, bien que mobiles, ne se nourrissent plus, elles sont donc peu touchées par l'épandage d'insecticides (larvicides) actifs par ingestion.

(C) berps_kangu@yahoo.

Fig. 4 : durée de la sporogonie en rapport avec la température ambiante



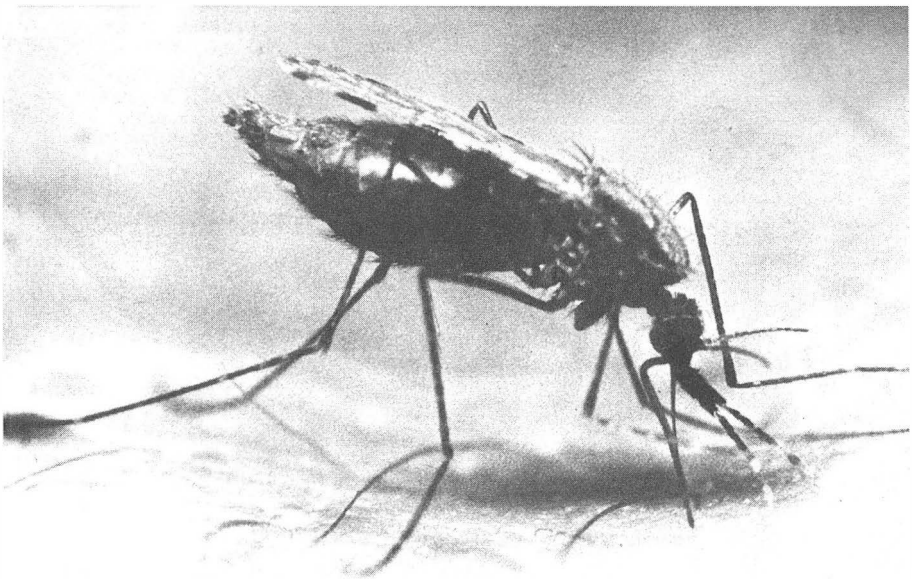
Les caractéristiques des gîtes larvaires peuvent être décrites en termes écologiques: degré d'ensoleillement, salinité, profondeur, substrat, végétation, etc. Chaque espèce de moustique et particulièrement d'anophèle a une préférence pour un type de gîte bien particulier.

2. adultes

Le mâle, ne se nourrit pas de sang: il ne joue donc aucun rôle dans la transmission du paludisme. Dans les 3 jours qui

(C) berps_kangu@yahoo.f

suivent son éclosion, son activité sexuelle maximale l'amène à féconder une femelle. Une seule copulation suffit: le stock de spermatozoïdes est conservé chez la femelle dans la spermathèque. Ils serviront pendant toute la vie à féconder les oeufs lors des pontes successives. .



OMS

C'est entre le crépuscule et le lever du soleil que la femelle de l'anophèle cherche une victime pour se nourrir de son sang.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

La femelle est fécondée quarante huit heures au plus tard après son éclosion. Elle se met ensuite immédiatement à la recherche d'un repas de sang sur l'hôte de son choix. La maturation des oeufs chez la femelle dépend en effet de la présence de sang dans son tube digestif, d'où les habitudes hématophages obligées de la femelle de moustiques: dans les conditions optimales, un repas de sang est pris tous les 2 à 3 jours.

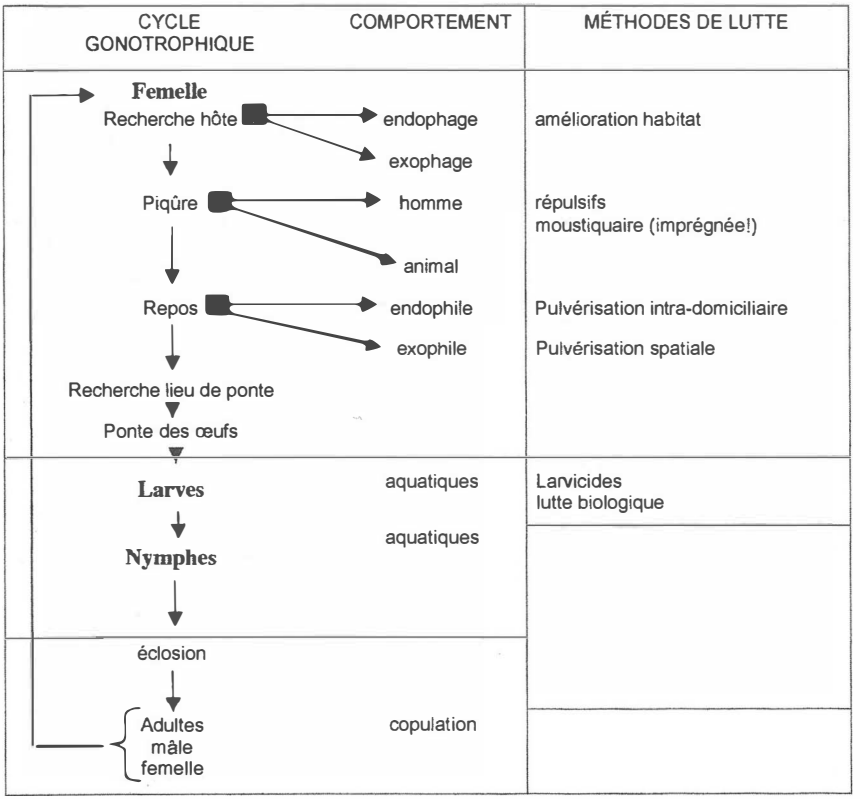
Ce cycle de reproduction qui s'appelle "cycle gonotrophique" (fig.5) découpe donc la vie du moustique femelle en périodes de 48 à 72 heures qui se suivent sans interruption et qui, chacune, comprennent un repas sanguin, une période de repos et de maturation des oeufs, la ponte sur la surface de l'eau. Après la ponte, la femelle recommence à chercher une victime pour se nourrir de sang. L'activité agressive des femelles est toujours nocturne, entre le crépuscule et le lever du jour, avec des périodes préférentielles selon l'espèce d'anophèle. Les repas sont pris le plus souvent, mais pas toujours, dans les habitations (endophilie). La durée du cycle gonotrophique est donc le temps qui sépare deux repas sanguins consécutifs.

3. les espèces vectrices

En Afrique tropicale, *An. funestus* mais surtout *An. gambiae sensu lato* sont des vecteurs redoutables. Ils sont responsables du haut degré de stabilité du paludisme observé sur la majeure partie du continent en raison de leur préférence trophique pour l'homme et leur grande longévité. *An. nili* et *An. moucheti* sont des vecteurs d'importance secondaire mais, localement, ils peuvent être redoutables.

(C) berps_kangu@yahoo.

Fig. 5 : le cycle gonotrophique



(C) berps_kangu@yahoo.fr

An. gambiae sensu lato est constitué d'un complexe de six espèces jumelles et donc morphologiquement semblables.

Deux de ces espèces ont un développement larvaire dans les eaux saumâtres, le long du littoral: *An. merus* sur la côte Est et *An. melas* sur la côte Ouest du continent. En Afrique de l'Ouest, la faible transmission palustre à proximité des mangroves s'explique par la faible anthropophilie d'*An. melas*. Deux autres espèces sont moins répandues et se gorgent uniquement sur animaux.

An. gambiae sensu stricto et *An. arabiensis* sont les principales espèces vectrices du complexe gambiae. Elles ont une large distribution, la première est dominante en zones humides, la deuxième domine dans les régions plus sèches, mais leurs zones de distribution se superposent largement. Leurs gîtes larvaires sont habituellement des collections d'eau peu profondes et ensoleillées d'où sa rareté dans la forêt. En milieu forestier, la densité du vecteur augmente avec la création de clairières autour des habitations. Chaque empreinte de pas constitue un gîte potentiel où de nombreuses larves peuvent se développer. Dans bien des cas, la lutte antilarvaire sera donc inapplicable. Les préférences trophiques (anthropophilie, zoophilie) de ces deux espèces sont surtout modulées par la disponibilité d'hôtes humains ou animaux mais de manière générale, *An. gambiae s.s.* est plus anthropophile qu'*An. arabiensis.*

En Afrique de l'Ouest, il est apparu qu'*An.gambiae s.s.* est à son tour un groupe de plusieurs formes distinctes qui ne s'inter-fécondent pour ainsi dire pas. Les formes *Savane* et *Forêt* sont principalement dépendantes de la pluviométrie et on les retrouve à peu près partout en Afrique tropicale. La forme *Bamako* est associée aux cours d'eau à faible débit ou aux poches d'eaux stagnantes dans les lits de rivières. On la retrouve

(C) berps_kangu@yahoo.f

uniquement au Mali et au nord de la Guinée et ce tardivement durant la saison de pluies. La forme *Mopti* est étroitement associée aux plaines inondées et aux cultures irriguées du Mali, de Guinée, Côte d'Ivoire et Burkina Faso. Dans ces régions cette forme est dominante en saison sèche; il semble que cette forme soit mieux adaptée au climat aride que ne l'est *An. arabiensis*.

La situation est moins complexe en Afrique de l'Est. Le mélange hétérogène de ces unités taxonomiques affecte l'efficience de la transmission et la valeur relative des mesures de lutte. Ainsi la mutation "*kdr*" impliquant la résistance aux pyréthrinoïdes, insecticides utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires, est largement présente dans la forme *Savane* de l'Afrique de l'Ouest. Par contre les formes *Mopti* d'*An. gambiae s.s.* et *An. arabiensis* sont toujours sensibles à ces insecticides bien que sévissant dans les même localités.

An. funestus se développe dans des collections d'eau plus ou moins permanentes caractérisées par la présence d'une végétation émergente. En zone de savane, *An. funestus* assure généralement le relais de *An. gambiae s.l.* durant la deuxième moitié et vers la fin de la saison des pluies.

Bien que moins abondant, *An. nili* est répandu en Afrique tropicale. Les larves se développent dans les anses des cours d'eau. *An. moucheti* se développe dans les cours d'eau à faible débit du massif forestier d'Afrique centrale.

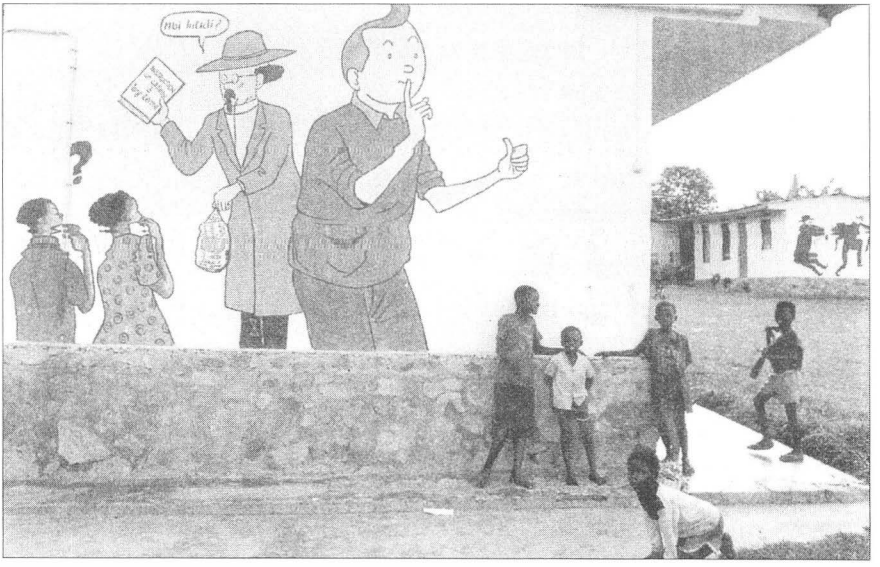
D'autres espèces d'anophèles, comme *An. pharoensis*, *An. coustani*, *An. ziemanni*, *An. tenebrosus* sont anthropophiles et souvent très abondantes. Leur trop courte longévité ne permet pas de leur attribuer un rôle dans la transmission du paludisme.

(C) berps_kangu@yaho

paramètres de la biologie du vecteur régissant la transmission du paludisme

1. l'abondance de moustiques vecteurs (exprimée en densité anophélienne, nombre d'anophèles par rapport au nombre de personnes vivant dans le même milieu);

2. le taux de contact homme-vecteur dépend du rythme des repas de sang, lui-même déterminé par la longueur du cycle gonotrophique et des habitudes nutritionnelles: repas sanguin pris sur l'homme ou l'animal (anthropophilie ou zoophilie); le repas sanguin peut être pris dans la maison ou dehors (endophage ou exophage); après la prise du repas sanguin le moustique se repose à l'intérieur des maisons (endophilie) ou à l'extérieur (exoplilie). Les pulvérisations intradomiciliaires et les moustiquaires imprégnées employées contre les moustiques adultes auront d'autant plus d'effet que ceux-ci sont endophages et endophiles.



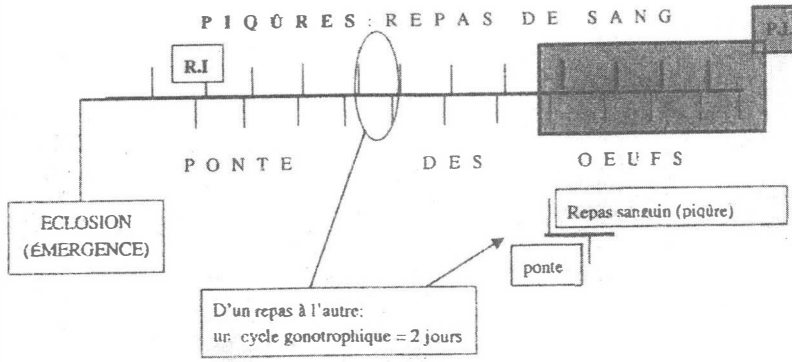
Frédéric Sauterau

Il n'est jamais trop tôt pour apprendre aux enfants comment le paludisme se transmet et comment il peut être prévenu

(C) berps_kangu@yahoo.fr

3. la durée de vie moyenne des anophèles détermine de manière très importante la capacité de transmission d'une population anophélienne (fig. 6); en effet, seuls les anophèles qui survivent pendant un temps assez long permettront l'accomplissement du cycle du plasmodium chez le moustique (12 jours à 25°C pour *P. falciparum)* et pourront inoculer les sporozoïtes à une série de personnes (lors de chaque piqûre, au rythme d'une tous les deux à trois jours).

Fig. 6 : cycle gonotrophique et longévité



Légende

Pour *P. falciparum,* à 25°C, le cycle sporogonique est de 12 jours.

Cycle gonotrophique : 2 jours

Durée de vie de ce moustique : 24 jours environ (12 piqûres, dont les quatre dernières infectantes)

La première piqûre infectante a lieu 12 jours après le repas infectant.

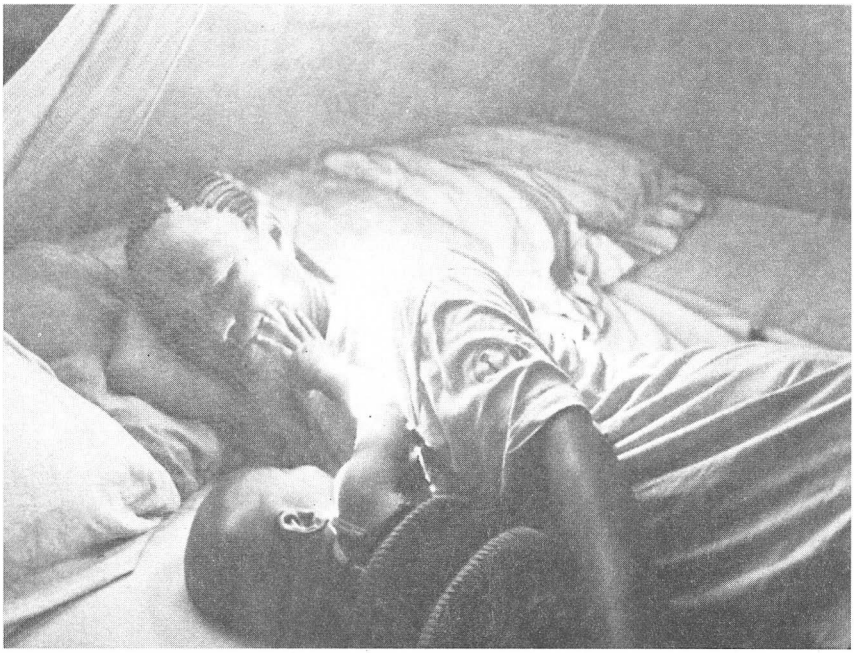
R.I. repas infectant (gamétocytes)

P.I. piqûres infectantes (sporozoïtes)

(C) berps_kangu@yahoo.fr

4. dans les zones subtropicales où la température descend pendant la période hivernale, et les zones sahéliennes, où la saison sèche est très longue, l'anophèle peut avoir une période d'hibernation: c'est une pause dans les activités hématophages causant un arrêt transitoire de la transmission.

Tous ces paramètres sont condensés dans la notion de *"capacité vectorielle"*, propriété importante d'une population de moustiques (voir Chap. 4).



C'est dans les régions où les moustiques culex et les maringouins sont nombreux que les moustiquaires de lits sont les plus appréciées par les dormeurs. En effet, ces insectes piquent en soirée. La femelle anophèle, elle, pique en plein sommeil. Elle incommode moins le dormeur par sa piqure. Les moustiquaires de lits sont donc moins appréciées et moins bien utilisées dans les régions d'anophèles.

(C) berps_kangu@yahoo.fi

chapitre 4

épidémiologie et lutte

1. formes étiologiques

a. transmission par vecteur

Les moustiques qui se sont infectés en se nourrissant du sang d'un individu contaminé contenant des gamétocytes risquent de devenir, s'ils survivent assez longtemps, porteurs de sporozoïtes (localisés au niveau de leurs glandes salivaires). La piqûre d'un anophèle infecté dans ses glandes salivaires est la source la plus commune des infections chez l'homme.

Deux facteurs influencent de manière déterminante l'efficacité de la transmission par J'anophèle: la durée de la sporogonie (vitesse de la transformation des gamétocytes en sporozoïtes chez le moustique) et la durée de vie du moustique. En effet, une fois les glandes salivaires chargées de sporozoïtes, l'insecte pourra infecter toutes les personnes qu'il piquera.

b. autres modes de transmission

Le paludisme peut aussi être transmis par transfusion sanguine (paludisme transfusionnel) ou bien par passage mère-enfant de parasites au moment de l'accouchement (paludisme congénital). Le premier est dû à la transfusion de sang contenant des parasites. La période d'incubation sera plus courte que lors de l'infection par piqûre d'anophèle, le cycle hépatique étant inexistant : les parasites du sang du donneur continuent tout simplement leur multiplication dans le sang du receveur.

Le deuxième mode de transmission, dû au passage de globules rouges parasités de la mère au nouveau-né, ne revêt pas

(C) berps_kangu@yahoo.

une importance considérable. Le terrain du nourrisson n'est pas propice au développement normal de l'infection: hémoglobine foetale et anticorps maternels s'y opposent.

2. distribution géographique

Théoriquement, le paludisme peut être transmis partout où il y a des moustiques anthropophiles du genre *Anopheles* . Cependant, après les efforts menés vers le milieu du siècle pour éradiquer cette maladie, seules les régions tropicales et subtropicales sont encore des foyers d'infection. Le climat, et plus particulièrement la température, est une des causes principales de cette situation: cycle du parasite chez le moustique (sporogonie) accéléré en ambiance tropicale (les anophèles deviennent donc infectants pour l'homme plus tôt dans leur vie); activité des moustiques (fréquence plus grande des repas sanguins); constance des conditions climatiques permettant la transmission pendant toute l'année. De plus, les difficultés d'organisation d'un programme de contrôle, la qualité de l'environnement, la nature de l'habitat et les conditions socio-économiques favorisent encore aujourd'hui le contact entre l'homme et le vecteur du paludisme dans la plupart des pays tropicaux.

Les quatre espèces de *Plasmodium* pouvant infecter l'homme ne sont pas distribuées également: leur responsabilité respective dans le nombre total d'accès de paludisme varie en fonction de la région géographique et leur distribution doit être considérée individuellement.

(C) berps_kangu@yahoo.

OMS

Le paludisme peut parfois être transmis de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement (paludisme congénital)

(C) berps_kangu@yahoo.fr

En Afrique tropicale, 95 % des infections sont dues à *P. falciparum; P. ovale* et *P. malariae* sont plus rarement responsables des accès et *P. vivax* est quasi inexistant (voir p. 8 et 10).

3. intensité et stabilité du paludisme

L'intensité et la stabilité dépendent de l'activité et de l'efficacité des moustiques vecteurs (nombre d'inoculations de sporozoïtes par période et par personne) et de la réceptivité de l'homme à l'infection (chaque piqûre infectée causera une nouvelle infection). La stabilité dépend essentiellement des caractéristiques([1]) des espèces vectrices présentes résumées dans le concept de *"Capacité Vectorielle"*

Plusieurs paramètres, concernant l'infection chez l'homme, la maladie ou le vecteur, peuvent être mesurés pour faire une analyse de la situation palustre.

a. paramètres concernant le paludisme-infection

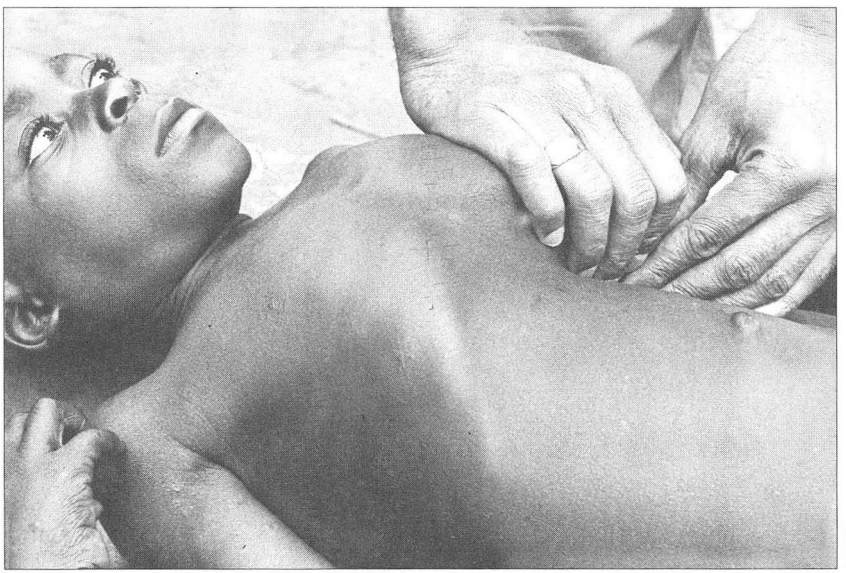
Le **taux parasitaire** ou indice plasmodique est la proportion d'infections palustres parmi les sujets échantillonnés pour une enquête transversale. C'est la mesure de la prévalence de l'infection. Le taux peut varier en fonction du groupe d'âge. La lecture d'une goutte épaisse peut être faite en 5 minutes (si le microscopiste a une bonne expérience) ou mieux, en examinant 100 champs microscopiques (0.1-0.2 µl de sang). La sensibilité de cet examen est de l'ordre de 10 à 20 parasites par µl.

([1]) Durée de vie longue (longévité), sporogonie courte et haute fréquence des piqûres sur l'homme (anthropophilie) font que chaque moustique infecté peut transmettre l'infection à un grand nombre de personnes; il ne faut donc pas beaucoup d'anophèles pour maintenir un taux d'inoculation élevé; les conditions de transmission sont donc toujours réunies: quels que soient les accidents climatiques, il y a assez de moustiques pour qu'une transmission ait lieu.

(C) berps_kangu@yahoo.

La **densité parasitaire** est exprimée pour chaque prélèvement en nombre de parasites par µl de sang ou en pourcentage d'hématies parasitées. La moyenne des densités parasitaires chez les adultes est plus basse que chez l'enfant en zone endémique, reflétant l'acquisition d'une protection immune partielle. Dans la G.E., le microscopiste comptera les parasites pour 200 leucocytes. Multiplié par 40, ce nombre de parasites donne le nombre par µl (200 leucocytes X 40 = 8.000 leucocytes par µl.

Taux ou indice splénique est le pourcentage d'individus (habituellement du groupe d'âge de 2-9 ans) avec splénomégalie, c'est-à-dire une rate hypertrophiée et donc palpable.



OMS

L'indice splénique est le pourcentage des enfants (du groupe d'âge de 2 à 9 ans) avec une rate palpable

(C) berps_kangu@yahoo.fr

La **splénomégalie moyenne** est calculée en multipliant le nombre d'individus dans chaque classe (selon Hackett) par la classe même et en divisant par le nombre d'individus avec splénomégalie (tableau I).

Tableau I : **palpation de la rate : classes de Hackett**

description de la rate	classe splén.	enfants 2-9 ans	calculs interméd.
non palpable	0	14	0 x 14 =0
palpable à l'inspiration	1	25	1 x 25 = 25
dépassant le rebord costal	2	10	2 x 10 = 20
mi-chemin côtes-ombilic	3	3	3 x 3 = 9
atteignant l'ombilic	4	2	4 x 2 = 8
dépassant l'ombilic	5	1	5 x 1 = 5
	Total	55	rate palpable : 41

La splénomégalie moyenne (indice de Hackett) est :

25 + 20 + 9 + 8 + 5 = 67/41 = 1.63

Classification de l'endémicité

Un endroit donné peut être classifié en fonction de l'indice splénique ou du taux parasitaire parmi les enfants âgés de 2 à 9 ans (tableau II).

(C) berps_kangu@yahoo.

Tableau II : **définition des niveaux d'endémicité**

	Taux splénique ou taux parasitaire	
	Enfants 2-9 ans	Adultes
holoendemique	>75%	bas
hyperendemique	50-75%	>25%
mesoendemique	11-50%	
hypoendemique	• 10%	

Cette classification, qui a été un grand classique, n'est pas très satisfaisante. Les paludologues préfèrent actuellement classifier l'endémicité en terme de *stabilité.*

Paludisme stable : Transmission élevée sans variations importantes d'une année à l'autre, avec possibilité de variations saisonnières; développement d'une serai-immunité efficace avant l'âge de 5 ans.

Paludisme instable : La transmission varie d'une année à l'autre. En général la transmission est basse. L'immunité de la population est peu importante et des épidémies peuvent éclater.

Un individu « *semi-immun* » est quelqu'un qui a déjà eu plusieurs infections palustres et qui a développé une certaine immunité. Quoiqu'il puisse faire des accès cliniques, il court peu de risque de développer une forme grave et compliquée.

Un individu « *non-immun* » est quelqu'un qui n'a pas été exposé à l'infection, au moins récemment, et qui n'a acquis aucune immunité.

(C) berps_kangu@yahoo.

b. paramètres concernant le paludisme-maladie

1. *mortalité*

Dans des situations ou le paludisme est endémique, il peut être une cause importante de décès parmi la population. L'estimation de la mortalité peut donner une idée de l'importance du problème. Nous pouvons estimer la mortalité générale ou spécifique ou bien la létalité. Ces 3 estimations sont 3 aspects diffèrent du problème « paludisme » :

Mortalité générale : décès par toutes causes confondues;

Mortalité spécifique : paludisme comme cause de décès;

Létalité palustre : pourcentage de décès parmi tous les cas de paludisme ; elle est calculée d'habitude à partir de cas qui se présentent aux structures sanitaires.

La *mortalité générale* peut être estimée par deux méthodes :

- Surveillance longitudinale avec enregistrement de tous les décès et naissances sur une période de temps plus au moins longue : un ou plusieurs informateurs dans chaque village enregistreront toutes les naissances et tous les décès. Cette information doit être vérifiée et récoltée régulièrement au moins une fois par semaine.
- Recensement annuel de tous les individus résidents dans les zones sous surveillance : chaque maison est numérotée et un numéro unique est donné à chaque individu. L'estimation de l'âge est difficile. Parfois la date est disponible à partir de la carte sanitaire mais en général celle-ci doit être estimée. Après le premier recensement, ceux qui assurent le suivi identifieront les décès, les émigrés comme les immigrés. Il faudra définir ce qu'on considère comme résident (par exemple: habiter dans l'endroit pendant au moins 6 mois).

(C) berps_kangu@yahoo.

OMS

A l'époque où la chloroquine était active contre le paludisme on pourrait envisager la mise à la disposition des familles de médicaments antipaludiques à la maison pour le traitement de tous les cas de fièvre d'origine indéterminée, sans diagnostic de certitude (traitement présomptif du paludisme). Ce n'est plus conseillé aujourd'hui car le parasite est de plus en plus résistant à la chloroquine. Le traitement du paludisme est devenu plus compliqué.

Etablir la *mortalité spécifique* est beaucoup plus difficile si un certificat de décès n'existe pas. Dans ce cas un questionnaire peut être utilisé, quoique sa sensibilité et sa spécificité, surtout pour le paludisme, ne soient pas élevées. Des questions sur la maladie qui a précédé le décès sont posées aux mères des enfants environ 1 mois après leur mort. Le questionnaire est revu indépendamment par 3 médecins qui vont attribuer, chacun d'eux une cause de mort probable. Une cause définitive est assignée si au moins deux médecins posent le même diagnostic.

(C) berps_kangu@yahoo.fi

2. morbidité

L'incidence des cas de paludisme est le nombre de cas par mois ou par an pour 1000 habitants.

La définition d'un cas de paludisme reste floue. Le diagnostic présomptif, sans l'appui du laboratoire n'est pas très fiable puisque les signes et symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques. En zone endémique la majorité de la population a une goutte épaisse positive sans aucun symptôme. La définition clinique d'accès palustre doit tenir compte de la densité parasitaire. Un seuil au-delà duquel les signes et symptômes sont dus au paludisme doit être déterminé. Ce seuil dépendra de l'intensité de transmission..Par exemple, à Ifakara en Tanzanie (300 piqûres infectantes par an) un accès clinique est défini comme fièvre ou histoire de fièvre accompagnée d'une densité parasitaire d'au moins 20.000 parasites/µl. En Gambie, (10 piqûres infectantes par an) un accès clinique est défini comme fièvre avec une densité parasitaire d'au moins 6.000 parasites/µl.

Les accès cliniques peuvent être identifiés par détection active (DA) ou détection passive (DP). Dans la DA les sujets appartenant à une cohorte sont visités régulièrement à la maison. Une goutte épaisse est faite chez les sujets avec fièvre ou histoire de fièvre dans les 24 heures précédant la visite. Dans la DP une goutte épaisse est faite chez tous les sujets avec fièvre ou histoire de fièvre qui fréquentent les centres de santé dans une zone bien déterminée et qui appartiennent à la cohorte sous surveillance. En principe, les cas identifiés par la DP sont plus 'graves' que ceux identifiés par la DA. En Papouasie Nouvelle Guinée les cas identifiés par DP avaient des températures et des densités plus élevées que les cas

(C) berps_kangu@yahoo

DA([2]); au Sénégal la majorité des accès identifiés par DA journalière étaient terminés après 24-48 heures et donc n'auraient jamais pu être identifiés par DP([3]).

Les cas de paludisme grave et compliqué ne peuvent pas être identifiés par DA dans la communauté. La DP à l'hôpital est la meilleure méthode. La définition d'un cas est très importante. Les cas doivent être évalués au moment de l'hospitalisation, avant que le tableau clinique ne change suite au traitement. Une surveillance démographique est nécessaire pour connaître le dénominateur pour le calcul du taux d'incidence. Quand cela n'est pas possible, la population drainée par l'hôpital ou le centre de santé doit être évaluée.

Les méthodes ci-dessus sont relativement difficiles à organiser et-, doivent être appliquées pour une certaine période de temps, au moins un an, pour tenir compte des possibles variations saisonnières. Pour avoir assez rapidement une idée de la situation, une enquête paludométrique transversale peut être faite. Cela consiste à déterminer le taux parasitaire et splénique dans un échantillon représentatif de la population, ou bien chez les groupes à risque. La moyenne de l'hémoglobine ou de l'hématocrite est aussi très informative: dans le cas d'une intervention réussie, cette moyenne devrait augmenter.

c. paramètres concernant l'infection chez les vecteurs

L'indice sporozoïtique est le pourcentage d'anophèles femelles capturés qui montrent à la dissection des sporozoïtes dans les

---

([2]) Cox MJ, Kum DE, Tavul L et al, Dynamics of malaria parasïtaemia associated, with febrile illness in children from a rural arec of Madang, Papua New Guinea. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994; 88:191-197.

([3]) Trape JF, Rogier C. Efficacy of SPf66 vaccine against Plasmodium falciparum malaria in children. Lancez, 1995; 345:8942.

(C) berps_kangu@yahoo

glandes salivaires. Tenant compte de la densité anophélienne agressive pour l'homme, qui est estimée par le nombre de piqûres d'anophèles adultes par homme et par nuit, on pourra calculer le nombre de piqûres infectantes reçues par chaque individu par unité de temps (jour, semaine, mois, année).

4. méthodes de contrôle du paludisme

Il y a deux catégories de méthodes: celles qui sont dirigées contre le parasite *Plasmodium* et celles qui sont dirigées contre le vecteur *Anophèles*.

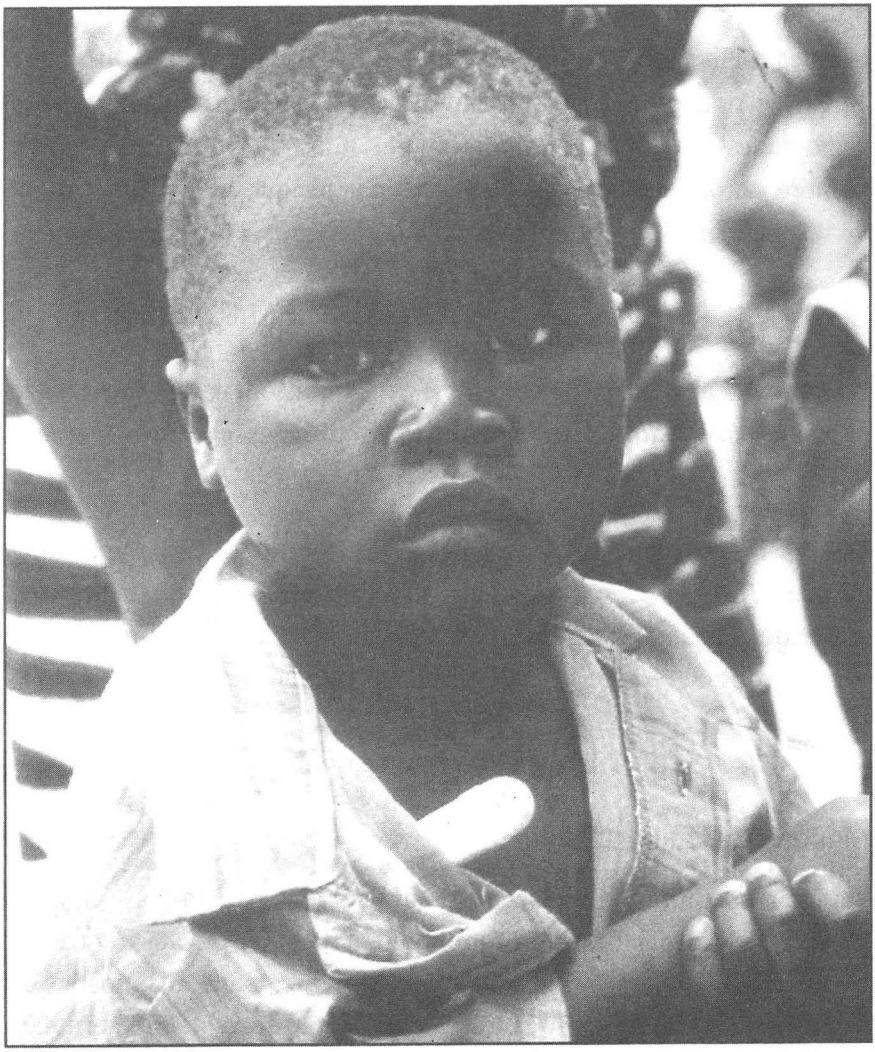
Toutes deux contribuent à diminuer la morbidité et la mortalité palustre. La prise en charge des malades permettra de réduire la durée de la maladie. La lutte antivectorielle et la chimioprophylaxie permettront de réduire l'incidence de la maladie (fig. 3).

a. lutte contre le parasite

1. mesures curatives

Mise à disposition de médicaments antipaludiques à la maison, dans le village (Agents de Santé communautaires) et/ou au Centre de Santé (CdS) pour le *traitement présomptif* (sans diagnostic de certitude: traitement de tous les cas de fièvre d'origine indéterminée (sans localisation inflammatoire); traitement approprié des malades dans les CdS avec ou sans diagnostic au microscope; apprendre à reconnaître les signes de paludisme grave et référence immédiate pour traitement approprié à l'hôpital des cas graves et compliqués diagnostiqués en périphérie.

(C) berps_kangu@yahoo.



OMS

Il y a quelques années, lorsque la chloroquine était encore efficace, toutes les poussées de fièvre étaient traitées par la chloroquine, sans goutte épaisse préalable, sur base de la présomption. Cela n'est plus souhaitable aujourd'hui.

2. mesures préventives

Distribution de médicaments antipaludiques, à titre prophylactique, aux femmes enceintes et dans certains cas aux immigrants ; pour les enfants d'âge préscolaire, la chimioprophylaxie est discutable et actuellement abandonnée.

b. lutte antivectorielle

1. préliminaire: intensité de transmission, infection et maladie

Tous les renseignements concernant les populations de vecteurs sont incorporés dans une variable unique qui est fonction du temps, la capacité vectorielle (CV)([4])

La CV est un concept traduisant le potentiel de transmission d'une population anophélienne.

CV est le nombre de piqûres que les moustiques ayant piqué un individu au jour t font à l'homme pendant le reste de leur vie, une fois achevé le cycle extrinsèque (sporogonique). Le CV exprime donc le taux de reproduction d'une infection par jour à partir d'une personne infectée.

On connaît la relation entre la capacité vectorielle (proportionnelle à la transmission) et l'indice plasmodique (fig. 6).

Il existe, selon le modèle Garki, une CV critique en dessous de laquelle le paludisme ne peut se maintenir à un niveau endémique. Dans la fig. 6, cette valeur est de 0,022

([4]) L. Molineaux & G. Gramiccia: Le Projet Garki. OMS Genève, 1980, p.301 et pp. 314-318.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

nouvelles infections à partir d'un jour (ou plutôt une nuit) d'exposition aux piqûres d'anophèles vecteurs d'une personne infectante (porteur de gamétocytes).

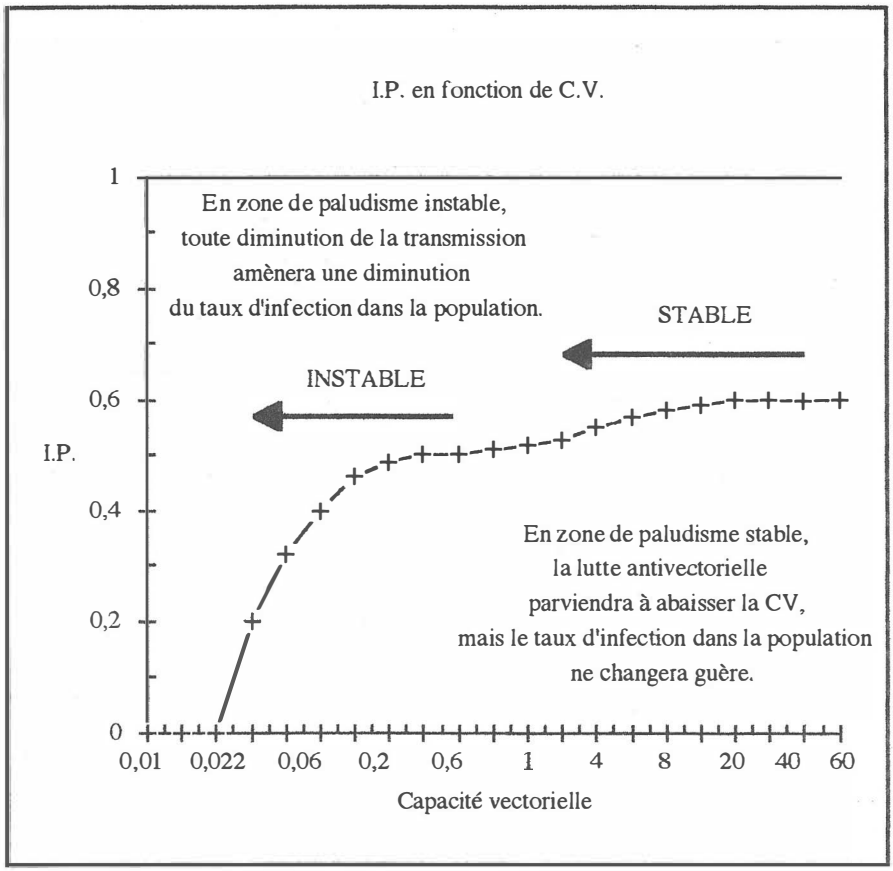
On remarquera que pour des valeurs de CV supérieures à 1, l'indice parasitaire résultant n'augmente plus beaucoup: on atteint un niveau de saturation de l'infection dans la population.

Dans les régions à paludisme **instable** (sahel, hauts plateaux, certaines îles) toute diminution de la transmission entraîne nécessairement une réduction appréciable de l'endémicité palustre. A l'inverse, là où le paludisme est **stable,** une réduction de la transmission n'a pratiquement pas d'effet sur l'endémicité, on est en situation de saturation: (fig. 7).

Cependant, il a été démontré qu'une réduction de la transmission dans les régions de paludisme stable pouvait réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme en réduisant la fréquence des surinfections (nouvelles infections chez des sujets déjà porteurs du parasite) et la probabilité de hautes parasitémies qui en résulte. Dans ces zones, la lutte antivectorielle offre donc un complément intéressant à la chimiothérapie, d'autant plus que les problèmes de résistance médicamenteuse ne font que s'accentuer.

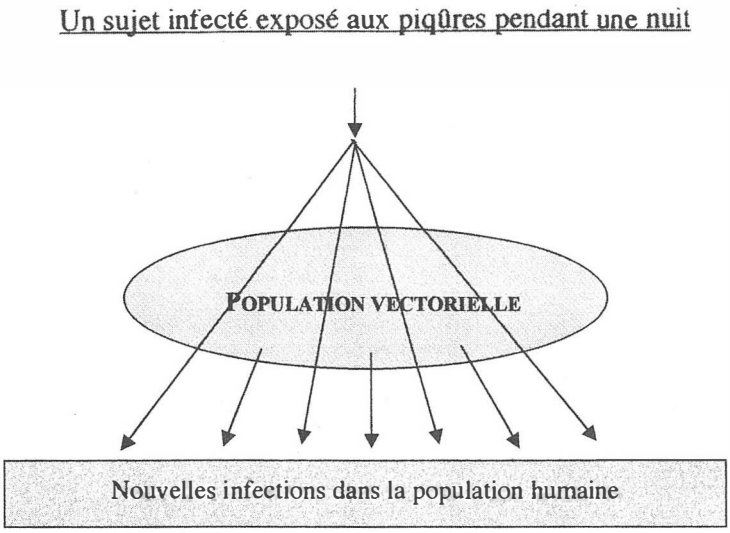
(C) berps_kangu@yaho

Fig. 7 : relations entre capacité vectorielle (CV) et l'indice plasmodique (IP) résultant



(C) berps_kangu@yahoo.fi

Fig. 8 : multiplication des infections par l'activité du vecteur



2. objectifs

Par conséquent, la lutte antivectorielle aura des objectifs différents selon les zones.

Zones à paludisme instable : Réduction du paludisme-infection (prévalence) et de la morbidité-mortalité par une diminution de la transmission.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Zones à paludisme stable: Réduction de la morbidité-mortalité par une diminution de la transmission, mais sans effet direct sur le paludisme infection.

3. activités

❖ *mesures anti-larvaires*

Elles visent à réduire le nombre d'anophèles (diminution de la densité anophélienne).

Les méthodes mécaniques visent à réduire la surface des collections d'eau: drainage, remblayage, nettoyage des drains, assèchement périodique de rizières, etc.

Les larvicides utilisables comprennent le temephos ou Abate®, insecticide peu toxique pour la faune non cible et le *Bacillus thuringiensis* sérotype H 14, insecticide biologique. Vu la faible rémanence des formulations dans l'eau, il faut répéter les traitements toutes les semaines.

La lutte biologique se fait essentiellement par les poissons larvivores *(Gambusia, Oreochromis, Lebistes).*

Un plan d'urbanisation approprié permet de diminuer le nombre de gîtes larvaires potentiels dans les grandes villes africaines.

Pour être efficace, la lutte antilarvaire doit couvrir la quasi totalité des gîtes larvaires, ce qui est illusoire vu la grande dispersion de ces gîtes et leur caractère temporaire ou semi-permanent. Cependant, en milieu urbain, il est théoriquement possible de contrôler les gîtes ainsi que dans des situations écologiques particulières comme dans certaines parties du Soudan où les seuls gîtes à *An. arabiensis* sont des citernes.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Vivant Univers

On peut réduire le nombre d'anophèles en diminuant la surface des collections d'eau (drainage, remblayage...)

(C) berps_kangu@yahoo.fr

❖ *pulvérisations d'insecticides sur les lieux de repos*

Elles visent à réduire la durée de vie des moustiques vecteurs (longévité) et donc la probabilité qu'un moustique infecté puisse devenir infectant.

Des insecticides résiduels (à effet rémanent) sont pulvérisés sur les parois des maisons et des abris à l'aide de pulvérisateurs à pression préalable (Hudson X-pert® compression sprayers([5])). Les anophèles entrent en contact avec l'insecticide généralement après la piqûre lorsqu'ils viennent se poser sur une des parois. Le produit doit agir durant toute la saison de transmission, ce qui nécessite dans bien des cas plusieurs traitements par an. Pour obtenir une diminution de la transmission au niveau de la communauté, on estime que la couverture (proportion des maisons traitées) doit être supérieure à 85 %. La rentabilité des traitements intradomiciliaires est fortement diminuée si l'anophèle a un comportement exophile.

Les insecticides en pulvérisation spatiale à l'extérieur tuent les moustiques qui sont présents au moment de la pulvérisation, mais cet effet est de courte durée, l'insecticide étant lavé par les pluies, emporté par le vent, etc.

([5]) Hudson, 500 N. Michigan Avenue, Chicago IL 60611-3748
http://www.hdHudson.com/vc-xpert.html ; E-mail: Ladybug@hdhudson.com

(C) berps_kangu@yahoo.

Tableau III : **insecticides pour la lutte antipaludique**

Insecticides	Nom dép.	Doses*	Form.	Rémanence
DDT (OC)		2 g/m²	p.m	6-12 mois
malathion (OP)		2 g/m²	p.m	2-3 mois
fenithrothion (OP)		2 g/m²	p.m	3-6 mois
bendiocarb (C)	Ficam®	0.1-0,4 g/m²	p.m	2-3 mois
deltaméthrine (PY)	K-Othrine®	0.01-0,025 g/m²	p.m/e	2-3 mois
perméthrine (PY)		0.5 g/m²	p.m/e	3 mois
lambda cyhalothrine (PY)	Icon®	0.02-0.030 g/m²	p.m	3-6 mois
etofenprox (PY)	Vecton®	0.1-0.3g/m		3-6 mois

Légende :

* : matière active
C : carbamate
e : concentré pour émulsion
OC : organochloré
p.m.: poudre mouillable
PY : pyréthrinoïde
OP : organophosphoré

4. mesures visant à réduire le contact homme-moustique

Elles visent à réduire le nombre d'anophèles s'infectant au contact des personnes infectées et le nombre de personnes s'infectant au contact des anophèles infectés.

❖ *les moustiquaires et leur imprégnation*

Les moustiquaires non imprégnées offrent une bonne protection mécanique. Toutefois, elles perdent leur efficacité lorsqu'elles sont mal bordées, trouées ou plus fréquemment, lorsqu'une partie du corps touche le voilage permettant ainsi aux moustiques de piquer facilement à travers les mailles.

(C) berps_kangu@yahoo.f

Pour pallier ces inconvénients, il convient d'imprégner la moustiquaire avec un insecticide pyréthrinoïde. Ces produits ont trois propriétés agissant simultanément. Ils repoussent les moustiques (effet répulsif) les éloignant ainsi du dormeur et ce, malgré la faible tension de vapeur des pyréthrinoïdes utilisés pour l'imprégnation. Ensuite, ces produits irritent les moustiques, les empêchant de rester posés sur la moustiquaire à la recherche d'un orifice pour y pénétrer ou d'une partie du corps en contact avec le voilage. Enfin, ils exercent sur les moustiques une action insecticide « knock down » qui les tue ou les neutralise immédiatement avant même qu'ils n'aient pu piquer le dormeur.

OMS

Une moustiquaire imprégnée tous les six mois avec de l'insecticide pyréthrinoïde protège bien le dormeur

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Quelque soit l'endroit choisi pour dormir (intérieur ou extérieur), la moustiquaire imprégnée (MI) protégera l'utilisateur. Même trouée, elle conserve son efficacité. De plus, leur double effet, insecticide et excito-répulsif, entraîne une diminution du nombre de moustiques dans la chambre, et donc une protection partielle lorsque l'utilisateur quittera sa moustiquaire ou pour une personne dormant sans moustiquaire dans la même pièce.

De manière générale l'effet insecticide des pyréthrinoïdes est faible sur les *culex* (nuisance), et important sur les *anophèles* vecteurs du paludisme ; en revanche, l'effet excito-répulsif est du même ordre de grandeur pour les deux.

- le problème de la résistance aux pyréthrinoïdes.

  En Afrique de l'Ouest, l'apparition d'anophèles résistants aux pyréthrinoïdes soulève quelques inquiétudes. Cette résistance attribuée au gène *kdr* a pour effet de diminuer l'effet répulsif et l'effet irritant de l'insecticide sur les anophèles résistants. Les moustiques sont donc observés en plus grand nombre dans les habitations, sans qu'il y ait pour autant une augmentation du nombre de piqûres. Les moustiques restant plus longtemps en contact avec la moustiquaire traitée, l'effet insecticide est conservé sur les moustiques résistants produisant le résultat recherché : une réduction de la fréquence des piqûres. Les moustiquaires imprégnées avec des pyréthrinoïdes gardent donc leur efficacité pour la protection individuelle dans les zones de résistance aux pyréthrinoïdes d'Afrique de l'Ouest.

(C) berps_kangu@yahoo.

- quel pyréthrinoïde pour la moustiquaire ?

Parmi les pyréthrinoïdes, la perméthrine est le produit le plus utilisé pour l'imprégnation des moustiquaires. La dose de 200 mg/m² de matière active est aussi efficace que la dose de 500 mg/m² recommandée par l'OMS, mais cette dernière conserve sa pleine efficacité plus longtemps.

Contrairement à certains pyréthrinoïdes cyanés (du groupe α-cyano), très peu de plaintes ont été notifiées quant aux effets secondaires de la perméthrine. Les moustiquaires devront être réimprégnées après 6 mois d'utilisation ou après chaque lavage au savon. Une moustiquaire imprégnée et stockée dans un plastique à l'abri de la lumière conserve pendant plus d'un an ses propriétés insecticides.

Les α-cyano pyréthrinoïdes comme la deltaméthrine et la lambda cyhalothrine, utilisés à des doses beaucoup plus faibles que la perméthrine (15 à 25 mg/m²) ont une meilleure rémanence (un an). Au contact avec la peau, l'insecticide peut provoquer des sensations transitoires de picotements, de brûlures (paresthésie), mais sans conséquence sur la santé. Ces effets secondaires se manifestent principalement durant les manipulations d'imprégnation (irritation des muqueuses) et, à un moindre degré, au cours des premières nuits d'utilisation lorsqu'elles suivent immédiatement l'imprégnation. Pour pallier ces inconvénients, l'industrie a développé en collaboration avec l'OMS, des formulations adaptées à base d'eau, évitant les solvants organiques. L'imprégnation des moustiquaires sera donc toujours faite avec les produits et les concentrations recommandés par l'OMS (tableau ci-dessous).

(C) berps_kangu@yah

La formulation en mico-émulsion (EW) permettrait une meilleure adhésion de l'insecticide aux fibres. Signalons également l'alphacyperméthrine (ou alphaméthrine), utilisée à raison de 30 mg/m² (SC, et tablettes effervescentes). L'éthofenprox a une structure chimique légèrement différente de celle des pyréthrinoïdes classiques, mais son mode d'action est identique. Son principal avantage réside dans l'absence complète d'effet irritant (muqueuses) et sa très faible toxicité pour les mammifères. D'autres pyréthrinoïdes existent dont certains sont en cours d'évaluation par l'OMS. Toutes les formulations recommandées sont désormais à base d'eau, ce qui diminue notablement leur toxicité et leurs effets secondaires du fait de l'absence de solvants. La perméthrine échappe à cette règle car elle n'est disponible, pour le moment, que sous forme d'émulsion concentrée.

Tableau IV : **insecticides utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires**

Insecticide Nom commercial et producteur	Formulation et concentration	Dose appliquée (mg/m² de matière active)	Réimpre-gnation après
permethrine Peripel® - AgrEvo Imperator® Zeneca	- EC 10% - EC 20% - EC 50%	200-500	6 mois
deltaméthrine (K-Othrine® AgrEvo)	- Tablette effer - Flow ou SC 2.5%	10 à 25	12-15 mois
lambdacyhalothrine (Icon®) - Zeneca)	- CS 2.5 %	10-15	12-15 mois
eyfluthrine Solfac® - Bayer	- EW 5%	30-50	4-6 mois
etofenprox Vectron® - Mitsui	- EW 10 %	200	6 mois

(C) berps_kangu@yahoo

Légende :

CS : suspension aqueuse de microcapsules
EC : concentré pour émulsion
EW : émulsion aqueuse
SC : suspension concentrée aqueuse

- choisir le tissu

  Les moustiquaires peuvent être réalisées avec divers matériaux (fibres textiles) : coton, polyester, polyamide, polyéthylène ou polypropylène. La quantité de solution absorbée lors de l'imprégnation varie beaucoup d'un matériau à l'autre. Le polyéthylène absorbe par exemple dix fois moins d'eau que le coton, il y a donc lieu d'en tenir compte lors de l'imprégnation. Le matériau de choix reste pour le moment le polyester multifilament pour sa solidité et la bonne « expression » de l'insecticide adsorbé. On choisira de préférence un voilage avec une fibre ayant une résistance égale ou supérieure à 80 deniers (ceux de 40 et 70 deniers ont une durée de vie plus courte). Il existe plusieurs tailles pour les mailles, exprimées en mesh (nombre de trous par pouce carré), 156 étant la taille standard la plus souvent utilisée. La taille des mailles n'affecte pas l'efficacité des moustiquaires lorsqu'elles sont correctement imprégnées, car même trouées, elles gardent leur efficacité.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

OMS

La moustiquaire imprégnée constitue la meilleure protection individuelle contre le paludisme

Les moustiquaires pré-imprégnées peuvent être achetées en toute confiance. Conservées dans des sachets en plastique opaque, elles gardent longtemps leur efficacité après imprégnation (5 ans dans le cas de la deltaméthrine). On trouve également sur le marché des moustiquaires imprégnées de façon définitive. C'est le cas des moustiquaires Olyset® (Sumitomo) où la perméthrine est mélangée au polyéthylène en fusion avant que la fibre ne soit constituée. Ces moustiquaires gardent toute leur efficacité après deux ans d'utilisation sur le terrain et plusieurs lavages ; ces résultats demandent cependant à être confirmés. L'imprégnation définitive des moustiquaires constitue sans doute la solution la plus pratique pour résoudre le problème de la ré-imprégnation. Plusieurs compagnies travaillent actuellement sur le développement de cette technologie et des résultats sont attendus à court terme.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

❖ autres méthodes

Produits répulsifs, diéthyl-toluamide (*Deet*), étalés sur la peau le soir et la nuit. Insecticides dans les habitations, bombes aérosols, fumigations de pyrèthre (spirales).

❖ Aspects opérationnels et structures pour la lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle n'est possible que lorsque celle-ci est bien encadrée. Elle nécessite une expertise pour le choix d'une stratégie qui doit être fondée sur une base épidémiologique et socio-économique.

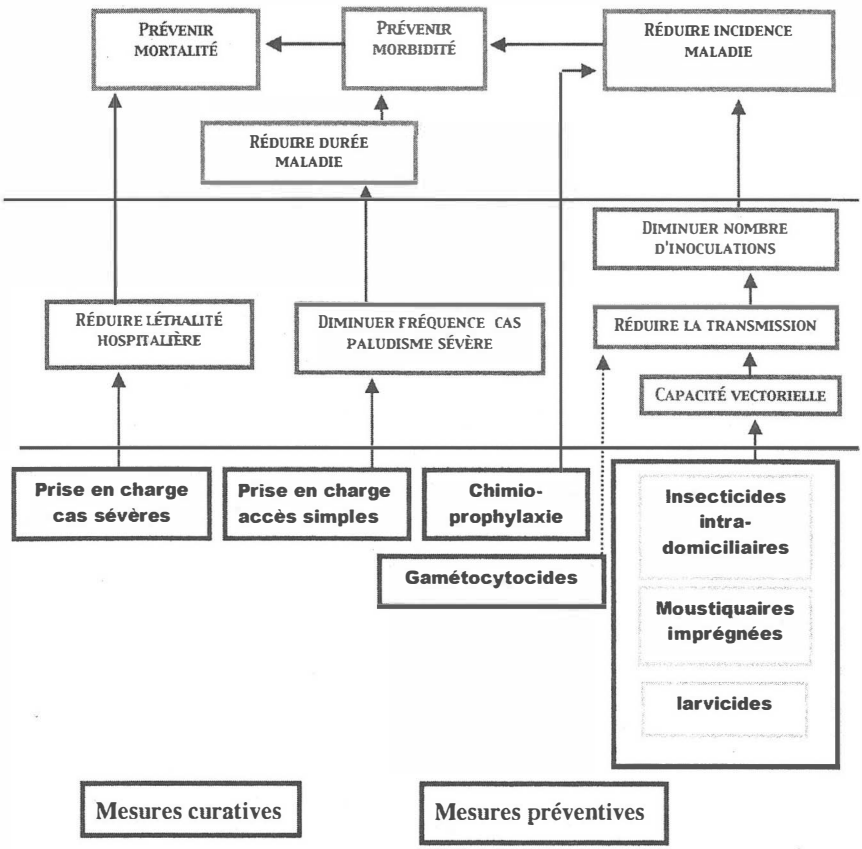
Des pulvérisations intradomiciliaires ne sont possibles que dans une communauté bien structurée (projets agricoles, miniers, milieu urbain) et disposant préférentiellement de fonds propres. Les traitements doivent être précédés d'une prospection géographique détaillée (maison par maison) vu que la réussite de ces campagnes dépend du pourcentage de couverture. L'organisation et la gestion doivent être souples tout en étant rigoureuses, afin d'éviter une bureaucratisation qui a rendu inopérants de nombreux projets (par exemple, commande tardive de produits due à des procédures administratives trop complexes). Une évaluation périodique du programme s'impose et devra conduire à une adaptation de la stratégie si cela s'avère nécessaire.

La méthode des moustiquaires imprégnées est plus simple à entreprendre et fait intervenir davantage la participation des individus et de la communauté. Un encadrement de la communauté par des professionnels reste cependant indispensable pour le bon déroulement des opérations. Le coût peut être supporté par les individus, éventuellement avec support financier venant de l'extérieur (vente promotionnelle).

(C) berps_kangu@yahoo

La formation professionnelle et la volonté politique sont les meilleurs garants pour le lancement et le maintien de la lutte antivectorielle.

Fig. 9 : Lutte antipaludique : Objectifs, résultats intermédiaires, activités



(C) berps_kangu@yahoo.fr

chapitre 5

présentation clinique

introduction

Aucun diagnostic n'est aussi controversé que celui de la malaria. D'une part, le seuil de morbidité a été attribué arbitrairement à la fièvre ou au complexe de symptômes et signes du « *paludisme viscéral évolutif* ». D'autre part, chaque patient peut vous décrire « *ses* » symptômes de la malaria, il peut vous indiquer quand exactement il fait un accès, même si tout les examens restent négatifs. La preuve, dit-il, est la disparition rapide de tous les symptômes sous chloroquine, alors que ce produit est un anti-inflammatoire connu, quoique d'activité plutôt lente.

Des expériences récentes en malaria d'importation, corroborées par la sérologie, indiquent l'existence d'un paludisme viscéral mineur, dont l'impact sur le terrain doit être circonscrit et évalué([1])([2]).

Dans les régions endémiques, la réceptivité au paludisme varie avec l'âge: après une période de protection relative due aux anticorps maternels, l'enfant devient vers l'âge de 6 mois très vulnérable, jusqu'au moment où il aura acquis, entre 5 et 10 ans ou plus, sa propre défense immune (prémunition), à force de contacts répétés avec de grandes quantités de parasites. Le paludisme clinique, en zone de haute endémie est donc surtout un problème pédiatrique.

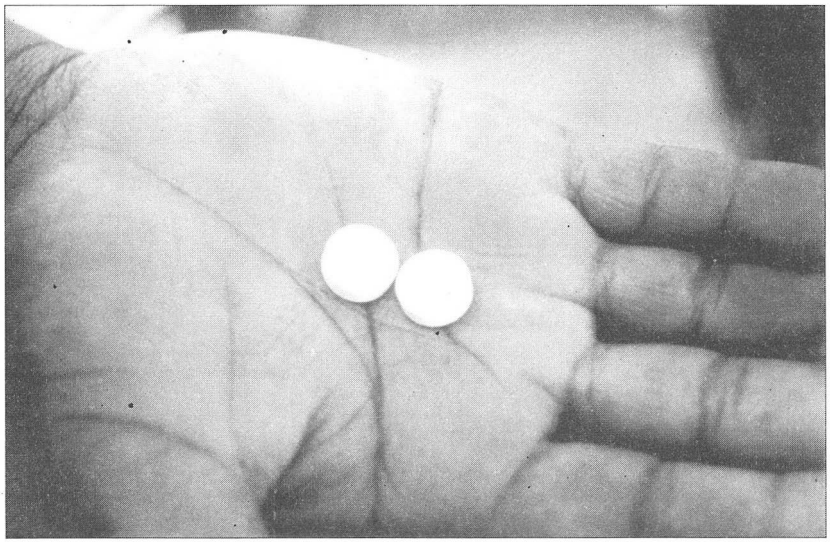
([1]) Charmot G, Coulaud JP: Les formes atypiques du paludisme à *P. falciparum* chimiorésistant observées en France. Med. Mal. Inf. 1988 (2) 52-56.

([2]) Sansonetti PJ, Spinosi L, Dupont B, Lapresle G, Charmot G: Accès palustres à *P. falciparum* à parasitémie faible ou nulle au retour de régions d'endémie de résistance aux amino-4-quinoléines. 1986, Presse Médicale, **15,** 27,1264-1266

(C) berps_kangu@yahoo.fr

1. accès simple

Dans la présentation du paludisme sur le terrain, les fièvres « tierces » ou « quartes », qui constituent le tableau clinique souvent enseigné, se voient rarement pour deux raisons : en premier lieu le stade de primo-invasion de la maladie se caractérise par des fièvres plutôt irrégulières; en deuxième lieu des infections à populations mixtes de plasmodiums sont la règle dans les régions holoendémiques.



OMS

Le paludisme peut être traité avec succès à condition de disposer rapidement de médicaments sûrs et efficaces

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Dans l'anamnèse, l'adynamie, les sueurs nocturnes, les dérangements gastro-intestinaux s'ajoutent aux symptômes classiques de fièvre, frissons, céphalées, courbatures et transpiration. Les urines foncées nous suggèrent en premier lieu l'évolution vers une des formes plus sévères de la malaria, et ne peuvent être considérées comme faisant partie des symptômes de l'accès simple.

2. paludisme subaigu

Dans les manuels traitant du paludisme, on décrit d'une part l'image classique aiguë de la malaria et d'autre part un syndrome qui évolue pendant plusieurs semaines et qu'on appelle dans la littérature francophone « *le paludisme viscéral évolutif* ». Il s'agit d'une situation grave dans laquelle des symptômes comprenant l'anémie, l'asthénie, la dyspnée, l'amaigrissement, une température chronique supérieure à 38°C, ainsi que des anomalies des paramètres biologiques sont retrouvés. Sur le terrain, cette forme se voit le plus fréquemment chez les enfants. Elle est une cause de mortalité non négligeable.

On pourrait se demander si la forme oligo-symptomatique, déjà décrite par certains auteurs tels que Charmot et Coulaud en 1988 en tant que « *paludisme viscéral évolutif mineur* », joue un rôle important sur le terrain. La sérologie positive (taux élevé d'anticorps), qui est une caractéristique majeure de ce syndrome, ne peut être invoquée dans les zones endémiques comme élément discriminant.

Nous proposons de regrouper ces deux syndromes sous la dénomination « *paludisme subaigu* », étant donné qu'ils représentent les deux extrêmes d'un éventail de tableaux cliniques mal délimités, qui se caractérisent par une évolution pendant quelques semaines, rarement des mois.

(C) berps_kangu@yahoo

Dans l'anamnèse, le patient se plaint d'adynamie, de dyspnée à l'effort, d'accès de fièvre irréguliers, de transpirations nocturnes, de troubles gastro-intestinaux.

A l'examen physique, on note une pâleur des conjonctives et une splénomégalie souvent massive.

3. splénomégalie palustre

Autrefois ce syndrome était connu sous le nom de « splénomégalie tropicale ». Il s'agit d'une réaction démesurée de la rate à l'agression par le parasite, résultant en une splénomégalie chronique et un hypersplénisme touchant souvent les trois lignées sanguines. Les symptômes consistent en adynamie, dyspnée à l'effort et une pesanteur dans l'hypochondre gauche. Nous notons l'absence de fièvre, de transpiration nocturne et d'amaigrissement. L'examen physique montre une splénomégalie souvent massive, une tachycardie et la pâleur des conjonctives.

La distinction entre paludisme subaigu et la splénomégalie palustre n'est souvent pas simple. Elle est cependant importante car les traitements sont différents. Dans la dernière, les symptômes sont liés exclusivement à l'hypersplénisme qui se traduit sur le plan clinique par l'anémie. Dans le paludisme subaigu s'ajoutent les effets de l'infection continue, avec fièvres, transpiration nocturne, céphalées, troubles gastro-intestinaux.

4. formes graves

La définition de « grave » est difficile à cause de l'éventail continu des formes cliniques. Du point de vue pratique un accès est grave quand il peut se terminer avec le décès du patient.

(C) berps_kangu@yahoo.

La présence d'une de ces présentations cliniques devrait faire penser au paludisme grave à *P. falciparum. Il* faudra confirmer le diagnostic en cherchant des parasites dans le sang du patient.

a. critères de définition

Paludisme cérébral

Anémie grave (hématocrite < 15%, ou Hb < 5g/dl)

Insuffisance rénale (urine < 400 ml/24 heures chez les adultes ; créatinine sérique > 3 mg/dl)

Oedème pulmonaire

Hypoglycémie (glycémie < 40 mg/dl)

Collapsus circulatoire ou état de choc (hypotension < 50 mmHg chez les enfants 1-5 ans, < 70 mm Hg chez les adultes)

Hémorragies spontanées (coagulation intravasculaire disséminée)

Convulsions généralisées répétées (> 2 dans le 24 heures)

Acidémie (pH artériel < 7.25)

Acidose (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/litre)

Hémoglobinurie macroscopique

b. autres manifestations

Atteinte de la conscience moins profonde qu'un coma véritable

Prostration ou faiblesse ;

Hyperparasitémie

Ictère (bilirubine > 50 µmol/l) ;

Hyperthermie (température rectale > 40°C)

(C) berps_kangu@yahoc

c. paludisme cérébral

Définition du praticien : Toute atteinte de la conscience ou convulsions chez un patient exposé au paludisme.

Définition du chercheur : 1. Coma profond (voir ci-dessous) pendant au moins 30 minutes après convulsions généralisées ; 2. Formes asexuées de *P. falciparum* dans la goutte épaisse ; 3. Exclure autres causes d'encéphalopathie;

Physiopathologie : séquestration d'érythrocytes contenant trophozoïtes mûrs et schizontes dans le cerveau.

Le paludisme avec atteinte de la conscience ou convulsions est une cause importante de mortalité

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Profondeur du coma

Évaluation sur l'échelle de Glasgow : on additionne les points. Chez les adultes : ≤ 7; chez les enfants ≤ 2. (Tableau V)

Tableau V : **évaluation du coma**

Adultes *(échelle Glasgow modifiée)*		*Points*
Réponse verbale	Orientée	5
	Confuse	4
	Mots inappropriés	3
	Sons incompréhensibles	2
	Aucune	1
Réponse motrice	Obéit aux commandes	6
	Localise la douleur	5
	Flexion à la douleur: rétracte	4
	Flexion à la douleur: anormale	3
	Extension à la douleur	2
	Aucune	1
Enfants *(échelle de Blantyre)*		
Mouvements oculaires	Dirigés	
	Non dirigés	0
Réponse verbale	Cri approprié	2
	Cri non approprié	1
	Aucune	0
Meilleure réponse motrice	Localise la douleur	
	Retire un membre à la douleur	1
	Réponse non spécifique ou absente	0

(C) berps_kangu@yahc

b. complications chez les enfants

Anémie sévère : la létalité parmi les enfants hospitalisés est de 6 à 18%, elle est fréquente chez les petits enfants (<1 an), la susceptibilité à d'autres infections est augmentée.

Paludisme cérébral: la létalité parmi les enfants hospitalisés est de 15 à 30%. Conscience altérée, convulsions, anomalies du tonus musculaire, respiration anormale, hypoglycémie, anomalies du fond d'œil (hémorragie de la rétine), pression intracrânienne augmentée, acidose, séquelles neurologiques (10%), hémiparésie, ataxie cérébelleuse, cécité, surdité, spasticité généralisée, aphasie, retard mental.

Indicateurs pronostics négatifs: acidose, coma profond et hypoglycémie.

c. complications chez les adultes

Paludisme cérébral

Insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë

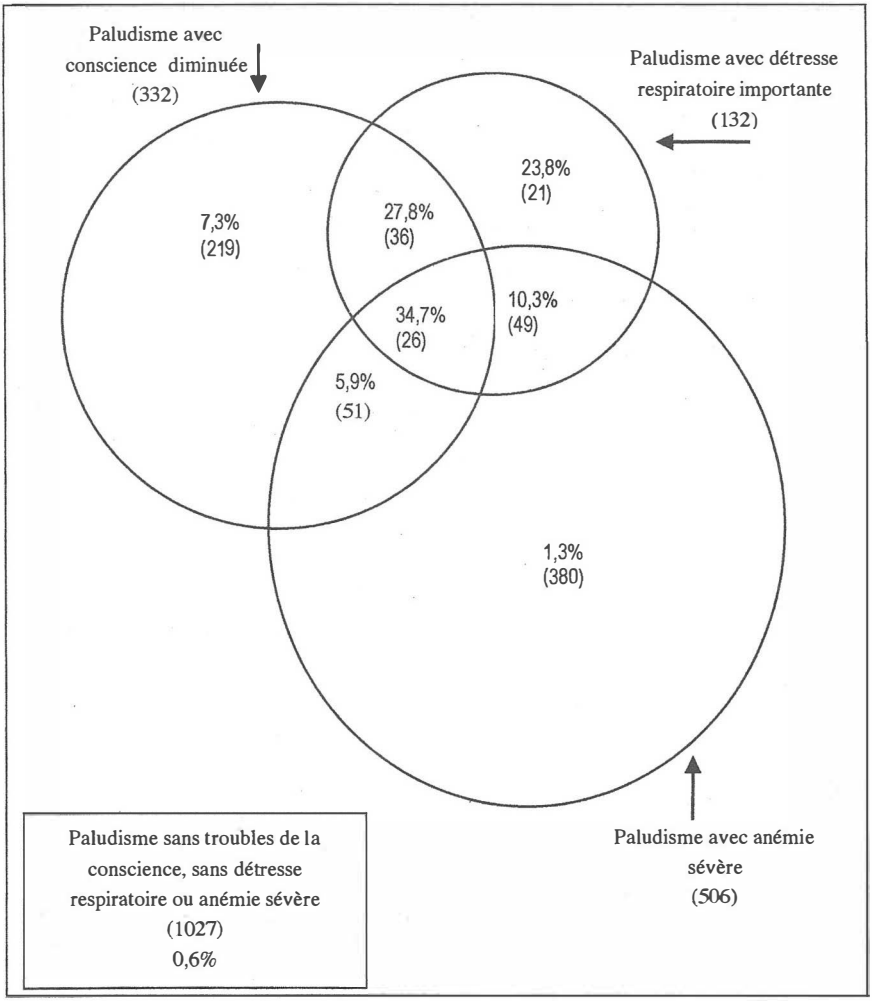
Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte: tachypnée, hypoxie, radiographie anormale

Coagulation intravasculaire disséminée

Choc (probablement dû à une bactériémie)

(C) berps_kangu@yahoo.

Fig. 10 : Prévalence, chevauchement et mortalité pour les grandes catégories cliniques du paludisme grave

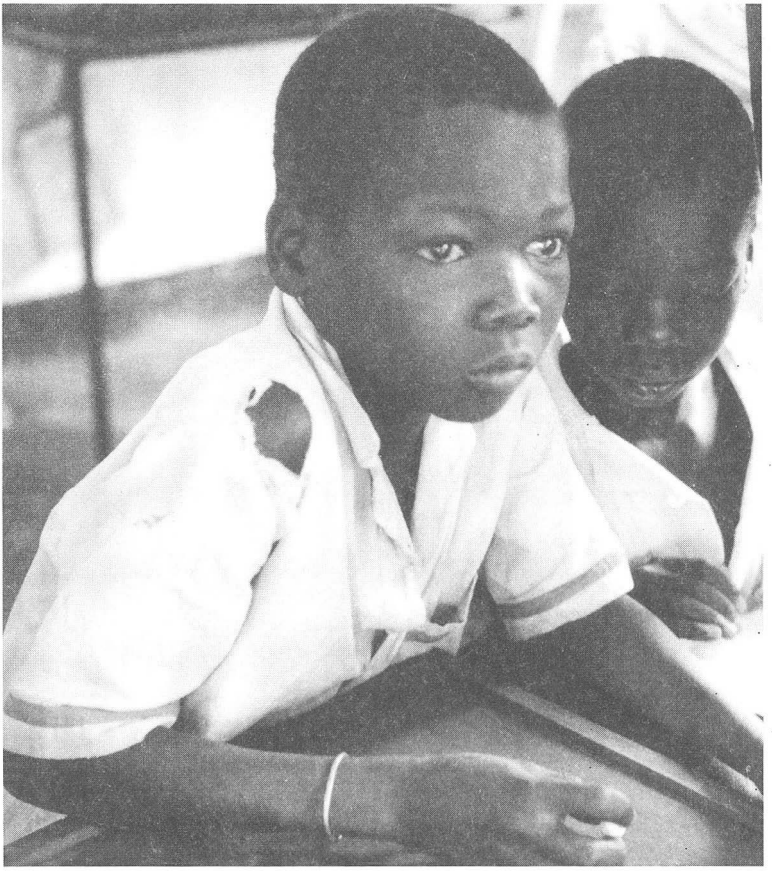


Les nombres totaux d'enfants dans chaque groupe sont donnés entre parenthèses.
La mortalité est donnée en pourcentage.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Enfants hospitalisés à Kilifi, Kenya([3]).

Ce schéma illustre la gravité de chacune des trois complications majeures du paludisme grave et de leurs combinaisons, en observant leur létalité respective.



Le paludisme constitue un sérieux handicap pour les études

([3]) Marsh K, Dayo Foster ChB, Waruiru C, et al. New England J Med; 1995; 332:1399-1404.

(C) berps_kangu@yahoo

chapitre 6

diagnostic

1. diagnostic clinique

a. anamnèse

La périodicité des épisodes fébriles est caractéristique des fièvres tierce ou quarte dues au paludisme. Malheureusement, cette caractéristique est rarement observable surtout pour les infestations à *P. falciparum*.

Céphalées, courbatures, frissons ou transpiration ne sont pas spécifiques du paludisme et se voient également en cas de grippe, de fièvre typhoïde, d'abcès amibien du foie, d'endocardite, etc.

Les urines foncées observées dans l'accès de paludisme sont aussi caractéristiques de plusieurs maladies fébriles avec urines concentrées et déshydratation modérée. Les urines rouge noirâtre indiquent une hémoglobinurie ou une bilirubinurie manifeste, ce qui correspond à une évolution vers une forme pernicieuse en cas d'hémoglobinurie et à un début d'hépatite virale en cas de bilirubinurie. Dans le dernier cas, l'état général du patient est bien conservé.

Il va de soi que l'anamnèse peut apporter d'autres indications sur la gravité de l'accès : en cas de suspicion, elles seront recherchées avec soin (voir « critères de définition du paludisme grave », chap 5).

b. examen physique

La fièvre reste le signe clinique de référence. Plusieurs autres signes dits « classiques » pour le paludisme ne peuvent nous orienter dans le diagnostic parce qu'on les retrouve

(C) berps_kangu@yahoo.

également dans d'autres maladies fébriles : pâleur, tension basse, tachycardie et transpiration.

Le seul examen utile pourrait être la palpation de la rate

- splénomégalie hyperréactive palustre chez les adultes,
- suspicion de paludisme au début de la saison de transmission en région de paludisme instable ou dans les régions de faible endémicité.

On retrouve la splénomégalie dans la trypanosomiase, la borréliose, le kala-azar, l'hypertension portale... mais pas dans les pathologies banales telle que grippe ou pharyngite.

La recherche des signes de gravité est primordiale si la suspicion est établie : pâleur manifeste des conjonctives, état de conscience, méningisme, ictère franc, hypotension, polypnée... (voir « critères de définition du paludisme grave », chap 5)

2. diagnostic parasitologique([1])

a. méthodes

Pour les parasites sanguicoles, la mise en évidence du parasite se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis de sang ou d'une "goutte épaisse" (G.E.) coloré(e) au Giemsa. Dans cette dernière, les éléments du sang sont concentrés sur une surface beaucoup plus petite que dans le frottis, ce qui accélère la recherche. La destruction des hématies rendra la reconnaissance des parasites plus difficile, mais le gain de sensibilité par rapport au frottis est d'environ 20 fois. On

([1]) Comparison of five methods of malaria detection in the outpatient setting. Lema, Carter, Nagelkerke, *et al.* 1999; Am. *J.* Trop. Med. Hyg. **60:** 177-182

(C) berps_kangu@yahoo.fr

peut estimer que l'examen de 100 champs microscopiques (grossissement 10 x 100) correspond à un volume de 0,10 à 0,20 µl.

1. goutte épaisse

❖ confection

Prélever par piqûre au doigt, sur une lame porte-objet, une goutte de sang (3 à 5 µl) et défibriner immédiatement par un mouvement en spirale fait à l'aide du coin d'une autre lame. Ce mouvement aura aussi pour effet d'étaler le sang sur une surface d'environ 1 cm de diamètre.

Laisser sécher à fond le prélèvement puis colorer, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une double action: coloration et hémolyse (déshémoglobinisation).

Après un lavage à l'eau, laisser sécher en position verticale avant d'examiner. Seuls seront restés sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels.

❖ points importants pour l'obtention d'une bonne préparation

- défibrination plutôt qu'utilisation d'anticoagulants (l'*edta* étant le moins mauvais);
- séchage à fond, toutefois sans chauffage, pour éviter la fixation des hématies qui empêcherait leur destruction (éviter l'exposition des lames au soleil, même en boites fermées);
- coloration au Giemsa dilué (5 à 10 %) dans de l'eau tamponnée pendant 20 à 40 minutes. Utiliser de l'eau claire, éventuellement filtrée, à pH 7,2. Le pH est obtenu soit par addition d'un tampon phosphate en comprimés([2]) à dissoudre dans l'eau ou par neutralisation (alcalinisation) de l'eau, souvent trop acide. Celle-ci s'effectue le plus simplement par l'addition de quelques gouttes d'une solution saturée de carbonate de lithium; l'évolution du pH sera suivie par le virage d'un indicateur ajouté à l'eau à neutraliser (bleu de bromothymol);

([2]) Comprimés de tampon *Merck* n° catalogue: 9468. Flacons de 100 comprimés pour un pH de 7,2. Dissoudre un comprimé dans 1 litre d'eau filtrée (claire). Chauffer à 80°C pour obtenir une dissolution complète.

(C) berps_kangu@yahoo

- lors du rinçage à l'eau du robinet, éviter le jet brutal qui peut décoller le prélèvement.

2. frottis

❖ confection

La goutte de sang prélevée au doigt est placée à l'extrémité d'une lame porte-objet. Sans attendre, placer le petit côté d'une autre lame (rodée de préférence) au contact de la goutte. Les deux lames forment un angle de 45". Attendre que le sang se répande le long de l'angle dièdre ainsi formé. Pousser la lame inclinée vers l'autre extrémité du porte-objet en entraînant derrière elle le sang qui s'étale en une couche d'épaisseur minime. Le mouvement doit être régulier, ininterrompu, jusqu'à épuisement de la goutte de sang. Dans un frottis correctement fait, les globules rouges ne sont pas superposés. Le frottis s'arrête avant l'extrémité du porte-objet (queue du frottis) si la goutte de sang déposée sur la lame n'était pas trop grosse.

❖ coloration

La coloration au *Giemsa* se fera dans les mêmes conditions que celles décrites pour la G.E., mais elle sera consécutive à une fixation de trois minutes par le méthanol absolu. Dans ce cas, les érythrocytes seront conservés avec les parasites qu'ils contiennent éventuellement. La coloration panoptique de Pappenheim *(May- Grümwald-Giemsa),* qui sert à colorer les frottis pour formule leucocytaire, peut aussi être employée.

3. caractéristiques du frottis et de la G.E.

Sensibilité et numération parasitaire

L'examen de la G.E. peut détecter des parasitémies de 10-20 parasites par µl. Dans la G.E., la numération parasitaire se fait en comptant le nombre de parasites par 200 leucocytes. On admet que la leucocytémie moyenne est de 6000 par µl. En multipliant le nombre de parasites comptés par 30, on obtient une approximation du nombre de parasites par µl.

L'examen des frottis permet de détecter des parasitémies de l'ordre de 200 parasites par µl. Dans le frottis, l'utilisation d'un oculaire quadrillé, permettra la

(C) berps_kangu@yahoo.

numération des globules rouges parasités par champ. Le rapport de ce nombre sur le nombre total d'hématies par champ donne le % d'hématies parasitées et donc le nombre de parasites par µl, en admettant que le nombre normal de globules rouges par µl soit de 4 à 5 millions. Si le sujet est très anémié, il faudra ajuster les valeurs, mais l'approximation reste acceptable entre 3 et 5 millions de globules rouges par µl.

4. utilité du diagnostic de l'espèce de Plasmodium

Il est utile de faire le diagnostic de l'espèce de parasite en cause, ce qui est possible à l'examen du frottis. En effet, dans le cas de *P. falciparum,* le caractère de gravité et la possibilité d'une résistance aux traitements habituels doivent être considérés. Dans le cas de *P. vivax* et de *P. ovale,* il faut tenir compte de l'existence de rechutes à long terme (jusqu'à 18 mois après la piqûre infectante) à cause des hypnozoïtes insensibles aux traitements usuels de l'accès et évoluant de manière asymptomatique dans le foie. Dans le cas de *P. malariae,* il faudra surveiller les reins.

5. quantitative Buffy Coat (Q.B.C.)

Cette méthode, commercialisée par *Beckton Dickinson,* a été évaluée sur le terrain par plusieurs équipes. Elle s'applique à une quantité calibrée de sang prise au doigt dans un tube capillaire contenant un anticoagulant et de l'acridine orange, colorant nucléaire fluorescent. Un flotteur en plastique de densité inférieure à celle des hématies est introduit au moment du remplissage du capillaire. Après centrifugation, les leucocytes et les globules parasités, plus légers, occupent le sommet de la colonne de globules rouges de même que le flotteur. Les leucocytes et les globules parasités prennent place autour du flotteur, contre la paroi du capillaire. L'examen du capillaire au microscope se fait sous éclairage U.V. fourni par une lampe halogène dont la lumière est introduite à l'intérieur d'un objectif spécial par un câble de fibres optiques. Les noyaux des parasites et ceux des leucocytes, colorés par l'acridine, sont aisément repérés, les différentes catégories de cellules se trouvant à des endroits différents.

Outre une sensibilité légèrement supérieure à celle de la G.E., le principal avantage du Q.B.C. est sa rapidité: une dizaine de minutes entre le prélèvement et l'examen, contre 45 minutes au moins pour la G.E. Les inconvénients sont le coût du matériel et des examens (plus de 1 U.S.$ par patient), l'électricité

(C) berps_kangu@yahoo.

nécessaire à la centrifugeuse et à la lampe du microscope ainsi que la formation du microscopiste.

6. détection de la protéine HRP-2 plasmatique([3])

Test ParaSight®

C'est la recherche, dans le plasma du patient, d'une protéine riche **en *histidine*** (acide aminé) – en abrégé HRP-2 – produite et excrétée par les stades sanguicoles de *P. falciparum.* Elle peut être détectée dans le plasma de personnes infectées. La réaction est spécifique de l'espèce *P. falciparum.*

La capture de cet antigène (protéine), est réalisée à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique préparé chez la souris.

Le test utilise pour le marquage un monoclonal anti-HRP-2 conjugué à la rhodamine qui colore les endroits de la bandelette où il a pu détecter la présence de l'antigène en question.

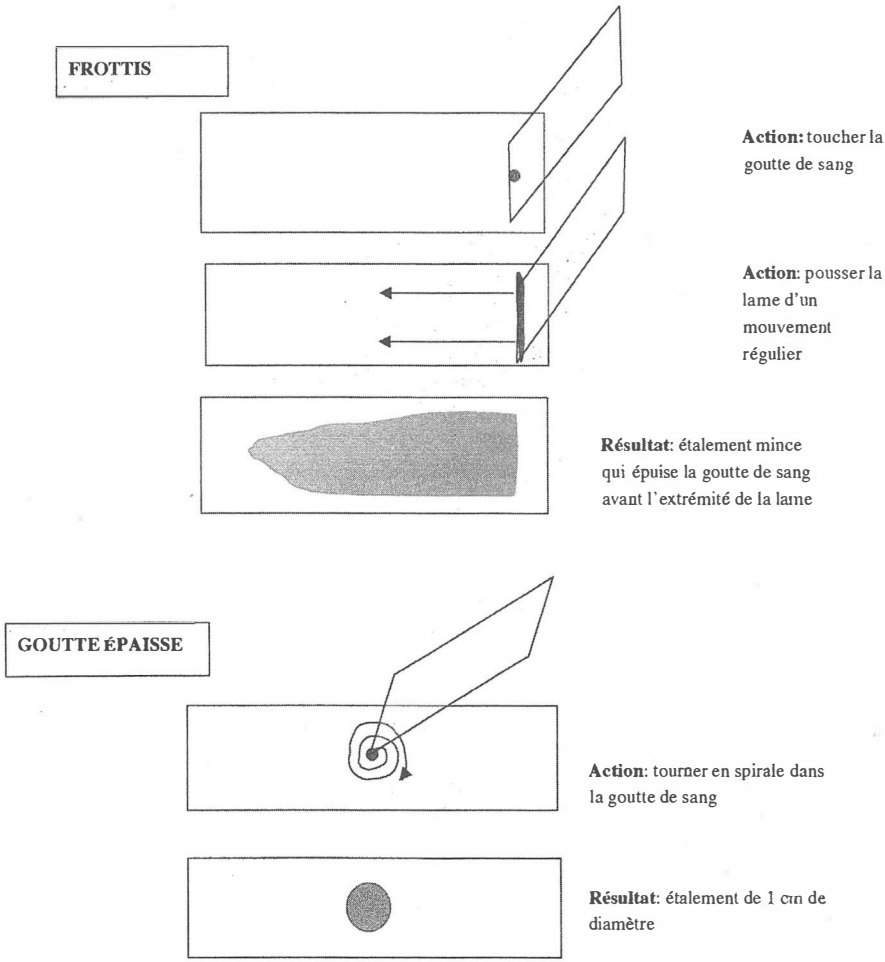
❖ dispositif

L'anticorps monoclonal est adsorbé sur une bandelette de nitrocellulose et fibre de verre le long d'un trait transversal continu situé à 5 mm de l'extrémité inférieure de la bandelette. La protéine HRP-2 elle-même est adsorbée sur la même bandelette sous forme d'un trait discontinu 3 mm au dessus du trait de monoclonal. Elle sert de réactif contrôle de la réaction.

([3]) Évaluation of two tests baseed on the detection of histidine rich protein 2 for the diagnoses of imported P. falciparum malaria. Van den Ende, Vervoort, Van Gompel, Lynen. 1998; Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 92:285-88

(C) berps_kangu@yahc

Fig. 11 : confection du frottis et de la goutte épaisse



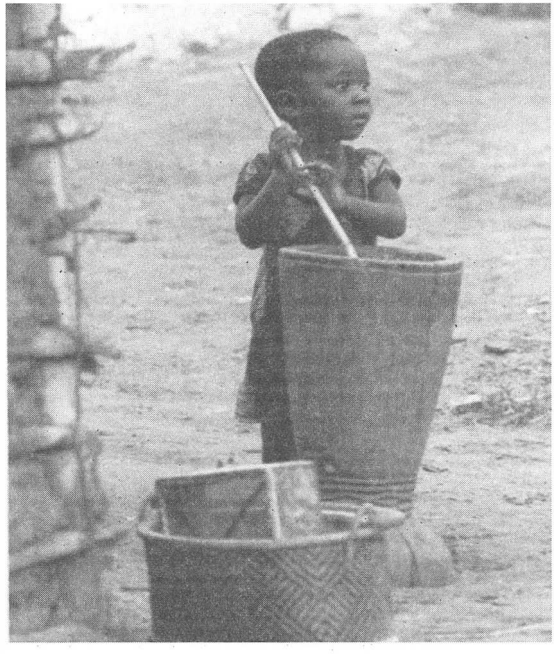
(C) berps_kangu@yahoo.fr

❖ procédure

L'extrémité inférieure de la bandelette est trempée dans un lysat de sang à examiner (goutte de sang au doigt additionné d'une goutte de détergent) disposé dans un puits d'un portoir de plastique. Le lysat étant rapidement absorbé par la bandelette, la capture peut avoir lieu immédiatement. La mise en évidence de la protéine HRP-2 capturée, à l'endroit du trait de monoclonal, est faite par l'addition de conjugué anti-HRP-2 lié à la rhodamine B qui est un colorant rouge. Ce conjugué colore également le trait discontinu de protéine HRP-2 servant de contrôle de la réaction.

L'addition d'un réactif d'éclaircissement, qui élimine l'hémoglobine de l'hémolysat permet la visualisation claire du trait rouge discontinu qui est un contrôle des réactifs. Si le sang du patient examiné contient la HRP-2, une ligne continue sera visible à 5 mm de l'extrémité inférieure de la bandelette.

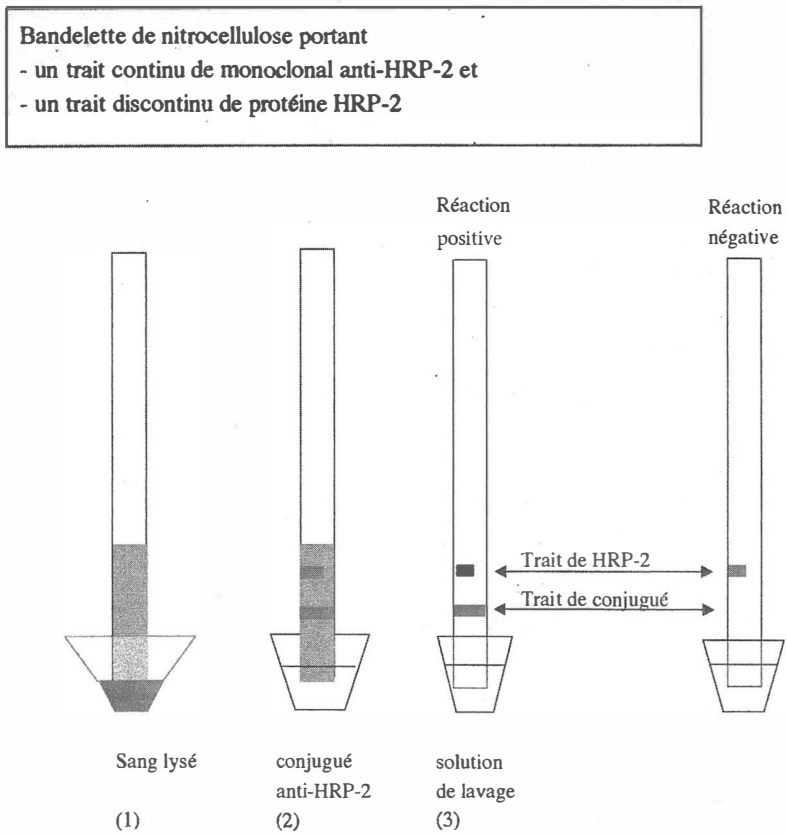
Le prix du test est d'environ 1 euro, prix sujet à révision à la baisse à mesure que l'utilisation se généralise.



Une bonne nutrition de l'enfant rend la crise de malaria moins dangereuse

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Fig. 12 : dispositif de détention de la protéine HRP-2



(C) berps_kangu@yahoo.

7. ICT (Malaquick®)

Ce test est également basé sur la capture de la protéine plasmatique hydrosoluble riche en *histidine* (HRP-2) excrétée dans le plasma lors du développement de la schizogonie sanguine de *P. falciparum.* Le test nécessite dix µl de sang complet et les réactifs principaux sont deux sérums polyclonaux de mouton immunisé contre la protéine cible. L'un de ces anticorps est conjugué à l'or colloïdal et imprègne le petit tampon fibreux placé au pied de la bandelette l'autre est fixé sur un trait transversal sur la bandelette.

❖ procédure

Le sang est placé sur le petit tampon fibreux où il est lysé instantanément et la protéine HRP-2, présente (si le sang est parasité), se lie aux anticorps spécifiques. Après addition d'une solution de migration, le sang et le complexe conjugué à l'or migrent le long de la bandelette et sont capturés au moment de leur passage sur le trait transversal d'anticorps anti-FIRP-2 fixé sur la bandelette. Une ligne pourpre visible apparaît, due à l'accumulation de protéine HRP-2 lié au conjugué à l'or colloïdal.

Un trait témoin de protéine HRP-2 est placé sur la bandelette, un peu au dessus du trait d'anticorps. Ce trait doit toujours être coloré en pourpre à l'issue de la procédure, c'est un contrôle de la qualité des réactifs et de l'exactitude de la procédure.

Le prix d'un test est de 3 euros environ mais le prix devrait baisser dans les années à venir.

❖ résultats

La sensibilité de ces tests (*ParaSight®* et *Malaquick®*) est d'environ 20 parasites par µl. Un des inconvénients de ce genre de test est la persistance de l'antigène dans le, sang après un traitement. Les parasites disparaissent laissant une quantité non négligeable de métabolites, dont la HRP-2. Le test reste donc souvent positif plusieurs jours après la guérison.

(C) berps_kangu@yahoo

Tableau VI - **comparaison des procédures**

PARA SIGHT-F®	ICT MALAQUICK®	OPTIMAL®
Sang hémolysé	Sang hémolysé	Sang hémolysé
Migration du sang	+ Conjugué or colloïdal anti-HRP-2	+ Conjugué or colloïdal anti-pLDH
Trait Ac anti HRP-2 fixé sur le support	complexe **HRP-2 -** conjugué **(coloré)**	=complexe pLDH - conjugué(coloré)
=complexe HRP-2 — Ac (formé sur le trait d'Ac)	Migration du complexe	Migration du complexe
Conjugué rhodamine anti HRP-2	Trait d'Ac anti-HRP-2 fixé sur le support	Trait d'Ac anti pLDH fixé sur le support
Migration du conjugué	Fixation du complexe sur le trait d'Ac	Fixation du complexe sur le trait d'Ac
Coloration du complexe		
Témoin : trait d'HRP-2 coloré par le conjugué rhodamine	Témoin : trait d'HRP-2 coloré par le conjugué or colloidal	Témoin : trait de pLDH coloré par le conjugué or colloidal

8. *détection de la LDH plasmodique :*

Test Optimal® *(dosage de lactate déshydrogénase)*

❖ *principe*

Au départ, les dosages chimiques avaient été proposés : les déshydrogénases sont des enzymes qui catalysent l'oxydation d'un métabolite en lui enlevant de l'hydrogène. Pour cela, ils utilisent comme co-enzyme un « accepteur d'hydrogène » qui se transforme en sa forme

(C) berps_kangu@yahoo.f

réduite. La déshydrogénase lactique catalyse l'oxydation (réversible) du lactate en pyruvate (au bas de la chaîne glycolytique qui fournit aux organismes une bonne partie de leur énergie). La déshydrogénase lactique (LDH) du plasmodium utilise comme co-enzyme la 3-acétyl-pyridine-adénine-dinucléotide (APAD) en la transformant en sa forme réduite, l'APADH. Cette réaction s'opère de manière très rapide. L'enzyme LDH du globule rouge peut utiliser le même co-enzyme pour ses oxydations, mais avec une lenteur caractéristique. La présence de parasites dans un échantillon de sang va donc accélérer considérablement l'oxydation du lactate et donc la transformation du co-enzyme APAD en sa forme réduite. L'APADH peut être dosée par méthode colorimétrique et la quantité apparue dans la réaction est proportionnelle à la parasitémie. Un substrat (NBT, nitroblue tetrazolium), ajouté à la réaction, est réduit et change de couleur à mesure que l'APADH est formé ce qui permet une mesure photométrique. Le test peut être pratiqué et lu comme un ELISA, dans une plaque à microtitration. Cette approche enzymatique a récemment été remplacée par le dosage immunologique des LDH, à cause de la plus grande sensibilité et de la spécificité d'espèce.

L'enzyme est donc ici considéré comme un antigène et capturé comme tel par un anticorps monoclonal spécifique.

❖ *procédure*

La recherche dans le plasma de la déshydrogénase lactique parasitaire (pLDH) est possible par capture immunologique. Le test proposé utilise un dispositif semblable à l'ICT, utilisant deux anticorps. L'avantage est que des déshydrogénases lactiques spécifiques sont produites par toutes les espèces de *Plasmodium* et pas seulement par *P. falciparum*. On a donc disposé, sur

(C) berps_kangu@yaho

cette bandelette, l'un au dessus de l'autre, deux traits d'anticorps l'un spécifique de la LDH de *P. falciparum*, l'autre reconnaissant la LDH de toutes les espèces parasitaires.

❖ *résultats*

La quantité d'enzyme trouvée dans le sang est proportionnelle à la parasitémie. La sensibilité a été estimée à 0,02% de globules rouges parasités. Toutefois, sur le terrain, la sensibilité (58%) et la spécificité (62%) se sont avérées décevantes. Le test pourrait gagner à être pratiqué sur du plasma plutôt que sur du sang complet hémolysé.

La sensibilité par rapport à la G.E. est de 94% pour la détection de *P. vivax* et de 88% pour la détection de *P. falciparum*.

b. interprétation

1. *Introduction*

Depuis quelques années, un traitement précoce sur base d'un diagnostic de présomption est recommandé : il est en effet illusoire de prétendre confirmer au microscope tout accès de paludisme en région endémique.

Malheureusement il s'en est suivi un abandon complet du diagnostic parasitologique, même dans les centres de référence et les hôpitaux du plus haut niveau.

La G.E. doit fournir un argument décisif pour établir la cause de l'état clinique du patient. Dans cette optique, une G.E. légèrement positive est sans valeur pour expliquer un état clinique sérieux chez un patient semi-immun, ce qui incitera à rechercher d'autres causes possibles. Seules les densités parasitaires dépassant le seuil déclaré significatif d'un paludisme clinique doivent être prises en compte.

(C) berps_kangu@yahoo.fi

2. fiabilité

La fiabilité concerne la relation entre la présence réelle de parasites dans le sang et le résultat du laboratoire. Interviennent dans la qualité de la lecture de la G.E : technique de prélèvement adéquate, microscope bien entretenu, laboratoire rangé, lames propres et surtout personnel bien formé, motivé et non surchargé. Trop souvent la lecture est superficielle, des artéfacts, des précipités de colorants ou des thrombocytes sont pris pour des trophozoïtes.

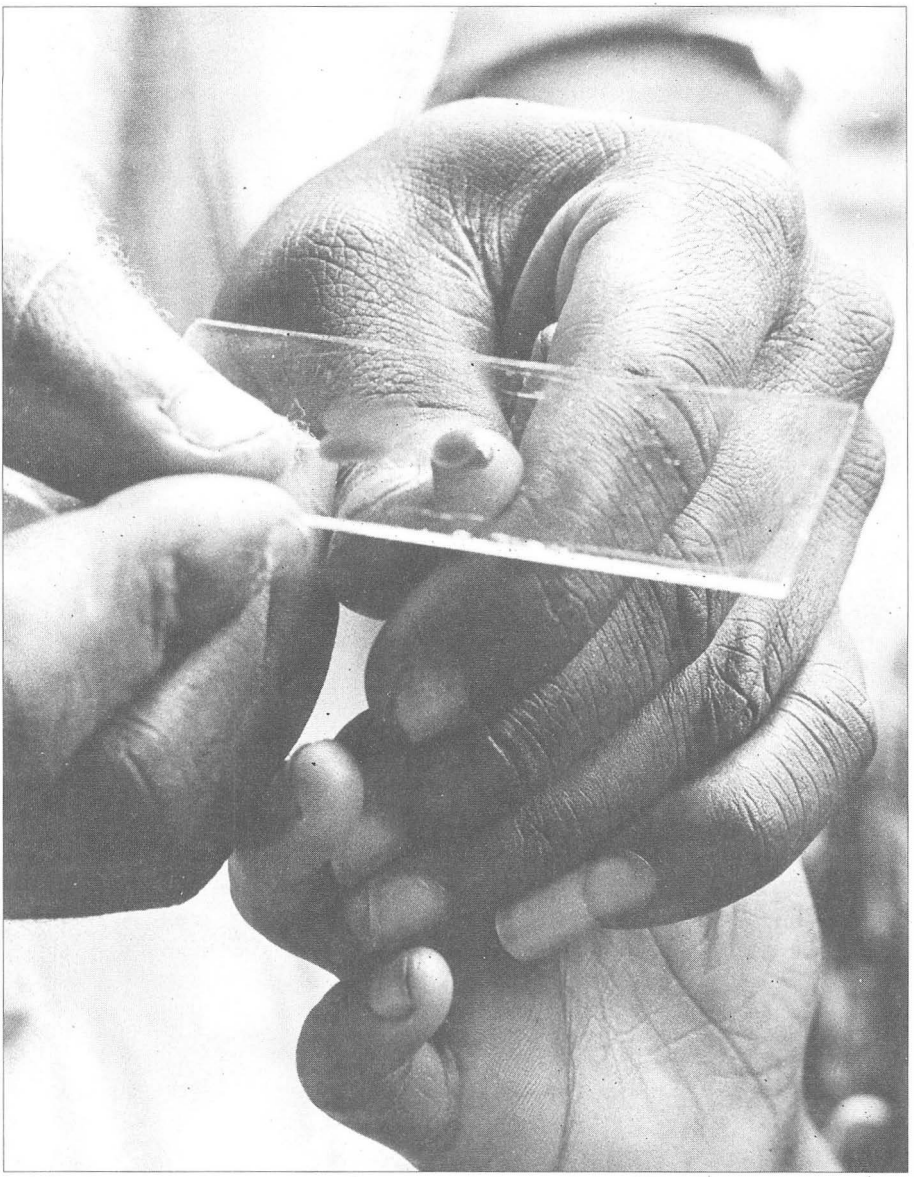
Le clinicien ne devrait demander une G.E. que s'il en tiendra vraiment compte. Le respect de cette règle diminuerait considérablement le nombre des prestations et permettrait aux laborantins de consacrer plus de temps à la technique et à la lecture et à améliorer ainsi la fiabilité.

L'introduction de la notion de "G.E. témoin", prélevée au moment où le patient se présente et colorée mais non lue, sauf à la demande explicite du clinicien pourrait soulager le laboratoire.

3. spécificité

Le parallélisme entre parasitologie et clinique semble évident, mais il est souvent pris en défaut dans les deux sens. Pourtant, la présence de parasites dans le sang des habitants d'une région (holo)endémique ne signifie pas nécessairement morbidité. Dans de nombreuses régions d'Afrique au sud du Sahara, 50 à 60% des enfants de 0 à 10 ans et 25% des adultes bien portants sont porteurs de parasitémie patente (G.E. positive). L'immunité acquise par les Africains est efficace et la mise en évidence de plasmodiums dans leur sang (G.E. positive) n'est pas signe de maladie (voir également le chapitre 2 « Le Plasmodium et l'Homme »).

(C) berps_kangu@yah



Une goutte épaisse négative peut être importante comme preuve d'absence de paludisme. On doit alors penser à d'autres pathologies

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Il ne faut pas tenir compte des gouttes épaisses faiblement positives, de plus l'observation de « rares trophozoïtes » expose au danger de confusion avec les artéfacts fréquents sur des lames mal nettoyées ou avec des colorants mal filtrés.

4. sensibilité

Dans l'autre sens, une certaine morbidité peut être présente en l'absence de parasites détectables dans le sang. Il ne faut pas oublier qu'il faut franchir le seuil de 250 millions de parasites dans l'organisme pour que le microscopiste puisse les détecter dans une G.E.. Une G.E. négative n'équivaut donc pas nécessairement à l'absence de maladie (mais ceci reste exceptionnel).

Une malaria subaiguë nécessitera la lecture de plusieurs gouttes épaisses en plus des indicateurs d'hémolyse chronique.

Par contre pour les accès classiques, une G.E. négative permet d'exclure avec quasi certitude l'origine malarienne d'une fièvre élevée([4]).

Il peut arriver cependant qu'une G.E. soit négative dans

([4]) En pathologie d'importation nous avons pu constater que la goutte épaisse est toujours positive dans l'accès fébrile classique à *P. falciparum*. La prise d'une prophylaxie ou un traitement préalable ne sont pas nécessairement en mesure de négativer la goutte épaisse, surtout si le patient reste symptomatique. Même si le prélèvement est fait entre deux crises à un moment où la température est temporairement normale, une lecture minutieuse de la goutte épaisse montrera des parasites.

Ces règles découlent d'une série de plusieurs centaines de cas observés dans nos services, où dans aucune de ces éventualités, le suivi parasitologique et sérologique d'un patient n'a pu confirmer un paludisme après une première goutte épaisse négative, lue par un laborantin expérimenté pendant 15 minutes.

(C) berps_kangu@yahoo

l'accès aigu : les parasites de *P. falciparum,* ayant un développement synchrone peuvent se trouver tous au stade schizonte (donc séquestrés dans les viscères) au moment du prélèvement. Dans ces cas, il est très difficile de démontrer qu'un accès de fièvre est dû à la malaria et un traitement d'épreuve sera envisagé outre la répétition du prélèvement dans les heures qui suivent…

Alors que la sensibilité de la G.E. en cas d'accès à *P. falciparum* est quasi de 100%, elle est nettement moindre dans les infestations par d'autres espèces. *P. malariae* et *P. ovale* sont connus pour leurs très faibles parasitémies, même dans des tableaux cliniques impressionnants et tout à fait typiques.

Par conséquent, la périodicité tierce ou quarte de la fièvre peut suffire pour instaurer un traitement si la G.E. reste négative.

5. frottis versus goutte épaisse

La spécificité et la fiabilité augmentent considérablement à la lecture de frottis au lieu de gouttes épaisses. La morphologie des parasites est beaucoup plus nette, et les structures extra-érythrocytaires ne sont plus confondues avec des trophozoïtes. De plus, le séchage préalable à la coloration est plus rapide ce qui permet de gagner du temps.

La perte de sensibilité est importante, mais comme expliqué ci-dessus, en région holo-endémique une trop forte sensibilité peut constituer un handicap plutôt qu'un avantage pour l'interprétation. Des laboratoires pratiquent frottis et G.E. côte à côte sur la même lame, ce qui combine les avantages de l'un et de l'autre.

(C) berps_kangu@yahoo.

6. utilité d'une G.E. positive

Par principe, l'accès simple sera traité sans G.E. préalable, sur base de présomption.

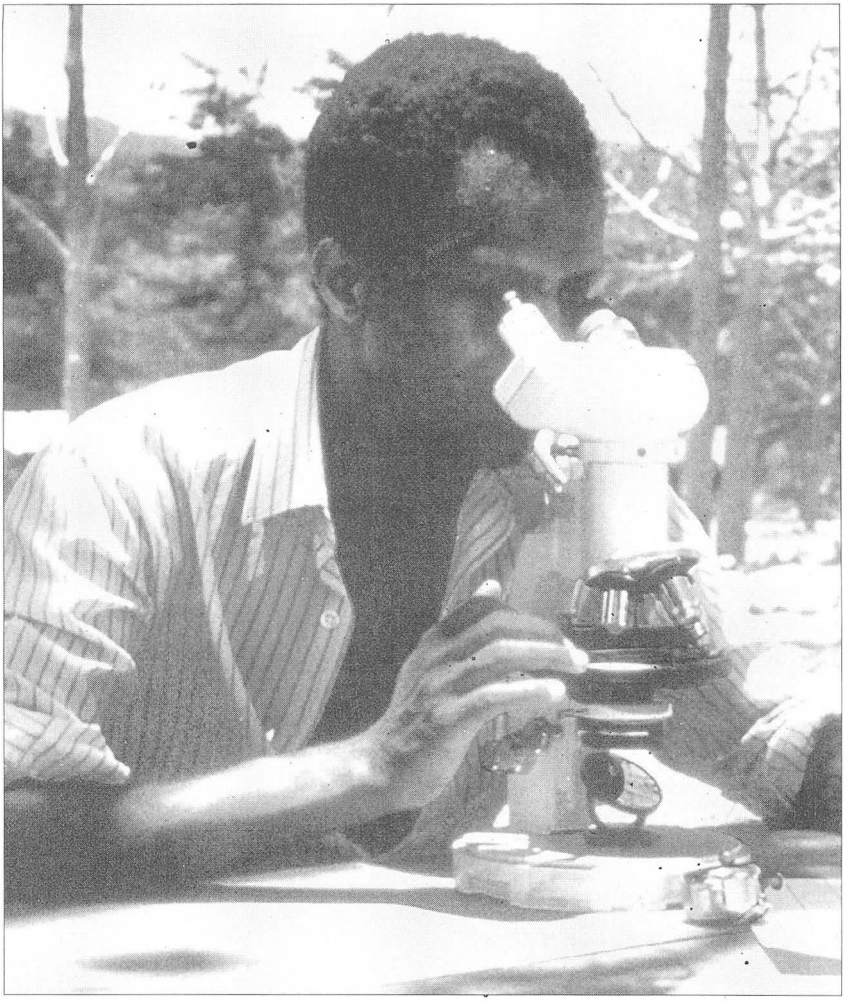
La G.E. sera prélevée dans des situations bien précises décrites au chapitre 10 « démarches ». Elle est nettement utile, étant positive, dans les situations suivantes :

- confirmation d'une résistance à la chloroquine ou au Fansidar® si la G.E. est encore nettement positive le troisième jour du traitement ;
- confirmation d'une malaria pernicieuse, surtout devant un tableau clinique confondant (fièvre plus ictère...) ;
- confirmation du diagnostic de paludisme dans des tableaux aigus atypiques : fièvre avec diarrhée, fièvre avec douleurs épigastriques..., qui pourraient orienter vers d'autres diagnostics, plus probables ;
- confirmation d'une malaria subaiguë à base de plusieurs gouttes épaisses positives, si du moins d'autres paramètres tels que la splénomégalie, l'anémie ou des signes d'hémolyse sont présents ;
- confirmation d'un diagnostic autre que la malaria, à parasites sanguicoles tel que la trypanosomiase ou la borréliose. Parfois ce diagnostic, inattendu, est révélé dans une G.E. prélevée pour suspicion de malaria.

7. utilité d'une G.E. négative

Comme discuté ci-dessus, la notion de prémunition (voir chapitre 2 "le Plasmodium et l'Homme") incite à considérer une G.E. rapportée "très faiblement positive", c.à.d. ne démontrant que quelques trophozoïtes par 100 champs microscopiques, comme peu convaincante, et insuffisante à elle seule pour expliquer tout le tableau clinique.

(C) berps_kangu@yahoo.f



OMS

Dans la goutte épaisse, le microscopiste pourra compter les parasites s'il veut obtenir la « densité parasitaire »

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Souvent, la G.E. est plus importante comme preuve d'absence de paludisme, fournissant un argument crucial pour le diagnostic (présomptif) d'autres pathologies :

- devant une fièvre qui persiste depuis plusieurs jours en dépit d'un traitement à la chloroquine (ou autre antipaludique), une G.E. négative permet d'exclure une résistance ;
- sur le terrain, le diagnostic de fièvre typhoïde reposera sur l'association de fortes fièvres depuis quelques jours, de G.E. négative, de leucocytose normale ou basse et d'absence de signes focaux; si d'autres signes évocateurs s'ajoutent, le diagnostic est plus facile, mais au stade initial de la maladie, ces signes sont souvent absents ;
- de fortes fièvres associées à des douleurs épigastriques peuvent être dûes à un abcès amibien du foie débutant; une G.E. négative ajoute un argument pour ce diagnostic ;
- il en est de même pour le diagnostic d'hépatite, qui reposera sur l'association de fièvre et d'ictère en présence d'une G.E. négative (les selles décolorées permettront un diagnostic quasi définitif, mais souvent il y a constipation) ;
- le suivi de la G.E. est important dans les accès pernicieux; le traitement à la quinine, souvent en intraveineuse, sera maintenu jusqu'à l'obtention d'une G.E. négative, avant de passer à un traitement de consolidation tel que le Fansidar®, les tetracyclines ou autres.

3. les paramètres de laboratoire indirects

a. accès simple

Dans l'accès simple, nous mentionnons uniquement l'hémoglobine modérément abaissée; en somme, elle n'a pas de valeur prédictive ajoutée. Les autres paramètres, tels que la

(C) berps_kangu@yahoo

thrombopénie, la réticulocytose, la bilirubine indirecte etc., n'ont pas de valeur diagnostique, du moins dans l'accès simple.

b. paludisme subaigu

La diminution des trois lignées sanguines est nettement plus importante que dans les accès simples. La sérologie n'a pas d'utilité diagnostique sur le terrain.

c. paludisme grave

Ici, les paramètres indirects sont cruciaux, non pour poser le diagnostic, mais pour guider les décisions en même temps que le tableau clinique et la parasitémie.

En hématologie, outre le degré d'anémie souvent marquée, la numération des thrombocytes semble être un des meilleurs indicateurs de la gravité de l'atteinte.

En biochimie, si on en dispose, les transaminases et la bilirubine nettement élevées signent une atteinte hépatique. L'atteinte rénale se traduit par une élévation de l'urée et de la créatinine. Les infections graves s'accompagnent souvent d'une hypoglycémie, aggravée par un traitement avec quinine.

(C) berps_kangu@yahoo.f

chapitre 7

diagnostic différentiel

Plusieurs maladies peuvent être confondues avec la malaria.

En premier lieu se placent les maladies qui se caractérisent par de la fièvre. Une série d'infections tropicales, de même que des maladies cosmopolites doivent être considérées. Nous discutons ci-dessous les plus importantes.

En deuxième lieu, les états caractérisés par une adynamie, un amaigrissement, une splénomégalie chronique, une hémolyse ou une pancytopénie peuvent simuler une malaria subaiguë.

1. les maladies fébriles

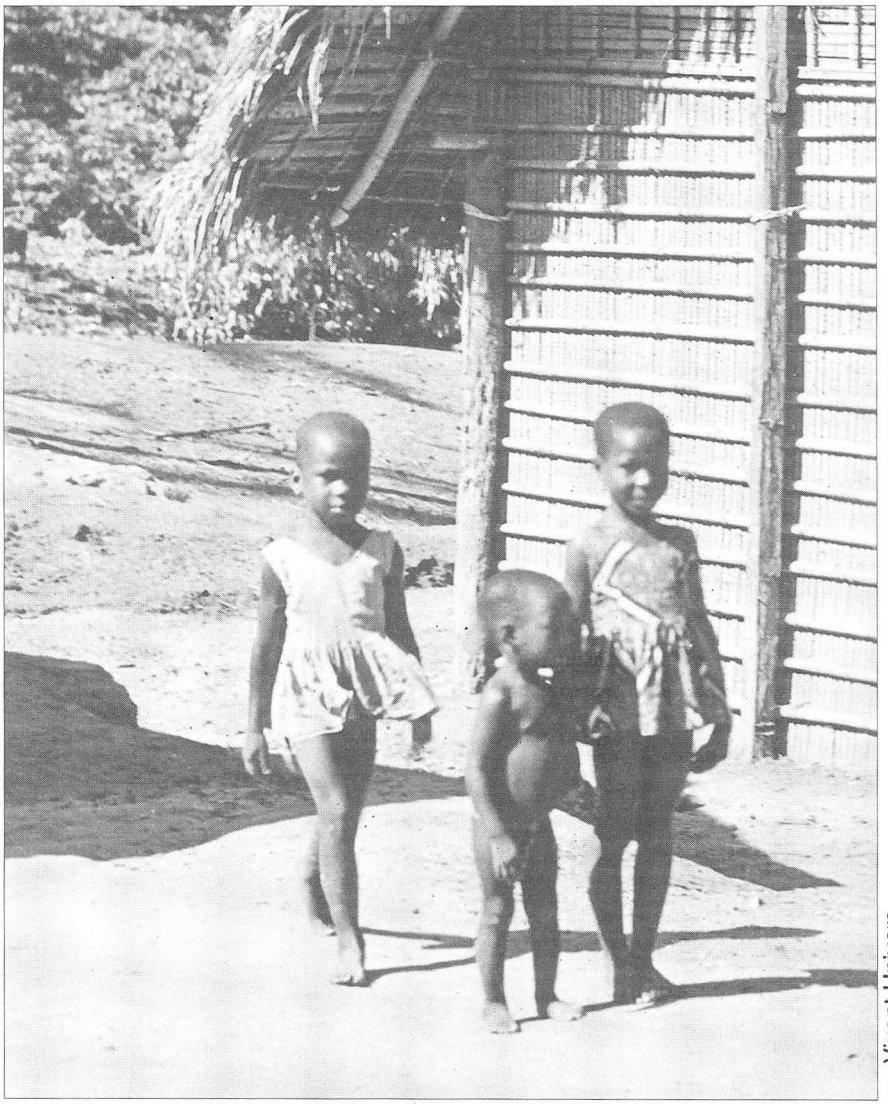
a. maladies fébriles avec signes associés

Plusieurs maladies se présentent par un ou des signes ou symptômes associés, qui rendent le diagnostic de paludisme moins probable. Une raideur de la nuque fait penser à une méningite, une toux à une broncho-pneumonie, une diarrhée à une gastro-entérite etc.

Quelques remarques à ce propos :

- une gorge rouge ne signifie pas nécessairement une angine, et peut cacher une malaria dangereuse;
- des douleurs au ventre se rencontrent parfois en cas de malaria grave (tout comme en cas de fièvre typhoïde et d'abcès amibien du foie);
- il en est de même pour l'association de diarrhée et de fièvre : ici également, la malaria peut être responsable des deux symptômes, et doit être exclue avant tout;

(C) berps_kangu@yahoo.fr



Les maladies courantes de l'enfance telles que rougeole, diarrhée ou infections respiratoires sont bien plus dangereuses lorsqu'elles sont associées au paludisme

(C) berps_kangu@yahoo.

- si le piège dans la phase préictérique consiste à méconnaître une hépatite, dans la phase ictérique l'immense danger consiste à différer de plusieurs jours le diagnostic d'une malaria pernicieuse, d'une leptospirose ou d'une borréliose, avec issue fatale possible;
- la leptospirose présente l'association fièvre, atteinte rénale, ictère, et (plus rarement) manifestations hémorragiques, elle peut être confondue avec un paludisme pernicieux;
- devant une raideur de la nuque où la ponction lombaire est négative, le diagnostic de paludisme cérébral doit être considéré; la présence de confusion ou d'une diminution de la conscience plus accentuée constitue un important argument supplémentaire.

b. maladies fébriles sans signes associés

Nous décrivons les diagnostics différentiels par ordre de gravité et vulnérabilité (possibilité de traitement), et non par ordre de fréquence.

1. l'abcès amibien du foie

dans sa phase de nécrose peut être extrêmement traître. La symptomatologie précoce comprend des fortes fièvres qui ne sont pas toujours accompagnées de douleurs à l'hypochondre droit. L'irradiation à l'épaule droite est plutôt rare. Un bon examen physique révèle une sensibilité du foie, qui souvent n'est mise en évidence que par la percussion de l'hypochondre droit. Une hépatomégalie franche est souvent absente au début. Une diarrhée associée est rare, et l'examen parasitologique des selles reste presque toujours négatif.

(C) berps_kangu@yahoo.

2. la fièvre typhoïde

a laissé chez les cliniciens la nostalgie d'un beau tableau clinique complet qui n'est que rarement présent, même en région endémique. Que la présence d'une diarrhée ne soit ni nécessaire ni spécifique les cliniciens le savent, mais que la bradycardie relative, la fièvre en plateau, la leucopénie, la *roseola typhosa* et même les douleurs abdominales n'aient guère de valeur suggestive nous déçoivent tous. Le Widal n'est positif qu'après plusieurs jours de fièvre. Seule la forte fièvre, l'absence d'hyperleucocytose et la G.E. négative restent des signes fiables. Les hémocultures et coprocultures sont très utiles, mais rarement disponibles.

3. la maladie du sommeil

classique ou trypanosomiase ouest-africaine se manifeste en premier lieu par des fièvres rebelles, avant de causer le tableau connu d'obnubilation. Des adénopathies cervicales dites classiques ne se voient que dans 30 % des cas. En principe, le diagnostic sera facilement posé lors d'une recherche de malaria dans des gouttes épaisses répétitives. Il en est de même pour la trypanosomiase est-africaine, qui connaît une évolution beaucoup plus rapide, voire dramatique, et qui peut se manifester par des adénopathies, des oedèmes et un ictère.

4. l'endocardite et les septicémies.

Dans ce cadre, il est important de souligner que le nombre des cas de septicémies à *Salmonella* autre que *typhi* et aux mycobac-téries a fortement augmenté depuis la pandémie du Sida.

5. le kala-azar

présente une évolution plutôt chronique. Une fièvre chronique, une hépatosplénomégalie, des adénopathies et une leuco-

(C) berps_kangu@yahoo.fr

pénie, voire une pancytopénie signent cette maladie. Le diagnostic est posé par la ponction sternale ou la ponction de la rate.

6. la borréliose

peut avoir une symptomatologie très similaire à la malaria. La G.E. permet le diagnostic.

7. le diagnostic de leptospirose

est difficile, sauf si la triade classique (fièvre, ictère, hémorragies) est présente, ce qui est rarement le cas. Surtout au début de la maladie, la distinction entre malaria pernicieuse et leptospirose peut être ardue: la présence d'une néphrite (sédiment pathologique, albuminurie) peut nous guider.

8. parmi les arboviroses

seule la "dengue" peut être soupçonnée sans diagnostic sérologique: elle se manifeste par des douleurs musculaires intenses. Trop souvent ce phénomène n'est pas présent dans le tableau clinique et par conséquent, la distinction avec le paludisme peut être difficile.

9. l'hépatite virale

dans sa phase préictérique constitue un piège classique. Aucun symptôme ni signe n'est vraiment prédictif, quoique l'association de fièvre, constipation, vomissements et urines foncées suggère l'hépatite. Le dosage des transaminases, si possible, confirmera la suspicion.

10. toutes les maladies "grippales"

peuvent, être confondues avec la malaria. Etant donné qu'elles ne sont ni graves, ni vulnérables, et qu'il n'y a aucun symptôme ou signe spécifique, un traitement antipaludique sera toujours instauré.

(C) berps_kangu@yahoo.

Tableau VII : **aperçu général des maladies qui peuvent se présenter sans signe ou symptôme spécifique**

maladie	symptôme	signe ou examen
Malaria	fièvre, frissons, urines foncées	splénomégalie ; goutte épaisse
Abcès amibien	fièvre, douleurs hypochondre droit	percussion du foie, hyperleucocytose, échographie
Fièvre typhoïde	fièvre, constipation, douleurs abdominales	absence d'hyperleucocytose, (hémoculture), (coproculture)
Trypanosomiases	fièvre, adénopathies, chancre d'inoculation	goutte épaisse, catt([1])
Septicémie	fièvre, hypotension, pétéchies, « splinter »([2]), splénomégalie	hyperleucocytose
Endocardite	fièvre, souffle, « splinter », splénomégalie	hyperleucocytose, érythrocyturie et cylindres
Kala-azar	fièvre, adénopathies	leucopénie, hépato-splénomégalie, ponction splénique, ponction sternale
Leptospirose	fièvre, hémorragies, ictère, injection conjonctivale, méningisme	sédiment urinaire, albuminurie
Borréliose	fièvre, ictère	goutte épaisse
Dengue	fièvre, douleurs musculaires	?
Hépatite virale	fièvre, douleurs hypochondre droit, urines foncées, constipation	ictère, foie sensible, (transaminases)
Grippe	fièvre, douleurs musculaires	?

([1]) Catt, "Card Agglutination Trypanosomiases Test": test sérologique d'agglutination directe des trypanosomes pour le diagnostic de la maladie du sommeil à *T. gambienne.* Renseignement: Prof. N. Van Meirvenne, Institut de Médecine tropicale d'Anvers.

([2]) Splinter: petites hémorrhagies sous les ongles.

(C) berps_kangu@yahoo

En conclusion, nous constatons que l'ictère, les urines foncées, la splénomégalie, constituent des signes confondants.

La goutte épaisse et la numération des leucocytes sont les examens de laboratoire pivots.

2. les états chroniques

L'adynamie, la splénomégalie et surtout l'anémie caractérisent la malaria subaiguë. Ce tableau complet ou partiel peut être retrouvé dans plusieurs maladies chroniques.

a. une tuberculose extra pulmonaire
peut - dans de rares cas - ne suggérer aucune localisation.

b. un kala-azar
est très proche d'une malaria subaiguë, mais présente généralement de fortes fièvres.

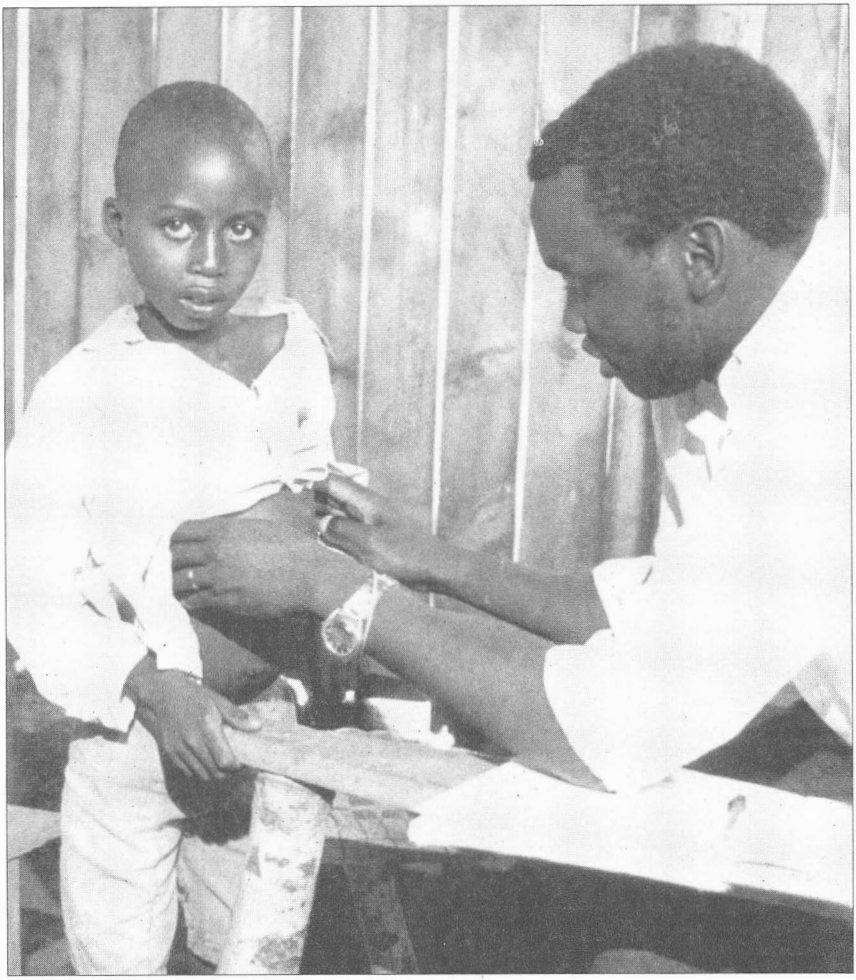
c. le sida

C'est le grand passe-partout du point de vue symptomatologie. Ce serait une erreur impardonnable de stigmatiser un patient par ce diagnostic devant un paludisme subaigu.

d. les leucémies, les lymphomes
Ils constituent des pathologies rares. Un paludisme doit être exclu avant même de considérer ces diagnostics.

e. la splénomégalie tropicale
Le syndrome de splénomégalie hyperréactive palustre est le plus proche du paludisme subaigu : l'absence de symptômes constitutionnels tels que l'amaigrissement, les transpirations nocturnes, la fatigue qui dépasse celle expliquée par le degré d'anémie, peut guider le clinicien sur le terrain.

(C) berps_kangu@yahoo.



Peter Walliams COE

L'augmentation du volume de la rate peut être un signe clinique d'un paludisme chronique

(C) berps_kangu@yahoo.fr

chapitre 8

inventaire des produits

1. remarques préliminaires

1. Dans les schémas posologiques, il faut distinguer le traitement prophylactique (ou préventif des accès), le traitement de l'accès de paludisme déclaré et la prise en charge de l'accès pernicieux.

2. Les schémas et les recommandations se sont singulièrement compliqués depuis que des souches de *P.falciparum* , le plus pathogène et le plus dangereux des plasmodiums humains, font preuve un peu partout dans le monde de résistance vis-à-vis de la chloroquine et d'autres antipaludiques. La mesure de la résistance se fait par la recherche d'échecs thérapeutiques (résurgence de la parasitémie) au cours d'une observation d'au moins 28 jours après administration du produit.

3. Il est utile de rappeler que la dose de produit actif de certains produits (amino-quinoléines, quinine) est exprimée en poids de base alors que le produit est présenté sous forme d'un sel ne contenant qu'une proportion de base. D'autre part, la fabrication et la conservation de produits vendus par les détaillants peuvent ne contenir qu'une fraction de produit actif, d'où la nécessité d'un contrôle de qualité organisé au niveau national.

(C) berps_kangu@yahoo.

Tableau VIII : **les principales molécules disponibles sur le marché (seules ou en associations) pour le traitement curatif du paludisme**

monothérapies *(ne sont actuellement plus conseillées)*	**associations de molécules** *(seules les produits suivis d'une astérisque sont recommandés par l'OMS)*	
	à base de dérivés d'*Artémisia annua* « ACT »(1)(2)	**autres**
Quinine Quinidine Chloroquine Amodiaquine Pyronaridine Méfloquine	Artémisinine + amodiaquine Artémisinine + méfloquine Artémisinine + sulfadoxine-pyriméthamine Dihydroartémisinine + pipéraquine* Artésunate + amodiaquine* Artésunate + méfloquine* Artésunate + pyronaridine tétraphosphate* Artecom® : artémisinine + pipéraquine + triméthoprim Coartem® : artémether + luméfanthrine*	Fansidar® (sulfadoxine + pyriméthamine)* (SP) Malarone® (atovaquone + proguanil)* Maloprim® : pyriméthamine + dapsone* Savarine® : chloroquine + proguanil* Quinine + tétracyclines*

(1) ACT = Artemisinine Combination Therapy

(2) *Info sur les ACT from: Meeting on Public and Private antimalarial markets and policy surveys. Malaria Journal.com 2010*

(C) berps_kangu@yah

2. arylamino-alcools

a. alcaloïdes du quinquina : quinine et quinidine

1. rappel historique et activité

Les principaux alcaloïdes extraits de l'écorce de l'arbre Quinquina (*Cinchona ledgeriana*) sont la quinine, la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine.

Le mélange des quatre a été utilisé pendant presque 200 ans pour guérir les fièvres palustres sous forme de *décoction d'écorce*. L'usage de cette préparation s'est répandue dans l'Europe des 17ème et 18ème siècles avec un succès impressionnant.

Au 19ème siècle, avec les progrès des sciences médico-pharmaceutiques, la **quinine** a été extraite du mélange, isolée du reste des alcaloïdes et purifiée sous forme d'une poudre blanche. C'est elle qui sera désormais utilisée de préférence. La synthèse chimique est difficile, sa fabrication continue à être assurée par extraction des écorces de quinquina. En 1880, date de la découverte du plasmodium dans les globules rouges de patients fiévreux, on observe que la quinine supprime les parasites dans le sang des malades. Son effet schizonticide est démontré, il s'exerce de manière équivalente sur les formes asexuées des quatre espèces de *Plasmodium* de l'homme.

La **quinidine** possède les mêmes propriétés que la quinine sur le plasmodium, mais son usage en clinique est plutôt réservé à la régularisation du rythme cardiaque, à cause de sont effet bradycardisant. Elle a été trouvée plus active que la quinine sur les

(C) berps_kangu@yahoo.1

souches de *P. falciparum* en Thailande, où la sensibilité des souches vis-à-vis de la quinine est diminuée.([3]) ([4])

2. présentations

La quinine est utilisée sous forme de sels solubles: sulfate, chlorhydrate, bichlorhydrate, formiate. Elle est présentée sous forme de comprimés et de solutions buvables (gouttes) ou injectables par voies intramusculaire et intraveineuse. Chaque sel a des propriétés propres et une teneur en quinine base (% de produit actif). Certaines préparations commerciales (Quinimax®) contiennent du chlorhydrate de quinine-résorcine, sels complexes dont la teneur en quinine active est particulièrement basse.

La quinidine existe sous forme de sels solubles: sulfate, bisulfate, gluconate. Elle est présentée sous forme de comprimés ou d'ampoules injectables. Une forme de comprimés à résorption étalée (« *slow release* ») existe également.

❖ Pharmakina®

- comprimés de chlorhydrate de quinine dosés à 250 et 500 mg de sel, contenant respectivement 200 et 400 mg de base active;
- poudre de bichlorhydrate de quinine en paquets de 1 kg (contenant 80% de base active);

([3]) White, Warrel, Bunniag, Looareesuwan, Chongsuphajaisiddhi, Harinasuta (1981): Quinidine in falciparum malaria. The Lancet, **2** , 1069-1071.

([4]) Phillips, Warrel, White, Looareesuwan, Kabwang (1985): Intravenous quinine for the treatment of severe falciparum malaria. Clinical and Pharmacological studies. N. Engl. J. Med. **312**, 1273-1278.

(C) berps_kangu@yah

- solution de bichlorhydrate de quinine dosée à 20 % (10 mg de base par goutte) pour voie orale;
- ampoules de bichlorhydrate de quinine dosées à 250 et 500 mg de sel (respectivement 200 et 400 mg de base active), pour injection intramusculaire ou intraveineuse.

❖ **Quinimax®** (60 % de quinine base)

- comprimés de bichlorhydrate de quinine-résorcine dosés à 100 mg de sel, correspondant à 60 mg de base active;
- suppositoires adultes dosés à 250 mg du même sel (150 mg de base) et suppositoires enfants dosés à 150 mg (90 mg de base);
- ampoules injectables dosées à 100 mg par ml du même sel (60 mg de base), ampoules de 1, 2 et 4 ml.

❖ **Quiniforme®** (83 % de quinine base):

- ampoules de formiate basique de quinine pour injections intramusculaire et intraveineuse dosées à 100, 250, 500 et 1.000 mg de sel (respectivement 83, 208, 415 et 830 mg de base active).

3. *pharmacocinétique*

Le niveau plasmatique efficace est atteint après 1 à 3 heures après administration orale ou en I.M.. L'élimination est rapide: après 12 heures plus de la moitié de la concentration plasmatique est éliminée ou transformée. Pour maintenir une concentration plasmatique efficace, il faut administrer la quinine toutes les 8 heures.

(C) berps_kangu@yahoo.

4. toxicité

Le quininisme (cinchonisme) est un ensemble d'effets secondaires désagréables mais non dangereux, qui disparaît après le traitement et qui comprend les bourdonnements d'oreille, les vertiges, la surdité pour les sons aigus, la vision brouillée.

L'hypotension est due à l'effet sur le rythme cardiaque; les nausées, les crampes abdominales sont fréquentes, mais sans danger; l'hypoglycémie s'ajoute à celle provoquée par le plasmodium, elle doit être corrigée par l'administration de sucre.

5. posologie habituelle de la quinine

- Trois administrations de 8 mg/kg de base par 24 heures pendant 5 à 7 jours, dépendant de la sensibilité des parasites.
- Administration I.V. de préférence en perfusion avec solution glucosée.

6. posologie de la quinidine *(pour le traitement du paludisme)*

- Trois administrations orales de 10 mg/kg de base par 24 heures.
- Avec les comprimés "*slow release*", on peut donner deux prises journalières de 15 mg/kg.
- Les injections I.V. se font comme celles de quinine, les doses sont les mêmes.

7. indications

Essentiellement crise de paludisme sévère et compliqué et idéalement par voie intraveineuse. Dans les cas de résistance

(C) berps_kangu@yahoo.fr

documentée aux autres antipaludiques (jusqu'à 15 jours de traitement en hôpital) et généralement en association avec les tétracyclines.

b. méfloquine

1. rappel historique et activité

La méfloquine appartient au groupe quinoline-méthanol, de la même famille chimique que la quinine. Cette molécule de synthèse a été introduite au début des années quatre-vingt. Il faut signaler l'existence de souches de *P. falciparum* résistantes à ce produit, même en des endroits où le produit n'a jamais été utilisé. Il reste cependant généralement actif sur les souches de *P. falciparum* qui sont devenues résistantes à plusieurs autres antimalariens.

2. présentations

Le sel utilisé est le chlorhydrate qui contient 90 % de base active.

- **Lariam®** : comprimés contenant 50 ou 250 mg de méfloquine base (respectivement 55 mg et 274 mg de chlorhydrate de méfloquine);

3. pharmacocinétique

Elle est résorbée assez rapidement, et sa demi-vie dans le plasma (plus de 14 jours) en fait un candidat pour l'administration en dose unique. La méfloquine se lie aux protéines plasmatiques et est donc éliminée très lentement.

4. toxicité

On note, à la dose thérapeutique de 25 mg par kg, la présence de vertiges et céphalées chez 50 % des patients. Des

(C) berps_kangu@yahoo

nausées, palpitations, éruptions cutanées et troubles psychiques (encéphalite réactionnelle) sont aussi observés. Certains sujets adultes présentent même des effets gênants à la dose prophylactique de 250 mg par semaine. En utilisation prophylactique, il faut faire attention à l'accumulation du produit, même en cas de prise hebdomadaire.

5. posologie

- La dose orale de méfloquine est de 25 mg/kg en deux ou trois prises réparties sur 18 heures.
- La dose initiale pour l'adulte est de 3 comprimés à 250 mg. On donnera encore 2 comprimés après 6 à 8 heures et 1 comprimé après un nouveau délai de 6 à 8 heures.
- Par crainte des effets secondaires, beaucoup de cliniciens préconisent une réduction de la dose totale, en omettant le dernier comprimé.

6. indications

Prophylaxie du paludisme dans les zones où le produit reste efficace (partout dans le monde sauf en Asie du sud-est). Généralement en association avec l'artésunate pour le traitement du paludisme non compliqué dans les pays à faible transmission (essentiellement en Asie). Déconseillée chez la femme enceinte au premier trimestre.

3. 4-Amino-quinoléines

a. chloroquine

1. rappel historique et activité

Produit de synthèse, introduit en 1947. Schizonticide le plus utilisé depuis lors, mais dès 1960 des souches résistantes

(C) berps_kangu@yahoo

de *P. falciparum* ont fait leur apparition en Extrême Orient et en Amérique latine, et en 1978 on assistait à l'arrivée de la résistance en Afrique orientale. Dans les années 80, la résistance s'est pratiquement généralisée en Afrique orientale et centrale, tandis qu'elle faisait son apparition en Afrique occidentale.

2. *présentations*

Les sels solubles, sulfate et phosphate sont présentés en comprimés, en solutions buvables (sirops, gouttes) et en solutions injectables (ampoules, voie intramusculaire). Les doses sont habituellement indiquées en produit de base actif.

❖ Nivaquine®

- comprimés (sulfate de chloroquine) dosés à 100, 150 et 300 mg de chloroquine base;
- sirop dosé à 0,05% de base active, 5 mg de base active par ml;
- ampoules pour injection intramusculaire dosées à 25, 50 et 100 mg par ml (ampoules contenant 25, 100 et 300 mg de base active).

❖ Résochine®

- comprimés (phosphate de chloroquine) dosés à 100 et 250 mg de chloroquine base;
- sirop dosé à 50 mg de base active par mesurette.

Fabrications diverses : vérifier le dosage en base indiqué sur le flacon, éventuellement faire analyser le produit pour vérifier la teneur en produit actif!

(C) berps_kangu@yahoo.

La voie orale est généralement utilisée, éventuellement par sonde naso-gastrique.

L'administration en injection sous-cutanée ou intramusculaire chez les enfants ne sera utilisée que si absolument nécessaire, en utilisant une solution contenant 25 ou 50 mg de chloroquine base par ml. Il faudra veiller à répartir la dose journalière sur plusieurs injections, la toxicité aiguë est un gros risque par voie parentérale ([5]).

3. pharmacocinétique

En cas d'administration orale, le niveau plasmatique efficace est obtenu après 2 à 3 heures. L'élimination est assurée à 50 % par les reins et le reste est transformé par le foie. La demi-vie plasmatique est de plus de 72 heures. La fréquence des administrations peut donc être d'une par 24 heures (par voie orale). La concentration dans les globules rouges atteint le double de la concentration plasmatique.

4. toxicité

La chloroquine cause des céphalées, de l'amblyopie, du prurit. Ce dernier, d'origine mal expliquée, peut causer un refus de prendre le traitement. La photosensibilisation de la peau, la psychose toxique, des effets cardiotoxiques sont observés en cas de surdosage. Tous ces symptômes disparaissent si le traitement est suspendu. L'atrophie du nerf optique peut être observée à la suite de l'administration prolongée de doses importantes (prophylaxie à raison de 600 mg par semaine chez l'adulte pendant 5 à 10 ans).

([5]) White NJ et al : Quinine loading dose in cerebral malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1983; **32** (1) 1-5.

(C) berps_kangu@ya

5. posologie habituelle

- Administration orale de 10 mg/kg le premier jour, 10 mg/kg le deuxième jour et 5 mg/kg le troisième jour.
- Administration IM ou sous cutanée permise mais en fractionnant les doses journalières (pas plus que 3 à 4 mg/kg par injection, surtout chez les enfants).

6. indications

Vu l'importance généralisée de la résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine, ce produit n'est plus recommandé pour la prophylaxie et le traitement des infections à *P falciparum*. Par contre, les autres espèces de plasmodium (*vivax, malariae, ovale* et *knowlesi*) sont généralement correctement traitées par la chloroquine sauf dans certaines régions d'Asie.

b. amodiaquine

1. rappel historique et activité

Introduite peu après la chloroquine, vers 1950, l'amodiaquine est moins utilisée parce que plus coûteuse. Son action schizonticide est la même. L'apparition de la résistance chez *P. falciparum* a suivi le même cheminement que pour la chloroquine. On a découvert en 1986 que ce produit avait une toxicité importante pour le foie et la moelle osseuse s'il est pris pendant de longues périodes. D'où l'abandon complet de la prophylaxie à l'amodiaquine.

2. présentations

L'amodiaquine est utilisée sous forme de sels solubles: bichlorhydrate, chlorhydrate.

(C) berps_kangu@yahoo

❖ Flavoquine®

- comprimés de chlorhydrate à 200 mg et à 600 mg de base;
- poudre à 10 % de base active (50 mg par mesurette);
- sirop à 10 % de base active (50 mg par cuillère à café).

❖ Camoquin®

- comprimés dosés à 200 et 600 mg de base active;
- sirop dosé à 50 mg par cuiller.

3. pharmacocinétique

Après administration orale, la concentration plasmatique efficace est atteinte après 2 à 3 heures. L'élimination se fait par transformation au niveau du foie. La demi-vie plasmatique est d'environ 18 heures. La concentration dans les globules rouges atteint le double de la concentration plasmatique.

4. toxicité

Céphalées, insomnie, prurit, amblyopie, nausées, épigastralgies sont des effets secondaires gênants qui sont semblables à ceux de la chloroquine. En cas d'administration au long cours, on observe des cas d'hépatite immuno-toxique et d'agranulocytose. Ces observations ont fait abandonner l'amodiaquine en prophylaxie. Un traitement curatif de trois ou quatre jours ne présente cependant aucun danger.

5. posologie habituelle

- Administration orale de 10 mg/kg le premier jour, 10 mg/kg le deuxième jour et 5 mg/kg le troisième jour.

(C) berps_kangu@yahoo

- On peut aussi raccourcir le schéma : 15 mg/kg comme première dose, 3 mg/kg après 6 heures, 5 mg/kg à la 24ème heure, 5 mg/kg à la 48ème heure.

6. *indications*

L'amodiaquine seule n'est pas utilisée en prophylaxie ni généralement pour le traitement du paludisme mais plutôt en association avec l'artésunate pour le traitement du paludisme simple dans les zones où l'amodiaquine est encore jugée efficace (Afrique centrale et de l'ouest).

4. 8-Amino-quinoléines

a. primaquine

Ce n'est pas un médicament schizonticide sanguin et n'est donc pas utilisé dans le traitement curatif des accès. Par contre, cette substance est active contre les gamétocytes de *P. falciparum* et donc, au moins théoriquement elle peut freiner la transmission, à condition d'être administrée à de grands groupes de porteurs de parasites, ce qui est difficilement réalisable (elle serait utile au point de vue épidémiologique dans les régions où la résistance à la chloroquine et à l'artémisinine existe (Asie du Sud-est).

Elle est également active sur les schizontes pré-érythrocytaires (formes hépatiques). C'est le seul médicament utile pour la prévention des rechutes de paludisme (*P.vivax* , *P.ovale*) mais les effets secondaires parfois graves (hémolyze massive) chez les patients déficient en G6PD limitent fortement son utilisation en routine.

indications

Dans les zones où la résistance de *P falciparum* à l'artémisinine est documentée (Asie du Sud-est), une dose

(C) berps_kangu@yahoo.

unique de primaquine (15 à 45 mg chez l'adulte) est fortement conseillée en prise avec l'ACT.

b. étaquine (WR 238.605)

La molécule aurait la même action que la primaquine, mais serait 13 fois plus efficace contre les hypnozoïtes.

5. amino-acridines

a. mépacrine

Ce schizonticide efficace, utilisé sur large échelle vers le milieu du siècle dernier, a été abandonné à cause des effets secondaires gênants comme la coloration jaune des tissus et les syndromes psychotiques qu'il provoquait. Toutefois, ces symptômes s'atténuaient et disparaissaient après l'arrêt du traitement.

b. pyronaridine

1. rappel historique et activité

Cette molécule dérivée de l'acridine a été synthétisée par les Chinois vers 1970. Elle a fait l'objet d'études extensives en Chine pendant 10 ans, puis fut proposée pour utilisation clinique à partir de 1980. Cependant, les travaux des chercheurs sont restés confinés en Chine. La littérature occidentale sur ce produit est postérieure à 1990.

L'addition d'un noyau amodiaquine au noyau acridine a donné une molécule particulièrement active sur les schizontes sanguins des plasmodiums humains tout en supprimant les effets toxiques principaux. La cible thérapeutique semble être la vacuole alimentaire du parasite.

(C) berps_kangu@yahoo.

2. présentations

Le produit peut être administré par voie orale ou parentérale. Il existe des comprimés à résorption entériques et capsules dosés à 100 mg de base. Les ampoules sont pour injection I.M et I.V. Les noms commerciaux sont :

- **Pyronaridine®**
- **Malaridine®**

3. pharmacocinétique

La résorption est rapide par les voies orale et parentérale, mais par voie orale seulement 20% du produit est résorbé, d'où les posologies très différentes d'après la voie d'administration. . La demi-vie plasmatique est d'environ 60 heures.

4. toxicité

La pyronaridine est moins toxique que la chloroquine mais des cas de toxicité hépatique (augmentation transitoire des enzymes hépatiques) ne sont pas à exclure surtout après des prises répétées, ce qui est le cas dans les zones fortement endémiques

5. posologie habituelle

- Par voie orale, la dose est de 24 à 32 mg/kg répartie en trois jours (12/6/6 ou 16/8/8). Ce qui donne, pour un adulte un minimum de 1440 mg en trois jours (720/360/360). Le premier jour, on donne deux administrations.

  Par voie parentérale, on administre un dose totale de 480 mg réparties en trois jours (chaque jour une injection de 160 mg).

(C) berps_kangu@yahoo

- Ces posologies sont calculées pour venir à bout de *P. falciparum* résistant à la chloroquine.
- Dans une étude randomisée au Cameroun, la pyronaridine a guéri 100% des patients là où la chloroquine n'a pu venir à bout de la parasitémie que chez 44% des patients traités. La fièvre disparaît le troisième jour et la G E devient négative le quatrième jour.

6. indications

La pyronaridine n'est généralement pas prescite seule mais associée à l'artesunate (AS-PYR). C'est un ACT très efficace (notamment en Asie) qui est actuellement recommandée uniquement dans les zones confirmées (et à très basse transmission) de résistance de *P falciparum* à l'artémisinine car des cas rares de toxicité hépatique (à confirmer) ont été signalés après plusieurs prises de cette combinaison ACT.

6. sesquiterpènes-lactones

1. rappel historique et activité

L'extrait de la plante *Artémisia annua* est utilisé en Chine sous le nom de « *quinghaosu* » depuis longtemps pour guérir les fièvres paludéennes. C'est l'artémisinine, un schizonticide très efficace, à action très rapide dont l'efficacité est aussi démontrée vis-à-vis des gamétocytes. Elle appartient au groupe des lactones sesquiterpéniques, groupe de produits qui ne comportait auparavant aucun antipaludique. Après des études dans plusieurs pays menées depuis 1975, plusieurs modifications de la molécule sont actuellement disponibles pour le traitement du paludisme.

(C) berps_kangu@yahoo.

2. *présentations*

Les préparations les plus couramment disponibles (par pays producteurs) sont :

Tableau IX : **produits dérivés de l'*Artémisia annua*([6])**

Artémisinine	Vietnam	Compr	250 mg
Artésunate	Chine ; Vietnam	Compr	50 mg
Artésunate	Suisse	Compr	200 mg
Artésunate	France	Compr	50 mg
Artéméther	Chine	Compr	40 mg
Dihydroartémisinine	Chine	Compr	20, 60, 80 mg
Artéméther	Chine, France	Amp I.M.	80 mg/1 ml
		Amp (péd.)	40 mg/1 ml
Artééther	Inde	Amp I.M.	150 mg/2 ml
Artésunate	Chine ; Vietnam	Amp IM, IV	60 mg/1 ml
Artémisinine	Vietnam	Suppo	100 ; 200 ; 300 ; 400 ; 500 mg
Artésunate	Chine	Suppo	100 mg
Artésunate	Suisse	Caps. rect.	200 mg
Dihydroartémisinine	Chine	Suppo	80 mg

caractéristiques communes à tous les produits

1. *pharmacocinétique*

La résorption des préparations orales est réduite, d'où la dose plus élevée recommandée pour les traitements par voie orale. Les

([6]) Cette liste n'est pas exhaustive et nécessite une mise à jour.

(C) berps_kangu@yahoo.

préparations injectables sont disponibles immédiatement pour l'action contre le plasmodium. La demi-vie de tous les dérivés est courte, de l'ordre de 8 heures. D'où la nécessité de prises répétées pour maintenir une concentration plasmatique efficace.

2. efficacité thérapeutique

Les produits sont très efficaces contre les schizontes sanguins et contre les gamétocytes. Ils provoquent un effondrement rapide et massif (en quelques heures) de la parasitémie qui en cas d'efficacité maximale disparait après 2 jours. Les signes cliniques disparaissent rapidement et, en cas d'utilisation généralisée par la population ciblée, contribue à diminuer la transmission des parasites par les anophèles.

Les schémas thérapeutiques des dérivés de l'artémisinine prise en monothérapie comprennent généralement 5 à 7 jours d'administration. Cependant, en association avec d'autres antipaludiques comme la méfloquine ou l'amodiaquine (ATA ou ACT), la dose totale se donne en trois jours.

Afin d'éviter l'apparition de la résistance de *P falciparum* aux dérivés de l'artémisinine, l'OMS recommande fortement que l'artémisinine et ses dérivés ne soient plus commercialisées et utilisées sous forme de monothérapies mais uniquement associées à d'autres antipaludiques (ATA).

3. toxicité

Des effets neurotoxiques et cardiotoxiques ont été observés lors de l'administration de fortes doses (largement au-dessus des doses prescrites).

(C) berps_kangu@yahoo.fr

caractéristiques de l'artémisinine

1. *présentations*

Comprimés ; gélules ; suppositoires.

2. *posologie*

Associée à d'autres antipaludiques comme l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine ou à la luméfantrine (Coartem®) la combinaison des 2 produits s'administre pendant 3 jours

En monothérapie (mais cela est vivement déconseillé sauf en cas d'allergie ou intolérance au produit associé), il faut prolonger le traitement jusqu'à 7 jours : 20 mg/kg le premier jour et 10 mg du Jr.2 au Jr.7.

caractéristiques de l'artéméther

1. *présentations*

Ampoules I.M. ; comprimés.

2. *posologie*

L'artéméther intramusculaire s'administre à des doses plus basses : 3,2 mg/kg le premier jour suivi de 1,6 mg/kg les jours suivants.

3. *indications*

En cas de paludisme sévère ou compliqué. Dès que le patient est apte à prendre des aliments par voie orale, il faut administrer une dose complète d'un ACT. Des études multicentriques réalisées en Afrique (2011) ont démontré que

(C) berps_kangu@yahoo.fr

l'artémisinine était supérieure à la quinine pour traiter efficacement les cas sévères et compliqués de paludisme.

caractéristiques de l'artésunate

1. présentations

Poudre pour solutions injectables (I.V.) ; comprimés.

2. posologie

L'artésunate par injection intraveineuse s'administre à des doses plus basses : 2,4 mg/kg le premier jour et 1,2 mg/kg les jours suivants. La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'emploi dans une solution de 5% de bicarbonate de sodium puis diluée dans un volume égal de solution physiologique (NaCl à 0,9% ou glucose à 5%).

3. indications : idem à artéméther

7. atovaquone

rappel historique et activité

L'atovaquone est une hydroxynaphtoquinone qui a une activité générale contre les protozoaires. Il agit donc contre les plasmodiums mais son action, qui s'exerce sur la fonction mitochondriale du parasite, est considérablement potentialisée si on lui adjoint le proguanil.

C'est donc l'association atovaquone-proguanil qui a été proposée comme antipaludique sous le nom de *Malarone*® (voir plus loin sous Association de Produits).

(C) berps_kangu@yahoo.fr

8. Inhibiteurs de la DHFR (dihydrofolate-réductase)

Remarque : *ces produits ne sont plus utilisés qu'en associations, le plus souvent avec les sulfamidés qui potentialisent leur action qui consiste en une inhibition de la réduction de l'acide dihydrofolique, étape menant à la synthèse d'ADN.*

a. proguanil

1. rappel historique et activité

Introduit au début des années cinquante, ce produit exerce un puissant effet schizonticide mais son action lente qui s'exerce à la fin de la schizogonie, au moment du cycle où le plasmodium synthétise son ADN, le rend peu adéquat pour le traitement de l'accès aigu. La résistance de *P. falciparum* se développe rapidement en cas d'utilisation sur des groupes importants de personnes (traitements de masse). Actuellement il n'est plus utilisé dans traitement curatif des accès.

Combiné à la chloroquine (Savarine®), il est utile en prophylaxie ; associé à l'atovaquone (Malarone®), c'est un traitement curatif très efficace.

2. présentation

Le proguanil est un biguanide, le chlorproguanil est un dérivé chloré du même produit.

Paludrine®; Balusil®; Guanatol®

- comprimés à 100 mg de produit actif (proguanil). Pas de forme injectable, ni de solution buvable.

Lapudrine®

- comprimés dosés à 100 mg de chlorproguanil.

(C) berps_kangu@yahoo.

3. toxicité

Le proguanil possède une toxicité négligeable, on peut administrer jusqu'à 700 mg par jour pendant 15 jours sans effet toxique grave.

4. indications

Voir la section ci-dessus (atovaquone) et atovaquone-proguanil (Malarone®) décrite plus loin dans ce chapitre.

b. pyriméthamine

1. rappel historique et activité

L'introduction de la pyriméthamine date de 1949. Son action schizonticide est, comme celle du proguanil, trop lente pour être utilisé seule dans le traitement curatif d'accès de paludisme.

Comme elle a une élimination lente, elle a été utilisée d'emblée (dès 1950) sur large échelle pour la prophylaxie de masse (une prise hebdomadaire) dans les campagnes d'éradication. Le développement de la résistance chez *P. falciparum* dans ces conditions d'utilisation est apparu dans certains cas en moins d'un an. Actuellement, elle n'est plus utilisée seule, ni en prophylaxie ni en curatif. Son association avec les sulfamidés dans le *Fansidar*® lui ont rendu une utilité de premier plan. Une association avec les sulfones existe aussi dans le *Maloprim*®, mais elle est moins utile et plus toxique (voir "sulfones").

2. présentations

Daraprim®; Malocide®; Erbaprelina®

- comprimés à 25 mg de pyriméthamine.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

3. toxicité

La pyriméthamine produit une anémie macrocytaire et des signes de déficience en acide folique (réversibles après arrêt du traitement ou administration parallèle d'acide folinique).

4. indications

En association avec la sulfadoxine (SP), pour traiter les cas de paludisme non-compliqué dans les zones où la SP est toujours efficace. La SP est commercialisée aussi avec l'artésunate (ACT) pour traiter les accès simples dans les zones de résistance à la chloroquine.

9. antibiotiques

a. tétracyclines

1. rappel historique

Ces antibiotiques à large spectre ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique en 1947 et depuis lors, ils ont rendus d'éminents services, non seulement pour guérir les maladies bactériennes, mais aussi dans les rickettsioses et, associés à d'autres produits, dans quelques parasitoses. Dans le domaine du paludisme, leur action schizonticide a été mise en évidence dès les années soixante (on a pu obtenir des guérisons complètes d'accès palustres à *P. falciparum* en administrant 1 g par jour de chlortétracycline pendant 7 jours). Elles ne sont cependant utilisées qu'en association avec d'autres antipaludiques.

Lorsque des souches de *P. falciparum* ont développé en Extrême-Orient une résistance importante vis-à-vis de la chloroquine, du *Fansidar*® et dans une certaine mesure de la quinine, l'association de ces tétracyclines avec la quinine a sauvé de nombreux patients.

(C) berps_kangu@yahoo.f

La doxycycline a été introduite en 1966 et la minocycline en 1972. Ce sont des tétracyclines semi-synthétiques, aussi efficaces que les tétracyclines originales, plus faciles à manipuler et aussi efficaces comme schizonticides. La doxycycline est disponible en vrac.

2. présentations

Les tétracyclines, naturelles ou semi-synthétiques, sont en général prises par voie orale.

Tétracycline® : gélules dosées à 250 mg;

Tetrex® : gélules dosées à 250 mg;

Vibratab® : comprimés dosés à 100 mg.

3. pharmacocinétique

Per os, les tétracyclines sont rapidement résorbées, les niveaux plasmatiques intéressants sont atteints après 1 à 2 heures. La demi-vie plasmatique est de 12 heures, l'administration doit donc être fréquente: toutes les 6 à 8 heures.

La doxycycline est rapidement résorbée, mais sa demi-vie étant de 24 heures environ, l'administration peut consister en une prise par jour.

4. toxicité

La tétracycline possède une toxicité rénale ; une pathologie rénale pré-existante est une contre-indication. Elle peut être la cause de photosensibilisation. Elle rend les dents jaunes si administrée pendant la croissance (depuis la vie foetale jusqu'à l'âge de 8 ans).

(C) berps_kangu@yahoc

La doxycycline est moins toxique pour le rein, mais peut donner des réactions allergiques et une photosensibilisation. Elle possède une certaine toxicité pour le foie.

5. *posologie habituelle* *(pour le traitement du paludisme)*

Elles sont toujours associées à la quinine. La tétracycline se donne per os aux adultes à raison de 6 x 250 mg par jour pendant 7 jours.

La dose orale de vibramycine est de 2 fois 100 mg le premier jour et 100 mg les jours suivants, pendant 7 jours.

6. *indications*

L'association quinine-tétracyclines est utilisée dans les cas de paludisme résistant aux antipaludiques courants y compris dans les zones de résistance de *P falciparum* aux dérivés de l'artémisinine.

b. clindamycine

1. *rappel historique et activité*

La clindamycine est un analogue amélioré de la lincomycine où un radical hydroxyle a été remplacé par un atome de chlore. Son activité contre les plasmodiums a été mise en évidence en 1968 sur un modèle animal (rongeurs), et en 1972 sur *Plasmodium falciparum* chez l'homme. Elle a été utilisée dans les pays où des souches de *P. falciparum* multirésistantes sont observées. Elle possède surtout une activité de schizonticide sanguin, mais son action sur les schizontes hépatiques n'est pas négligeable.

(C) berps_kangu@yahoo.

2. présentations

Dalacin®

- gélules à 300 mg
- capsules à 150 mg
- sirop à 75 mg par cuiller à café
- ampoules à 150 mg/ml

3. pharmacocinétique

L'absorption de la clindamycine par voie digestive est rapide et complète. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 3 heures. Sa transformation par le foie est suivie d'une élimination par les urines et les matières fécales.

4. toxicité

L'action de cet antibiotique sur la flore intestinale normale est telle que des bactéries comme *Clostridium difficile* trouvant le champ libre peuvent proliférer, entrainant des colites pseudo-membraneuses. La prévention ou le traitement de cette fâcheuse complication est possible par l'administration de produits agissant sur les bactéries anaérobies comme la vancomycine (antibiotique cher et peu courant) ou le métronidazole (Flagyl®).

Contrairement aux tétracyclines, la clindamycine peut être administrée à des patients avec une insuffisance rénale modérée.

5. posologie habituelle

Pour le paludisme, les schémas thérapeutiques à base de clindamycine prévoient l'administration per os de 8 à 10 mg par kg et par jour pendant 5 à 7 jours, en quatre prises fractionnées.

Par la voie parentérale (I.M. ou I.V.), les doses quotidiennes peuvent être doublées, raccourcissant ainsi la durée du traitement à 3 ou 4 jours. Les administrations I.V. seront faites en perfusions.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

L'association avec la quinine permet de réduire de moitié les doses de cette dernière.

6. *indications*

En association avec la quinine, pour traiter les cas sévères de paludisme (y compris pendant la grossesse) ainsi que les cas résistants aux autres antipaludiques.

10. associations de produits

a. sulfamides-pyriméthamine (S-P)

1. *rappel historique et activité*

L'introduction des sulfamidés en thérapeutique anti-infectieuse date de 1935. L'action de ces produits sur les plasmodiums a été très vite reconnue. Cependant, ce n'est qu'avec l'avènement des sulfamides à action retard, dans les années soixante, que l'attention des paludologues a été retenue sur le potentiel schizonticide des sulfamidés. C'est par inhibition compétitive avec l'acide paraminobenzoïque (PABA) que l'action s'explique: la synthèse d'ADN par le parasite est considérablement freinée par ces produits. Les sufamides qui ont une demi-vie de 200 heures dans le plasma (sulfadoxine, sulfalène) sont les plus utilisés contre les plasmodiums, non pas à l'état isolé, mais en association avec la pyriméthamine qui potentialise leur action (synergie) et a une demi-vie plasmatique comparable. La résistance de *P. falciparum* existe vis-à-vis du *Fansidar*®, mais en Afrique elle est encore très rare.

(C) berps_kangu@yahoo.

2. présentations

Fansidar®

- comprimés et ampoules pour injections intramusculaires contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.

Métakelfin®

- comprimés contenant 200 mg de sulfalène et 25 mg de pyriméthamine.

3. pharmacocinétique

La sulfadoxine, qui entre dans la composition du *Fansidar®*, est absorbée par voie digestive et le niveau plasmatique efficace est atteint après 2 à 6 heures. L'élimination est lente, elle se fait par les reins. La demi-vie plasmatique est de 6 jours environ et il faut 20 jours pour l'élimination totale. Le sulfalène (sulfamétopyrazine) est plus rapidement éliminé, sa demi-vie est de 3 jours environ.

La cinétique très semblable de la pyriméthamine fait de son association avec la sulfadoxine et le sulfalène une combinaison logique et efficace.

4. toxicité

Les effets secondaires des sulfamides consistent en photosensibilisation, nausées, vomissements, hépatite, anémie mégaloblastique. Ils peuvent être très sérieux: allergie cutanée grave aux sulfamides (Lyell ou Stevens-Johnson); la fréquence de ces syndromes est basse (1/5.000 à 1/20.000), mais peut augmenter en cas d'administration répétée (prophylaxie). L'agranulocytose et la thrombocytopénie peuvent survenir en

(C) berps_kangu@yahoo.f

cas de surdosage. En conséquence, on ne prescrit plus de prophylaxie au *Fansidar*® qui contient de la sulfadoxine, par contre, le traitement curatif à base de cette association jouit actuellement d'un succès qui est dû à son efficacité, sa simplicité d'utilisation (prise unique) et au faible coût du traitement.

5. posologie habituelle

Pour l'adulte on donne une dose unique de 3 comprimés (1.500 mg de sulfadoxine et 75 mg de pyriméthamine). La dose est réduite pour les enfants: de 11 à 20 kg, 1 comprimé; de 21 à 30 kg, 1 comprimé et demi; de 31 à 40 kg, 2 comprimés.

6. indications

Voir plus haut. Cas de paludisme simple à *P falciparum* dans les zones de résistance à la chloroquine et dans les zones où la SP est encore jugée efficace, ce qui est de moins en moins fréquent.

b. sulfones-pyriméthamine

1. rappel historique et efficacité

Les sulfones ont été découvertes peu après les sulfamidés. Leur efficacité sur le cycle schizogonique des plasmodiums a été remarquée chez les lépreux traités, qui ne faisaient que très rarement des accès de paludisme. L'association dapsone-pyriméthamine possède une synergie du même type que celle du *Fansidar*®, mais la chronologie d'élimination est moins favorable (voir pharmacocinétique).

2. présentation

Maloprim®

- comprimés contenant 100 mg de dapsone et 12,5 mg de pyriméthamine. Il n'y a pas de forme injectable.

(C) berps_kangu@yahoo.

3. pharmacocinétique

La dapsone est éliminée rapidement, sa demi-vie plasmatique ne dépasse pas 20 à 24 heures. Elle doit donc être administrée quotidiennement. Son association avec la pyriméthamine n'est pas très logique, car l'élimination rapide de la dapsone laisse la pyriméthamine agir seule du deuxième au cinquième jour après l'administration d'une dose unique.

4. toxicité

L'administration au long cours de *Maloprim*® peut provoquer de l'agranulocytose, de l'urticaire et une dermite ainsi que des phénomènes hémolytiques chez les déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

5. *indications :* n'est plus recommandé.

c. atovaquone – proguanil

1. rappel historique et activité

L'atovaquone agit sur les protozoaires, y compris sur les plasmodiums. Leur association avec le proguanil procure une synergie considérable.

L'association est introduite dans le traitement du paludisme depuis 1995. Elle présente une puissante action contre les schizontes sanguins des quatre espèces de plasmodiums humains. Son action s'exerce aussi sur les gamétocytes.

Dans des essais cliniques elle a produit 100 % de guérisons de patients infectés avec *P. falciparum* et en prophylaxie un comprimé par jour a protégé 100 % des sujets.

(C) berps_kangu@yahoc

2. présentation

Malarone®

- comprimés contenant 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil.

3. pharmacocinétique

L'atovaquone n'est que partiellement résorbée par le tube digestif, sa solubilité dans les graisses fait qu'un régime riche en graisses augmente la résorption. On retrouve plus de 50% du produit non métabolisé dans les matières fécales. Sa demi-vie dans le plasma est d'environ 60 heures.

Le proguanil est rapidement résorbé à partir du tube digestif et sa demi-vie plasmatique est d'environ 12 heures.

4. toxicité

Elle est négligeable : à part les effets secondaires digestifs légers et bien supportés par les patients (nausées, douleurs abdominales diffuses), il n'y a pas d'effets toxiques à signaler, même en cas d'administration prolongée (prophylaxie).

5. posologie

Pour le traitement curatif, on administre, pour un patient de plus de 40 kgs, 4 comprimés par jour en une prise (équivalent à 1.000 mg d'atovaquone et 400 mg de proguanil) pendant trois jours. Pour les enfants, on ajustera le dosage en fonction du poids (11 à 20 kgs : 1/4 de la dose ; 20 à 30 kgs : 1/2 dose ; 30 à 40 kgs : 3/4 de la dose).

En prophylaxie, l'adulte de 60 kgs prendra un comprimé par jour (250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil).

(C) berps_kangu@yah

6. indications

L'atovaquone-proguanil est généralement prescrite comme prophylaxie chez les voyageurs qui se rendent dans des régions où la résistance de *P falciparum* à la plupart des antipaludiques est très élevée (comme en Asie du sud-est). Elle est très efficace pour traiter les cas résistant à tous les antipaludiques y compris les ACT. Elle est utilisée exceptionnellement et ponctuellement comme première ligne de traitement dans les zones où *P falciparum* est devenu résistant à l'artémisinine (Cambodge et Thailande).

d. chloroquine – proguanil

L'association, classique en prophylaxie, d'une prise hebdomadaire de 300 mg de chloroquine et d'une prise quotidienne de 200 mg de proguanil protège dans les régions où la résistance à la chloroquine commence à s'installer.

présentation

Savarine®

C'est une association, dans un comprimé, de 100 mg chloroquine et de 200 mg proguanil. On recommande la prise d'un comprimé par jour pour la prophylaxie.

11. association à base d'artémisinine

a. artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine

L'efficacité et l'innocuité de l'association ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques. Elle est bien tolérée et l'efficacité thérapeutique dépend du degré de résistance à l'autre constituant (SP) existant avant l'essai. Il est préférable d'étaler les prises d'artésunate sur trois jours. Artésunate + SP®: 1er j : 3 SP 500 mg/25 mg + 2 artésunate 100 mg ; 2ème J : 2 artésunate 100 mg ; 3ème` j : 2 artésunate 100 mg. Co-arinate Junior®.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

b. artésunate + amodiaquine

L'efficacité et l'innocuité de l'association ont été évaluées dans plusieurs essais cliniques. Elle se révèle être une option valable, notamment dans les zones où l'efficacité de la chloroquine est déjà compromise. Toutefois, il faut continuer à suivre l'évolution de la résistance à l'amodiaquine et surveiller avec soin l'impact de la résistance à cette molécule sur l'efficacité de l'association.

c. artéméther + luméfantrine *(Co-artem®, Riamet®)*

Il s'agit d'une association d'artéméther (20 mg) et de luméfantrine (120 mg) (un arylalcool apparenté à la quinine, à la méfloquine et à l'halofantrine) qui a fait l'objet d'un grand nombre d'essais cliniques portant sur plus de 3000 patients. Elle existe en association fixe dans un seul comprimé, ce qui augmente la facilité d'administration et l'observance des patients.

Le schéma posologique en 4 doses étalées sur deux jours s'est révélé efficace pour les patients possédant une immunité antipaludique (4 comp en une prise, à répéter après 8 h, 24 h et 48 h, au total 16 comp). Pour les patients non immuns, il faut administrer six doses étalées sur trois jours. Cette association n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante.

12. associations non commercialisées

Outre les associations citées plus haut, on peut administrer simultanément dans des schémas thérapeutiques les médicaments suivants : quinine et tétracycline ; quinine et *Fansidar®*; amodiaquine et tétracyclines, à des doses adéquates décrites sous les rubriques respectives des produits ...

(C) berps_kangu@ya

chapitre 9

schémas thérapeutiques

1. traitement de l'accès simple

a. introduction

La chloroquine (CQ) depuis 1942 et la sulfadoxine-pyrimethamine (SP) depuis les années 1950 ont été les antipaludiques les plus utilisés et les moins coûteux au monde et en Afrique pour traiter les infections non compliquées à *P falciparum* jusqu'à la fin du XXème siècle . Du fait de leur faible coût et de leur efficacité, ces deux molécules ont été largement utilisées chez les enfants et les adultes présentant de la fièvre ou n'importe quels symptômes suggestifs de paludisme. Jusqu'il y a quelques années, la règle était plutôt de traiter toutes les fièvres au moins avec la chloroquine et de donner de la chloroquine à tous les malades se présentant aux centres de santé quel que soit le diagnostic principal. Le diagnostic de laboratoire de paludisme n'était généralement pas réalisé et, s'il l'était, la plupart des pourvoyeurs de soins ne prêtaient pas trop attention à des résultats tardifs ou considérés comme « non fiables » par microscopie. La CQ et SP n'ont aucune action sur les formes sexuées du parasite qui sont responsables de la transmission via l'anophèle femelle.

La chloroquine est aussi le traitement de choix pour les infections à *P vivax, malariae, ovale et knowlesi* tout en restant inefficace sur les formes sexuées et dormantes de ces parasites. La SP n'est pas efficace pour traiter ces infections.

En Afrique, la résistance de *P. falciparum* à la CQ s'est développée à partir de l'Est en 1978 pour se généraliser au continent africain à partir de 1990 et devenir inacceptable dans

(C) berps_kangu@yahoo

la plupart des pays africains à la fin du XXème siècle. La résistance de *P falciparum* à la SP s'est également développée à partir de l'Est africain entre 1980 et 1990 pour atteindre des niveaux rapidement élevés dans ces régions et ensuite en Afrique centrale et de l'Ouest. L'amodiaquine, qui est une 4-amino-quinoléine comme la chloroquine, a gardé une efficacité supérieure à la CQ probablement du fait de sa faible utilisation (voir ci-dessous).

Les niveaux élevés de résistance du plasmodium à la CQ (et SP) observés un peu partout en Afrique (et dans la plupart des pays surtout en Asie) ont amenés les programmes nationaux à modifier sensiblement leurs recommandations en ce qui concerne les antipaludiques de première ligne (ceux qui sont utilisés en première intention en cas de suspicion / confirmation de l'infection palustre).

En 2001, l'OMS a préconisé l'utilisation de produits associant deux molécules complémentaires (agissant différemment sur le parasite), à effet synergistique dont l'une est un dérivé de l'artémisinine à effet très rapide et l'autre une molécule à action plus lente comme l'amodiaquine, la SP ou la méfloquine. En résumé, les dérivés de l'artémisinine (comme l'artésunate) font baisser massivement et rapidement la parasitémie tandis que la seconde molécule termine le travail (dans les jours et semaines qui suivent) en éliminant les parasites qui ont échappé à l'artémisinine.

La puissance des dérivés de l'artémisinine est connue depuis longtemps en Chine où cette molécule a été découverte et qui a été le premier pays à l'utiliser massivement ainsi que le Vietnam depuis 1991. L'expérience « asiatique » des Associations de Traitement à base de dérivés de l'Artémisinine (ATA ou ACT en anglais), en particulier en Thaïlande, a

(C) berps_kangu@yahoo.fr

convaincu les experts en santé publique et les malariologistes dans le monde du bien-fondé d'associer les dérivés de l'artémisinine à une autre molécule en vue d'obtenir un produit extrêmement efficace, non toxique et présentent peu d'effets secondaires.

Les ATA doivent être administrés obligatoirement pendant 3 jours (à la place de 5 à 7 jours pour l'artémisinine seule) pour traiter les cas de paludisme et en particulier les formes multi-résistantes de plus en plus fréquentes. Les premières associations « ATA » reconnues par l'OMS en 2001 pour traiter les formes simples à *P falciparum* étaient au nombre de quatre (4) :

- artesunate-amodiaquine (AS-AQ)
- artesunate-sulfadoxine-pyrimethamine (AS-SP)
- artesunate-mefloquine (AS-MEF)
- artemether-lumefantrine (A-L)

Plus tard, d'autres associations ont été proposées sur le marché comme :

- dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PIP)
- artesunate-pyronaridine (AS-PYR) mais seulement dans les régions où la résistance aux dérivés de l'artémisinine est avérée.

Malheureusement, la plupart de ces nouvelles associations se sont révélées 10 à 20 fois plus coûteuses que la CQ ou la SP, ce qui rendait leur utilisation massive très problématique en particulier dans les pays à revenus faibles où le paludisme est généralement endémique et où les assurances « santé » sont généralement inexistantes, ce qui oblige les patients à payer la totalité des frais de santé.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Grâce aux efforts internationaux pour sérieusement attaquer les problèmes de santé graves comme le sida, la tuberculose (TB) et le paludisme (qui était la 1ère cause documentée de mortalité en Afrique à la fin du XXème siècle), un fond international a été initié pour rassembler les finances additionnelles jugées nécessaires entre autres pour couvrir les frais de diagnostic et de traitement du sida, TB et malaria. Grâce à ce budget additionnel, la plupart des pays qui le demandaient ont été en mesure de financer les ATA et donc de les proposer aux patients à un coût proche de la CQ ou SP moyennant des efforts supplémentaires en matière de diagnostic du paludisme (notamment en généralisant l'utilisation des tests rapides).

L'OMS en 2006 a émis une recommandation importante destinée aux compagnies pharmaceutiques afin de réduire voire de supprimer la production et la commercialisation des monothérapies à base de dérivés de l'artémisinine entre autres pour limiter l'exposition du parasite à ce seul produit. Des efforts ont été faits par les compagnies pharmaceutiques (supportées parfois par des Fondations) pour produire des combinaisons « fixes », c'est-à-dire qui contiennent dans une même tablette 2 ou plus de 2 molécules actives. La plupart des ATA sont maintenant commercialisés sous forme de tablettes uniques (dose « fixe ») à des coûts qui se maintiennent à des niveaux « raisonnables » (1 à 5 USD par traitement adulte). Il est à noter que l'artémisinine peut maintenant (2014) être produite par synthèse, ce qui probablement réduira le coût des ATA.

Il est évident que les produits traditionnels comme la quinine seule ou en association gardent toute leur valeur de traitement en particulier pour les formes sévères de paludisme mais aussi comme seconde intention pour traiter les cas résistants de *P falciparum* aux antipaludiques en général et aux

(C) berps_kangu@yahoo.

ATA en particulier (qui sont actuellement très peu fréquents mais observés au Cambodge et en Thaïlande).

Un autre aspect crucial dont il faut tenir compte est la qualité des médicaments en général et des antipaludiques en particulier dans un contexte de non-régulation et d'absence d'inspections où les médicaments importés / commercialisés peuvent être contrefaits (sans principe actif) ou de qualité insuffisante (principe actif en quantité insuffisante ou excipient de mauvaise qualité). L'origine des produits doit être connue (traçabilité) ainsi que les moyens de conservation surtout en milieux tropicaux. Des inspections régulières sont utiles pour vérifier les emballages et aussi dans certains cas pour effectuer des analyses pharmacologiques plus poussées.

Paludisme et grossesse : Les femmes enceintes constituent un groupe particulièrement à risque de paludisme sévère et compliqué. Certains médicaments ne sont pas indiqués pendant la grossesse : pendant le premier trimestre, il est conseillé d'utiliser la quinine et la clindamycine pendant 7 jours et si cette association ne fonctionne pas, ce qui est rarement le cas, l'artésunate sera utilisée avec la clindamycine pendant 7 jours. En l'absence de ces associations, une ATA efficace dans la région sera administrée. Au cours des 2ème et 3ème trimestres, toutes les ATA peuvent être utilisés en fonction de leur efficacité dans la région. La dapsone, les tétracyclines et la primaquine seront évités pendant la grossesse et durant l'allaitement.

b. monothérapies

1. chloroquine et amodiaquine

25 mg de base par kg de poids corporel, en 3 jours (10,10, 5 mg par kg).

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Remarques

- L'augmentation des doses journalières n'est pas utile.
- Une prolongation du traitement au delà de trois jours n'a pas de sens.
- Il y a un léger avantage en faveur de l'amodiaquine en cas de résistance à la chloroquine.

2. Fansidar® (SP)

1 comprimé par 20 kg de poids corporel (3 comprimés pour l'adulte) en dose unique.

Remarques

- L'augmentation de la dose est dangereuse et inutile.
- Une répétition trop fréquente augmente le danger de réactions cutanées.

3. quinine

25 mg de base par kg de poids corporel et par jour, soit 30 mg/kg de Farmakina®, en 3 administrations (toutes les 8 heures), pendant 5 à 7 jours.

Remarques

- Il est nécessaire de terminer un traitement commencé.
- Si possible, la voie orale est préférée. La résorption par voie orale est proche de 100 %, ce qui rend cette voie d'administration équivalente à l'administration intraveineuse.
- En cas de vomissements, de nausées importantes ou de troubles de conscience la voie intraveineuse est impérative. La voie intramusculaire est à déconseiller à cause des nécroses aseptiques (qui peuvent toujours s'infecter en cas d'injection non-stérile). La gravité de l'état clinique peut justifier une

(C) berps_kangu@yahoo.fr

injection I.M. avant le transfert à l'hôpital, ou en cas d'impossibilité de transfert, de préférence dans le muscle quadriceps.

4. méfloquine

Dose unique d'environ 20 mg par kg de poids, en 2 administrations de 10 mg par kg, séparées par 8 heures (2 x 2 comprimés de 250 mg chez l'adulte).

Remarques

- Effet prolongé, et efficacité contre la plupart des souches.
- Par contre, des effets secondaires gênants sont observés chez 50% des patients avec un traitement classique de 25 mg/kg de poids, raison pour laquelle le dosage est diminué à 20 mg/kg.

c. les associations à base de quinine

Un traitement complet à la quinine est difficilement supporté, voire abandonné par la majorité des patients, à cause des effets secondaires. L'association d'un autre produit permet d'écourter le traitement sans diminuer l'efficacité.

1. quinine + Fansidar®

Premier jour :

- quinine 3 administrations de 8 mg de base (10 mg de bichlorhydrate) par kg de poids corporel
- *Fansidar®* : 1 comprimé par 20 kg

Deuxième au quatrième jour :

- quinine 3 administrations de 8 mg de base (10 mg de bichlorhydrate) par kg

(C) berps_kangu@yahoo

Remarque

- Si le patient vomit ou s'il est nauséeux le premier jour, on attendra le 2ème jour pour donner la dose unique de *Fansidar*®. (S'il y a vomissements, on pourra difficilement évaluer ce que le patient a réellement absorbé).

2. quinine + tétracyclines

Pendant 4 jours :

- quinine, 3 prises de 8 mg de base par kg de poids;

pendant 7 jours :

- tétracycline, 3 prises de 8 mg par kg de poids ou doxycycline 1 administration de 100 mg (adulte)

Remarques

- Même remarque qu'avec *Fansidar*® : en cas de vomissements ou de nausées, on attendra le deuxième ou le troisième jour pour associer les tétracyclines.
- Le traitement est efficace dans les cas de polychimiorésistance.
- Les tétracyclines ne peuvent pas être administrées chez la femme enceinte ou chez l'enfant en dessous de 8 ans;
- La doxycycline existe en vrac.

d. les associations a base de dérivés de l'artémisinine

1. artéméther + luméfantrine (AL)

Cette association d'une très grande efficacité, surtout connue sous le nom de marque *Co-artem*® dans les pays à faible produit national brut, est maintenant disponible aussi sous forme générique en association fixe sous la forme de comprimés

(C) berps_kangu@yahoo.

dispersibles (enfant en-dessous de 10 kilos) ou ordinaires contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

Dose thérapeutique : Le traitement recommandé consiste à administrer 6 doses sur 3 jours. Le schéma posologique est basé sur le nombre de comprimés par dose administrés selon des tranches de poids prédéterminées (5–14 kg : 1 comprimé ; 15–24 kg : 2 comprimés ; 25–34 kg : 3 comprimés; > 34 kg : 4 comprimés) deux fois par jour pendant 3 jours (contrairement aux autres ATA qui s'administrent une fois par jour).

L'avantage de cette association réside dans le fait que la luméfantrine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme. Il est essentiel que les malades et les soignants ou les aidants soient informés de la nécessité de prendre cette ATA immédiatement après un repas ou une boisson contenant des matières grasses qui augmentent significativement l'absorption et donc l'efficacité du produit. Il existe maintenant une formulation pédiatrique constituée de comprimés dispersibles aromatisés qui rendent cette ATA plus facile à administrer aux jeunes enfants.

2. artésunate + amodiaquine (AS-AQ)

Cette association est actuellement disponible sous forme fixe de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5 mg, 50/135 mg ou 100/270 mg d'artésunate et d'amodiaquine. Des comprimés sécables séparés, respectivement dosés à 50 et 135 mg d'artésunate et d'amodiaquine base, sont également présentés sous forme de plaquette thermoformée (*blister*).

(C) berps_kangu@yahoo.fi

Dose thérapeutique : La dose est de 4 mg/kg/jour d'artésunate et de 10 mg/kg/jour d'amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours.

Cette association, d'un coût faible, reste efficace dans les régions où l'amodiaquine testée seule garde une efficacité de plus de 80% après une étude sur 28 jours, ce qui est de moins en moins le cas et ce qui augmente la pression sur l'artésunate.

3. artésunate + méfloquine (AS-MEF)

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine base. Une association fixe d'artésunate (4 mg) et de méfloquine (8 mg) a été récemment commercialisée par DNDi (Drugs for Neglected Diseases). L'élimination lente de la méfloquine (entre 10 et 40 jours suivant les sujets) n'autorise pas son utilisation routinière ou généralisée dans les zones à forte transmission.

Dose thérapeutique : La dose cible est de 4 mg/kg d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours et de 25 mg de méfloquine fractionnés sur 2 jours à raison de 15 mg/kg et de 10 mg/kg ou sur 3 jours à raison de 8 à 9 mg/kg/jour.

4. artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS-SP)

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant les uns 50 mg d'artésunate et les autres 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.

Dose thérapeutique : La dose est de 4 mg/kg/jour d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de sulfadoxine-pyriméthamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour.

(C) berps_kangu@yahoo

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison par la sulfadoxine-pyriméthamine seule à 28 jours dépassent 80 %, ce qui est de plus en plus rare. L'inefficacité croissante de la SP ajoute une pression supplémentaire sur l'artésunate qui finit par agir seule sur le parasite.

5. dihydroartémisinine + pipéraquine (DHA-PIP)

Cette association est actuellement disponibles en présentation fixe sous la forme de comprimés contenant 40 mg de dihydroartémisinine et 320 mg de pipéraquine. Dans les pays comme la Chine, le Viet-nam ou le Cambodge où la pipéraquine a été utilisée largement et en monothérapie dans le passé, cette association a rapidement démontrée ses limitations en efficacité lorsque utilisée en première ligne.

Dose thérapeutique : La dose est de 4 mg/kg/jour de dihydroartémisinine et de 18 mg/kg/ jour de pipéraquine administrée une fois par jour pendant 3 jours.

6. artésunate + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine

Aucune de ces associations n'existe actuellement (2014) en formes galéniques co-emballées sous blister. On ne les utilise que dans les très rares cas d'échec thérapeutique bien documentés aux ATA recommandées ou pour certains groupes particuliers, comme les femmes enceintes qui ne répondent pas au traitement par une ATA. Elles sont dosées séparément et ne doivent être utilisées qu'en milieu hospitalier.

Dose thérapeutique : Artésunate (2 mg/kg une fois par jour) plus tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). Quelle que soit celle de ces

(C) berps_kangu@yahoo.f

associations qui est utilisée, elle doit être administrée pendant 7 jours.

2. traitement de l'accès pernicieux

a. traitement médical

Tout accès pernicieux doit être traité avec de la quinine IV ou mieux encore par l'artéméther IV ou l'artésunate IM ou IV. Des études multicentriques récentes notamment en Afrique ont démontré une efficacité supérieure de l'artésunate parentérale comparée à la quinine. Il est donc maintenant recommandé d'utiliser l'artésunate ou l'artéméther par voie parentérale aux mêmes doses que par la voie orale, suivie dès que possible par l'administration d'une ATA.

En principe, le dosage de la quinine est le même que pour les accès simples : 10 mg/kg, trois fois par jour en perfusion lente, jusqu'à disparition des trophozoïtes.

L'indication d'une dose d'attaque de la quinine est toujours en discussion. D'après des études pharmacologiques([1]), elle est souhaitable afin d'obtenir d'emblée des concentrations satisfaisantes. On préconise l'administration de 20 mg/kg pendant les 4 premières heures selon différents schémas. (soit 10 mg/kg les 30 premières minutes, suivis de 10 mg/kg pendant les 4 heures qui suivent, soit 20 mg/kg réparties sur 4 heures).

D'autres auteurs contestent ce point de vue et supposent que le traitement classique est moins agressif et permet une destruction moins véhémente des parasites.

Une autre discussion concerne l'utilité d'une réduction des doses en cas d'insuffisance rénale. La littérature stipule que la

([1]) White NJ *et al* : Quinine loading dose in cerebral malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1983; **32**, 1-5.

(C) berps_kangu@ya

quinine est métabolisée au niveau du foie et qu'une réduction des doses n'a pas de sens. D'autres auteurs insistent sur l'atteinte hépatique dans presque tous les accès pernicieux, qui se manifeste par une élévation des transaminases et de la bilirubine directe et par une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation et du cholestérol.

En pratique, l'administration de quinine est réduite à une dose par jour à partir du deuxième jour en cas d'insuffisance rénale.

La thérapie avec la quinine sera maintenue jusqu'à disparition du dernier trophozoïte du sang, et sera complétée par l'administration de tétracyclines ou de méfloquine ou d'une ATA, si on en dispose dès que le patient peut s'alimenter.

b. traitement d'accompagnement

Plusieurs conditions nécessitent une intervention dite de support, très importante en cas de malaria pernicieuse.

1. les hypoglycémies

Responsables d'un coma plus profond ou prolongé, et accentuées par la quinine, seront traitées par des solutions glucosées. Des contrôles réguliers de la glycémie doivent être prévus si on dispose d'un laboratoire fiable. Par mesure prophylactique, on essaiera d'administrer la quinine intraveineuse dans une solution glucosée.

2. une insuffisance rénale

Ne peut être traitée par des dialyses, la technologie étant absente sur le terrain; une exsanguino-transfusion partielle pourrait les remplacer dans des cas bien précis. Il ne faudra pas s'inquiéter trop tôt : une dysfonction des reins est classique dans

(C) berps_kangu@yahoo.

quasi tous les cas de malaria pernicieuse, et répond bien au traitement médical. Il serait très imprudent d'essayer de forcer la diurèse en administrant des perfusions ; les poumons étant très vulnérables comme décrit ci-dessous, on risquerait un œdème pulmonaire.

Même si la radiographie des poumons est impeccable, une perfusion est très mal tolérée et provoquera facilement un encombrement des poumons. Une atteinte directe des poumons par le parasite est possible et prédispose à des fuites capillaires. Ce phénomène est d'autant plus traître qu'il arrive tardivement, souvent après défervescence. Il s'en suit la règle qu'une hypotension modérée (>80 mm Hg) ne doit pas être traitée vigoureusement.

3. une septicémie

Est fortement suspectée en cas de choc : l'antibiothérapie à large spectre est impérative.

4. pour corriger l'anémie

Des transfusions éventuelles doivent être administrées avec beaucoup d'attention pour la balance liquidienne : pour l'éviter, on peut recourir à une exsanguinotransfusion partielle, qui aura d'autres effets bénéfiques.

Le mécanisme responsable de ces effets est toujours discuté. D'une part il y a l'ablation de parasites, d'érythrocytes parasités, responsables de « *sludging* », et d'hémoglobine libre co-responsable d'insuffisance rénale. L'extraction du sang de substances toxiques tel que le TNF (tumor necrosis factor) et autres pourrait jouer un rôle également, prouvé par l'effet bénéfique d'une plasmaphérèse sans exsanguino.

L'utilité et l'indication de l'exsanguino se situent surtout

(C) berps_kangu@yahoo.

en pédiatrie, où une unité de sang est souvent disponible mais ne peut être administrée à cause d'un danger de surcharge liquidienne. Au lieu de jeter une certaine quantité de sang, nous proposons de retirer des quantités de sang équivalentes au sang transfusé.

En pratique, un équipement de deux valves à trois voies, une seringue de 20 ou de 50 ml, un cathéter fémoral et un sachet pour la récolte de sang peut suffire. Après avoir injecté lentement une seringue de sang de donneur, riche en hémoglobine, on retire la même quantité de sang pauvre en hémoglobine et riche en parasites. Ainsi on arrive à transfuser tout le sachet, tout en respectant l'équilibre liquidien.

En même temps que l'exsanguino, partielle, un traitement à la quinine, ou mieux à l'artésunate est administré.

le thé d'artémisinine

il ne faut pas utiliser ces thés car ils sont très peu efficaces et contribuent à rendre le parasite de la maladie résistant aux dérivés de l'artémisinine

(C) berps_kangu@yaho

chapitre 10

démarche sur le terrain

1. principes de base

Les premiers chapitres donnent les principales informations scientifiques concernant le paludisme. Sur base de ces informations, nous proposons dans ce chapitre des stratégies d'intervention qui diffèrent en fonction du niveau du système de santé ou l'on travaille: communauté, dispensaires et centres de santé, hôpitaux de district ou de province.

Dans l'introduction nous avons vu que la résistance élevée du *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques peu chers comme la chloroquine et la sulfadoxine-pyrimethamine rend de plus en plus difficile la prise en charge correcte des cas de paludisme simples et compliqués. Le coût élevé des associations à base d'artémisinine (ATA) exige dorénavant un examen microscopique ou un test rapide([1]) de diagnostique pour confirmer ou éliminer la présence de parasites malariens chez les patients « cliniquement suspects ». Là où dans le passé chaque patient avec fièvre recevait de la CQ ou SP la plupart du temps sans confirmation de la présence de parasites, il faut maintenant développer chez le personnel soignant et les malades eux-mêmes l'habitude de procéder systématiquement à un test de laboratoire de qualité, susceptible de donner un résultat fiable. Le résultat négatif devra nécessairement orienter le diagnostique vers une autre maladie que le paludisme et les patients testés positifs devront recevoir rapidement une médication efficace telle qu'une association médicamenteuse à

([1]) FIND / OMS : Performance des tests rapides de paludisme. http://www.who.int/tdr/publications/documents/rdt2_summary_fr.pdf

(C) berps_kangu@yahoo

base d'artémisinine (ATA). Il faudra généralement suivre les recommandations du « Programme National de Lutte Antipaludique » en matière de politique médicamenteuse afin de prescrire l'association la plus efficace en fonction des études de sensibilité thérapeutique effectuées dans le pays. L'OMS publie chaque année dans son rapport annuel sur le paludisme la liste des antipaludiques de première intention dans chaque pays ainsi que l'état de la résistance des plasmodies aux antipaludiques courants.([2])

Il est malheureusement évident que dans un contexte économique défavorable où les salaires sont bas, où le chômage est élevé, où les assurances « santé » sont absentes, où le « système de santé » est peu efficace (budget de la santé insuffisant), où les pratiques des médecins et du personnel de santé « privées » sont non réglementées et ne suivent pas les bonnes directives, l'accès aux et l'utilisation des médicaments de qualité en général et des antipaludiques de dernière génération en particulier par ceux qui en ont le plus besoin (généralement les plus pauvres en milieu rural) devient très problématique. Ceci peut aboutir à des conséquences néfastes telles que l'utilisation d'antipaludiques inefficaces (comme la CQ) ou l'accès à des ATA peu chères mais généralement de mauvaise qualité ou contrefaites, ou à un traitement tardif ou à l'absence de traitement conduisant le patient à développer des formes sévères ou compliquées de paludisme.

Un défi constant sera de prévoir sur le terrain (entre autres dans les communautés et les centres de santé) une stratégie qui soit à la fois la moins coûteuse et la plus efficace,

---

([2]) OMS : Rapport sur la situation du paludisme dans le monde. http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_summary_and_keypoint_fr.pdf

(C) berps_kangu@yahoc

afin que le plus grand nombre de malades puissent en bénéficier et pas seulement quelques privilégiés. Nous avons vu (chapitre 9) que les pays les plus pauvres peuvent accéder à des fonds spéciaux pour couvrir les frais additionnels liés aux nouveaux antipaludiques, aux tests rapides et aussi aux moustiquaires à longue durée d'action. Malheureusement, ces fonds additionnels restent insuffisants, ne ciblent généralement pas l'ensemble d'un pays et sont soumis à des conditions d'octroi et d'utilisation très exigeantes notamment en matière de monitorage des résultats et d'audit d'utilisation des fonds([3]).

Idéalement, il faut que les activités au niveau communautaire (là où les patients se trouvent) et les activités du centre de santé périphérique (premier niveau de soins organisés) soient planifiées et organisées au niveau du district de santé tel que défini par l'OMS. Par exemple, il s'agira de définir ce qu'il convient de faire au mieux dans les villages pour que les patients suspects de paludisme puissent accéder rapidement à un test de laboratoire (test rapide par exemple) et donner les directives opérationnelles adéquates en cas de positivité et négativité des tests réalisés.

Dans cette notion de district, des soins de santé sont dispensés à trois niveaux différents :

- Communauté (individus, familles et communautés);
- Dispensaires et centres de santé (niveau du premier contact entre la population et les services de santé);
- Hôpital (qui sert de référence pour les dispensaires et les centres de santé).

([3]) Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme - www.theglobalfund.org/fr/

(C) berps_kangu@yahoo.fr

Il faut notamment, que les activités développées par les hôpitaux soient complémentaires de celles réalisées au niveau des dispensaires et des centres de santé.

Pour qu'une stratégie de prise charge du paludisme soit la plus efficace et la moins coûteuse, elle doit reposer sur les principes suivants :

- chaque niveau doit être en mesure d'apporter *un plus technique* (par exemple : diagnostique clinique et de laboratoire plus élaboré, traitement mieux ciblé, suivi individuel plus efficace, etc…) par rapport au niveau sous-jacent;
- chaque niveau doit être capable d'assurer une *supervision correcte* du niveau précédent;
- les activités développées à chaque niveau doivent être bien définies et *complémentaires* des activités réalisées au niveau précédent;
- le médecin responsable et les équipes de santé du district doivent *harmoniser le déroulement et monitorer des activités* entre les différents niveaux et structures;
- le niveau national doit disposer de *spécialistes* capables d'une part de décider des stratégies et des politiques nationales en fonctions des objectifs et des cibles du programme national et d'aider les districts concernés à les mettre en œuvre. Par exemple, il s'agira d'orienter les choix en matière de lutte antivectorielle, de prise en charge des malades suspects de paludisme simple et compliqué (algorithme clinique et diagnostique, choix des traitements, mécanismes de référence des cas graves et indicateurs de mesure des progrès et ceci en fonction des caractéristiques et des spécificités géographiques et socio-économiques de chaque district.

(C) berps_kangu@yahoo.fi

Chaque pays à ses spécificités et il est évident que la stratégie proposée doit être adaptée aux ressources et aux particularités de chaque système de santé. Néanmoins les principes de base et les grandes lignes de la stratégie que nous proposons ci-dessous, peuvent être utilisés dans la grande majorité des situations comme un cadre de réflexion pour mieux définir (ou redéfinir) le choix des activités prévues dans la lutte contre le paludisme.

2. stratégie opérationnelle

a. communauté

1. principes

Idéalement, tout patient suspect de paludisme devrait être testé pour le paludisme au moyen de tests rapides fiables. L'autotraitement par la chloroquine ou la SP (dose curative) de tout épisode fébrile devrait être évité. Si possible, il vaut mieux responsabiliser une personne de la communauté (agent de santé communautaire, guérisseur traditionnel, matrone etc...) qui après une formation adéquate sera en mesure d'utiliser correctement les tests rapides, d'identifier les patients positifs et de référer les malades qui sont dans un état grave ou qui ont un test négatif vers le centre de santé opérationnel le plus proche.

L'agent de santé communautaire pourra également effectuer d'autres tâches comme l'éducation sanitaire (consulter rapidement pour une fièvre suspecte ; dormir sous moustiquaires imprégnées ; promouvoir et suivre le traitement individuel sur 3 jours, etc.). Si le centre de santé est proche de la communauté, c'est le personnel de santé mieux formé du centre de santé qui sera en charge du diagnostique et du traitement sans qu'il soit nécessaire de faire appel à un ou des agents de santé communautaire.

Avant de consacrer des ressources à cette activité (formation, supervision, fourniture de médicaments...) il faut

(C) berps_kangu@yahoo.f

observer ce que la communauté fait déjà spontanément en cas d'accès fébrile et peut être aussi pour éviter les piqûres de moustiques (et prévenir les accès palustres). Si la communauté ne fait rien de spécifique, on peut envisager une délégation de cette activité avec standardisation du traitement et définition précise des critères de référence et les activités de promotion des moustiquaires imprégnées par exemple au centre de santé le plus proche ou opter pour une approche d'engagement plus importante des membres de la communauté.

2. insistons sur trois points importants

1. *Les tests rapides* de qualité (voir la liste des tests rapides sur le site internet de l'OMS) doivent être disponibles et gardés à des températures si possible ne dépassant pas 30°C. L'ATA de choix par exemple le *Co-artem®* doit être disponible et gardé dans un endroit frais. Les ATA ont une date d'expiration plus courte que la CQ ou la SP, généralement deux années. Le dosage de l'ATA doit être correct et si possible ajustée au poids plutôt qu'à l'âge. Il faut s'assurer que le malade prend la dose totale de l'ATA soit pendant trois jours.

   Les critères de référence doivent être précis et sensibles pour éviter des délais trop longs de prise en charge des cas graves.

2. *Une supervision régulière* par le centre de santé doit être organisée.

3. *Les femmes enceintes* Un traitement dit intermittent est conseillé chez la femme enceinte soit donner la SP en dose curative (3 comprimés en une prise) deux fois pendant la grossesse au cours de consultations

(C) berps_kangu@yahoo.fr

prénatales([4]). Les femmes enceintes sont aussi un groupe prioritaire ciblé pour l'utilisation des moustiquaires imprégnées en particulier de longue durée d'action qui peuvent être données gratuitement à chaque femme enceinte pendant ces même consultations prénatales.

b. dispensaires et centres de santé

1. *principes*

❖ ***traitements standardisés.***

Le centre de santé (CdS) doit disposer des ressources suffisantes pour le diagnostic (au moins disponibilité de tests rapides pour le diagnostique d'infections à *P. falciparum*) et le traitement curatif (ATA) de la population dont il a la responsabilité.

Le diagnostic se fait sur base du résultat du test rapide ou de la microscopie si le centre dispose d'un microscope et d'un microscopiste bien formé et supervisé avec contrôle de qualité réguliers.

Si le test est négatif, il s'agit sans doute d'une autre maladie infectieuse que le paludisme (par exemple : infection respiratoire basse ou haute, méningite, angine, otite, abcès, maladies éruptives de l'enfance, typhus, grippe, etc.)

❖ ***formation continue des agents de santé, supervision, évaluation*** des activités communautaires. Une fiche de supervision des activités menées au niveau de la communauté est donnée en exemple.

❖ ***lutte antipaludique***

([4]) Intermittent Preventive Treatment of Malaria for Pregnant Women (IPTp). www.malariaconsortium.org/pages/114.htm

(C) berps_kangu@yahoo.

LUTTE ANTIPALUDIQUE
FICHE DE SUPERVISION DES EQUIPES DE SANTE VILLAGEOISES

Arrondissement : .....Village :.....

Dispensaire :.....Date :.....

OBJECTIF :

1. Chimiothérapie

- Traitement à base d'artémisinine (ATA) disponible : OUI NON
  Si oui, le(s)quel(s) ? ATA
  Stocks disponibles (quantité ou nombre de mois) : 3 mois de stock
- Indication ATA correcte: OUI NON fièvre sans autre symptômes
  Dosage correct : OUI NON Oui
- Enregistrement correct: OUI NON noter le nombre de cas suspects et les cas testés. Et les cas positifs
- Cas graves observés OUI NON Non (si toute la communauté est sous moustiquaires et si ATA est donné rapidement)
- Population cible correcte: OUI NON femmes enceintes et enfants de moins de 5 ans
- Prise des comprimés sur place OUI NON OUI
- Enregistrement correct: OUI NON noter le nombre de participants par séance

2. Référence OUI NON Si oui, combien ?

Si oui, Feed-Back ? OUI NON

(C) berps_kangu@yahoo.fr

2. *commentaires*

1. **En cas de vomissements** et donc incapacité du patient d'avaler des comprimés par voie orale, une ou plusieurs injections d'artésunate IM (ou de quinine IM en l'absence d'artésunate) sont recommandées avant de passer au traitement oral complet avec une ATA. Chez les enfants Il existe aussi des suppositoires d'artésunate qui peuvent être utilisés (10 mgr/kg) au moment du transfert vers l'hôpital de l'enfant suspect de développer un paludisme grave. Il faut réserver autant que faire se peut les injections (d'artésunate ou de quinine) pour la prise en charge des cas graves en milieu hospitalier et chez les patients développant un paludisme non compliqué qui vomissent (centre de santé).

2. **Un paludisme sévère ou compliqué** doit en principe être référé sans tarder dans une structure de soins équipée correctement (salle de soins intensifs). Au cas où une référence est difficile voire impossible, le malade peut être traité sur place, du moins si l'anémie n'est pas extrême. Le traitement consistera en artésunate IM ou quinine IM, suivie, dès que le malade peut avaler, par une ATA pendant trois jours. L'absence d'amélioration au bout de deux jours signe probablement la présence d'une maladie autre que le paludisme.

a. hôpital

1. *principes*

❖ *traitement médical des cas compliqués*

L'hôpital de référence doit être capable d'assurer la prise en charge médicale (diagnostique fiable et traitement adéquat) des patients graves qui lui sont référés par les

(C) berps_kangu@yahoo.1

CdS et qui doivent être reçus en priorité. Pour assurer la qualité de cette prise en charge (e .g. diagnostic, perfusion, suivi continu des signes cliniques et de la parasitémie...) le laboratoire de l'hôpital doit être capable de réaliser 24 heures sur 24 la goutte épaisse et le frottis ainsi que d'autres examens susceptibles d'éliminer d'autres maladies à caractère grave (comme méningite ou typhoïde par exemple). Il faut ici une *qualité technique* et une *fiabilité de la lecture* irréprochables.

Le personnel de l'hôpital et du district de santé doit aussi être en mesure d'assurer la formation continue, la supervision active et l'évaluation des activités des CdS en vue d'améliorer la prise en charge des patients et les indications de référence et la référence elle-même.

❖ *lutte antipaludique*

Une fiche de supervision des activités menées au niveau des centres de santé est donnée en exemple ci-dessous). En collaboration avec les services spécialisés: évaluation de l'efficacité des traitements, recherche opérationnelle, contrôle de qualité.

la prévention du paludisme

Pour prévenir le paludisme le meilleur moyen est de dormir toute l'année sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

FICHE DE SUPERVISION DES DISPENSAIRES ET CENTRES DE SANTE

Centre de santé:..... Dispensaire: .....

1. CHIMIOTHERAPIE			**OBJECTIF**
Stock suffisant de :			
- ATA comprimés	OUI	NON	{Deux fois la
- quinine comp.	OUI	NON	{consommation mensuelle
- quinine ampoules	OUI	NON	{
- artésunate ampoules			
- perfuseurs	OUI	NON	{
- solutés de perfusion	OUI	NON	{
Indications d'usage correctes			
- ATA	OUI	NON	fièvre + céphalées
- artésunate injectable	OUI	NON	coma, vomiss, convulsions
- quinine injectable	OUI	NON	coma; vomiss; convulsions
Posologie correcte			
- ATA	OUI	NON	3 jours:
- artésunate injection	OUI	NON	2,4 mgr/kg/jour IM ou IV
- artéméther	OUI	NON	3,2 mgr/kg IM 1er jour puis 1,6 mgr / kg / jour
- quinine	OUI	NON	20 mgr sel / kg puis 10 mgr/kg 3 fois par jour 10 mg/kg
- Enregistrement correct	OUI	NON	âge, sexe, vill. patients
2. MICROSCOPIE			
- microscopiste formé	OUI	NON	Date du dernier training
- microscopiste supervisé	OUI	NON	Date de la dernière superv.
- matériel nécessaire présent et en bon état	OUI	NON	voir fiche technique
labo			
- confection G.E. correcte	OUI	NON	idem
- lecture de 5 G.E.(N. correctes)N.../5			5 / 5
- contrôle de qualité	OUI	NON	Date d'envoi des lames
- Feed-back du niveau supérieur	OUI	NON	

3. MATERIEL MANQUANT:.....

(C) berps_kangu@yahoo.fr

2. commentaires

Les cas référés par les dispensaires et les centres de santé doivent être reçus en priorité par l'hôpital.

Nous supposons que le dispensaire attaché à, ou situé près d'un hôpital général de référence suit les mêmes stratégies que les centres de santé isolés. Néanmoins, des gouttes épaisses témoins peuvent être prélevées plus facilement, et une référence sera organisée plus précocement dans les cas des centres de santé urbains.

Un patient sera hospitalisé uniquement si son état clinique n'est pas satisfaisant (diurèse diminuée, hémoglobinurie, diminution de la conscience, dyspnée, ictère franc) et au cas où un malade habitant à proximité de l'hôpital vomit.

On tiendra compte surtout de *l'état clinique et non du taux de parasitémie.* A l'examen microscopique du sang, des parasites au stade de schizontes (avec plusieurs noyaux) sont proches de la division; dans les heures qui suivent la parasitémie va être décuplée; d'autre part, les vaisseaux viscéraux sont sans doute encombrés de formes séquestrées qui peuvent échapper à un examen approfondi.

En attendant les résultats des examens de laboratoire, qui doivent être *exécutés en urgence* (et pas après un jour ou deux!!), le patient est traité avec l'artésunate ou la quinine administrée si possible en perfusion intraveineuse dans du sérum glucosé. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à disparition complète des signes cliniques (en particulier des vomissements et/ou du coma) et des trophozoites de la goutte épaisse (les gamétocytes n'ayant aucune signification clinique). Après quoi une ATA sera prescrite sur trois jours.

(C) berps_kangu@yahoo.

Si une anémie grave est présente chez un enfant, et si l'état général du patient est dramatique (et surtout si, dans ces cas précis, la lecture minutieuse de la goutte épaisse montre des formes matures du parasites (voire des schizontes), une exsanguino-transfusion limitée peut être considérée. Elle permettra également de corriger rapidement l'anémie sans risque de surcharge circulatoire.

En cas d'oligurie ou d'anurie, il est très dangereux d'essayer de forcer la fonction rénale en administrant des perfusions intraveineuses : il y a presque toujours une atteinte pulmonaire associée, et une surcharge circulatoire mène facilement à un oedème pulmonaire (non-cardiaque).([5])

b. services spécialisés du niveau central

Ces services ont pour responsabilité d'assumer les activités suivantes:

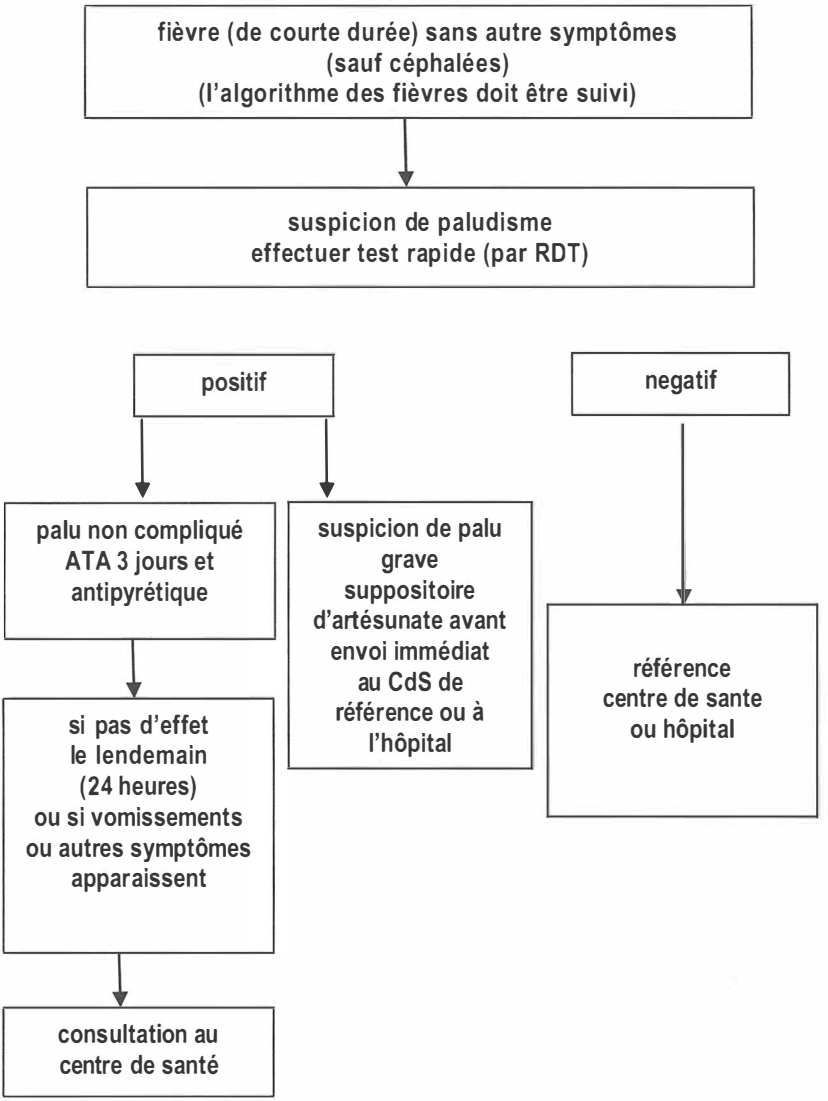
- Pourvoir les centres de santé en médicaments figurant dans les schémas recommandés et en matériel de diagnostic (y compris le contrôle de qualité des tests rapides et des gouttes épaisses)
- Elaboration des traitements standardisés;
- Evaluation de l'efficacité thérapeutique;
- Contrôle de qualité;
- Participation à la formation du personnel de santé et aux supervisions de terrain.

NB : *La discussion de ces différents éléments sort du contexte de ce document. Le lecteur intéressé pourra consulter les traités existants en ce domaine.*

([5]) Poonkasem Charoenpan et al : Pulmonary Edema in Severe Falciparum Malaria. Chest, **97**,5,May 1990.

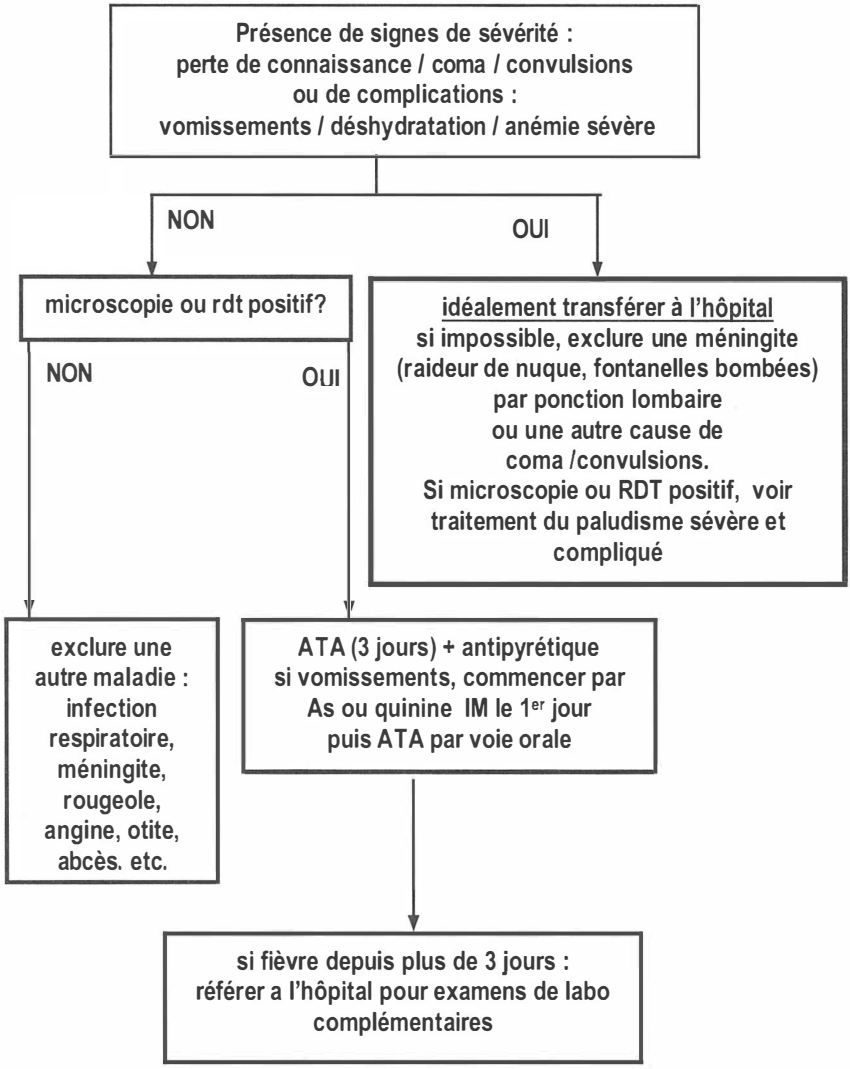
(C) berps_kangu@yaho

Fig. 13 : arbre de décision : niveau communauté



(C) berps_kangu@yahoo.fr

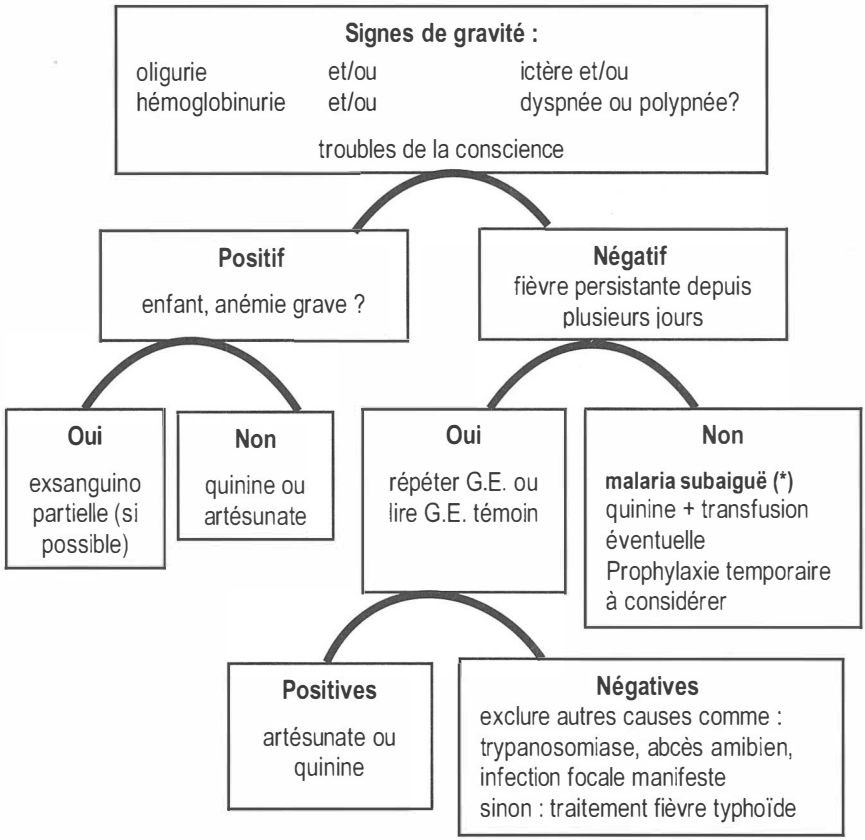
Fig. 14 : arbre de décision – niveau centre de santé



(C) berps_kangu@yahoo.f

Fig. 15 : arbre de décision – niveau hôpital général de référence

> **Note** : *Le patient présente une microscopie positive (formes parasitaires asexuées de P falciparum présentes et comptées sur goutte épaisse et frottis sanguins). Si la microscopie est négative, une autre cause que le paludisme doit être recherchée. Dans tous les cas, faire une goutte épaisse / frottis tous les jours.*



(*) Voir page suivante

(C) berps_kangu@yahoo.f

(*) ***Malaria subaiguë*** *: Dans les manuels traitant du paludisme, on décrit, à côté de l'image classique aiguë de la malaria, un syndrome qui évolue pendant plusieurs semaines et qu'on appelle dans la littérature « le paludisme viscéral évolutif ». Il s'agit d'une situation grave dans laquelle des symptômes comprenant l'anémie, l'asthénie, la dyspnée, l'amaigrissement, une température chronique supérieure à 38°C, ainsi que des anomalies des paramètres biologiques sont retrouvés. Sur le terrain, cette forme se voit le plus fréquemment chez les enfants. Elle est une cause de mortalité non négligeable.*

On pourrait se demander si la forme comportant peu de symptômes déjà décrite par certains auteurs en tant que « paludisme viscéral évolutif mineur », joue un rôle important sur le terrain. La sérologie positive (taux élevé d'anticorps), qui est une caractéristique majeure de ce syndrome, ne peut être invoquée dans les zones endémiques comme élément discriminant.

Nous proposons de regrouper ces deux syndromes (le paludisme viscéral évolutif et sa forme mineure) sous la dénomination ***"paludisme subaigu"****, étant donné qu'ils représentent les deux extrêmes d'un éventail de tableaux cliniques mal délimités, qui se caractérisent par une évolution pendant quelques semaines, rarement des mois.*

Dans l'anamnèse, le patient se plaint d'adynamie, de dyspnée à l'effort, d'accès de fièvre irréguliers, de transpirations nocturnes, de troubles gastro-intestinaux.

A l'examen physique, on note une pâleur des conjonctives et une splénomégalie souvent massive.

(C) berps_kangu@yahoo.fi

conclusions

Le tableau clinique de l'accès de malaria s'est diversifié, sous l'influence des différences de comportement de *P. falciparum* vis-à-vis des médicaments et vis-à-vis de son hôte, l'homme.

Il faut insister sur deux aspects importants concernant les traitements appliqués :

1. le "bon usage" des médicaments

Il faut insister pour que les cliniciens et les patients adoptent les schémas complets de diagnostique et de traitement. Il faut éviter dorénavant de prescrire un médicament antipaludique efficace et coûteux sans diagnostique préalable au moins par un test rapide. L'abaissement ou l'espacement intempestif des doses et l'interruption prématurée de la prise de médicament conduisent, aujourd'hui plus que jamais, à des recrudescences de parasitémie et des rechutes cliniques. En particulier, il est indispensable de donner une ATA pendant 3 jours même si les signes cliniques disparaissent après un jour.

2. avant de pouvoir invoquer la *résistance thérapeutique*

(Ceci est rare après une ATA donnée pendant 3 jours), il faut s'assurer :

- que le patient a une G.E. positive;
- que le patient a bien suivi le schéma complet et correctement étalé dans le temps;
- que le patient n'a pas vomi et qu'il n'a pas de diarrhée (transit accéléré et résorption incomplète);
- que le médicament utilisé est bien dosé (la dose étant généralement exprimée en poids de "base" du produit et

(C) berps_kangu@yahoo.

pas en poids du "sel"). Certains comprimés dont la fabrication est d'origine douteuse ne contiennent pas le poids indiqué sur l'emballage; il est aussi préférable donner le *Co-artem®* avec un repas graisseux pour améliorer la résorption intestinale du produit

- que le patient ne prend pas d'autres médicaments dont l'effet peut altérer la résorption ou accélérer le métabolisme ou l'excrétion des produits antipaludiques.

En outre, il ne faut pas être avare en conseils sur les méthodes qui protègent le sujet, malade ou pas contre les piqûres d'anophèles: moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action

un espoir pour le futur

Plusieurs vaccins contre le paludisme sont à l'étude depuis des années. Il est possible qu'un vaccin soit disponible d'ici quelques années.

(C) berps_kangu@yahoo.fr

index des insecticides

bendioarb	Ficam®
cyfluthrine	Solfac®
DDT	
deltaméthrine	K-Othrine®
étofenprox	Vecton®
fénithrothion	
Ficam®	bendiocarb
Icon®	lambda cyhalothrine
Impérator®	permétrine
K-Othrine®	deltaméthrine
lambda cyhalothrine	Icon®
malathion	
Péripel®	permétrine
permétrine	Peripel®, Impérator®
Solfac®	cyfluthrine
Vecton®	étofenprox

(C) berps_kangu@yahoo.fr

index des médicaments

amodiaquine	Flavoquine®, Camoquin®
Arinate®	Astésunate
Artecom®	artémisinine + piperaquine + triméthoprim
artéméther	Artérnéther®, Arténam®, Artésiane®
artéméther + luméfantrine	Riamet®, Co-artem® , Luther®, Luther forte®, L-Artem®, M-2®, Grither Plus®
Artéméther®	artéméther
artémisinine	
artémisinine + pyriméthamine	Malaxine Plus®
Arténam®	artéméther
Artésiane®	artéméther
artésunate	Arinate®
artésunate + SP	Co-Arinate junior®, Co-Arinate FDC®
atovaquone	
atovaquone + proguanil	Malarone®
Balusil®	proguanil
Camoquin®	amodiaquine
chloroquine	Nivaquine®, Résochine®
chloroquine + proguanil	Savarine®
clindamycine	Dalacin C®
Co-Arinate FDC®	artésunate +SP

(C) berps_kangu@yahoo.fi

Co-Arinate junior®	artésunate + SP
Co-artem®	artéméther + luméfantrine
Dalacin C®	clindamycine
dapsone + pyriméthamine	Maloprim®
Daraprim®	pyriméthamine
dihydroartémisinine	Malaxin®
doxycycline	Logamycil®, Vibramycine®, Vibratab®
Erbaprélina®	pyriméthamine
étaquine	WR238 - 605
Falcidox®	sulfadoxine + pyrimétamine
Fansidar®	sulfadoxine-pyriméthamine
Flagyl®	métromidazole
Flavoquine®	amodiaquine
Grither Plus®	artéméther + luméfantrine
Guanatol®	paludrine
Lapudrine®	proguanil
Lariam®	méfloquine
L-Artem®	artéméther + luméfantrine
Logamycil®	doxycycline
Luther forte®	artéméther + luméfantrine
Luther®	artéméther + luméfantrine
M-2®	artéméther + luméfantrine
Maladox®	sulfadoxine + pyrimétamine
Malaridine®	pyronaridine
Malarone®	atovaquone + proguanil
Malaxine Plus®	artémisinine + pyriméthamine

(C) berps_kangu@yahoo.f

Malocide®	pyriméthamine
Maloprim®	dapsone + pyriméthamine
méfloquine	Lariam®
mépacrine	
Métakelfin®	sulfalène-pyriméthamine
métronidazole	Flagyl®
Minocin®	minocycline
minocycline	Minocin®
Nivaquine®	chloroquine
Paludrine®	proguanil
Pharmakina®	quinine
piperaquine	
primaquine	
proguanil	Paludrine®, Balusil®, Guanatol®, Lapudrine®
pyriméthamine	Daraprim®, Malocide®, Erbaprélina®
pyronaridine	Pyronaridine®, Malaridine®
Pyronaridine®	pyronaridine
quinidine	
Quiniforme®	quinine
Quinimax®	quinine - résochine
quinine	Pharmaquina®, Quinimax®, Quiniforme
Résochine®	chloroquine
Riamet®	artéméther + luméfantrine
Savarine®	chloroquine + proguanil

(C) berps_kangu@yahoo.f

sulfadoxine-pyriméthamine	Fansidar®, Falcidox®, Maladox®, Vibratab®
sulfalène-pyriméthamine	Métakelfin®
tétracycline	Tétrex®
Tétrex®	tétracycline
Vibramycine®	doxycycline
Vibratab®	doxycycline
WR 238 — 605	étaquine

(C) berps_kangu@yahoo.fr

liste des abréviations utilisées

ACT :	Artemisine Combinaison Therapy = ATA
AL :	artéméther-luméfantrine
APAD :	3-acétyl-pyridine-adénine-dimeléotide
APADH :	forme réduite de APAD
AS-AQ:	artésunate – amodiaquine
AS-MEF:	artésunate - méfloquine
AS-PYR:	artésunate - pyronaridine
AS-SP :	artesunate - sulfadoxine-pyriméthamine
AS-SQ :	artesunate + quinine
ATA :	association de traitement à base de dérivés de l'artémisinine = ACT *(en anglais)*
C :	centigrade
CATT :	card agglutination trypanosomiasis test
CdS :	centre de santé
CQ :	chloroquine
CS :	suspension concentrée aqueuse de microcapsules
CV :	capacité vectorielle
DA :	détection active
DHA-PIP:	dihydroartémisinine + pipéraquine
DHFR :	dihydrofolate-réductase
DNDi :	Drugs for Neglected Diseases

(C) berps_kangu@yahoo.

DP	:	détection passive
e	:	concentré pour émulsion = EC
EC	:	concentré pour émulsion = e
EV	:	empreinte vectorielle
EW	:	émulsion aqueuse
G6-PD	:	glucose-6-phosphate déshydrogénase
GE	:	goutte épaisse
IP	:	indice plasmodique
LDH	:	déshydrogénase lactique
MI	:	moustiquaire imprégnée
NBT	:	nitrotube tetrazolium
OC	:	organochloré
OP	:	organophosphoré
PABA	:	acide paraminobenzoïque
PLDH	:	déshydrogénase lactique parasitaire
pm	:	poudre mouillable
PY	:	pyréthrinoïde
QBC	:	Quantitative Buffy Coad
SC	:	suspension concentrée aqueuse
SP	:	sulfadoxine + pyriméthamine
TB	:	tuberculose
TNF	:	Tumor Necrosis Factor

(C) berps_kangu@yahoo.fr

table des matières

introduction 5

chapitre 1 : **biologie des parasites**.....7

chapitre 2 : **le plasmodium et l'homme**.....10

1. paramètres de la biologie humaine qui influencent le développement du parasite.....13
2. paramètres de la biologie du plasmodium qui influencent son développement chez l'homme.....13
3. conséquences de l'infection pour l'homme.....14

chapitre 3 : **le plasmodium et l'anophèle**.....16

1. larve 16
2. adultes.....17
3. les espèces vectrices..... 19

paramètres de la biologie du vecteur régissant la transmission du paludisme 23

chapitre 4 : **épidémiologie et lutte** 26

1. formes étiologiques.....26
2. distribution géographique 27
3. intensité et stabilité du paludisme.....29
4. méthodes de contrôle du paludisme 37

chapitre 5 : **présentation clinique** 55

introduction..... 55

1. accès simple 56
2. paludisme subaigu 57
3. splénomégalie palustre 58
4. formes graves.....58

(C) berps_kangu@yahc

chapitre 6 : **diagnostic** 65
1. diagnostic clinique.....65
2. diagnostic parasitologique 66
3. les paramètres de laboratoire indirects 84

chapitre 7 : **diagnostic différentiel**..... 86
1. les maladies fébriles 86
2. les états chroniques 92

chapitre 8 : **inventaire des produits**.....94
1. remarques préliminaires.....94
2. arylamine-alcools.....96
3. 4-amine-quinoléines 101
4. 8-amine-quinoléines 106
5. amino-acridines.....107
6. sesquiterpènes-lactones 109
7. atovaquone 113
8. inhibiteurs de la DHFR (dihydrofolate-réductase).....114
9. antibiotiques 116
10. associations de produits 120
11. associations a base d'artémisinine 125
12. associations non commercialisées 126

chapitre 9 : **schémas thérapeutiques** 127
1. traitement de l'accès simple 127
2. traitement de l'accès pernicieux 138

chapitre 10 : **démarche sur le terrain** 142
1. principes de base.....142
2. stratégie opérationnelle 146

(C) berps_kangu@yahoo.fr

conclusions **159**

index des insecticides **161**

index des médicaments **162**

liste des abréviations utilisées **166**

table des matières **168**

(C) berps_kangu@yahoo

(C) berps_kangu@yahoo.fr

En Afrique au Sud du Sahara, c'est le *Plasmodium falciparum* qui est responsable de plus de 95% des cas de paludisme et d'autre part l'extension constante de la résistance à la chloroquine amène trois handicaps dans la prise en charge des cas de paludisme :

1. il n'y a plus de schéma prophylactique simple, fiable, peu toxique et bon marché : les personnes sous prophylaxie ne sont plus à l'abri du paludisme
2. pour le traitement, l'inéfficacité totale ou partielle des schémas classiques à base de chloroquine force à recourir à des alternatives plus compliquées et moins bien tolérées
3. les tableaux cliniques inhabituels (formes frustes, partiellement contrôlées) sont la cause de morbidité méconnue et de retard dans le traitement du patient

D'autre part, les méthodes classiques de lutte anti-vectorielle par pulvérisation d'insecticides se heurtent souvent à de nombreuses limitations :

- les pulvérisations dans les zones urbaines sont trop chères et difficiles à organiser
- la résistance aux insecticides des anophèles oblige à choisir des produits plus chers et plus toxiques
- la résistance des habitants à l'obligation de traiter leur maison empêche une couverture efficace
- d'où le regain d'intérêt pour les méthodes de lutte individuelles : les moustiquaires imprégnées d'insecticides, les fumigations (spirales), les répulsifs (DEET)...