

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1992



THESE N° 75/12

**ACCES PALUSTRE GRAVE
A PROPOS DE DEUX CAS**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 30 Octobre 1992

par

COURTADE Jean Philippe

né le 22 Février 1962

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE	PRESIDENT
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND	JUGE
Monsieur le Professeur PIVA	JUGE
Monsieur le Professeur WEINBRECK	JUGE
Madame le Docteur HIRTZ	MEMBRE INVITE

THESE MED LIMOGES 1992

175



Ex 1
Sib 2
M 24439

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1992

THESE N° 1575

ACCES PALUSTRE GRAVE
A PROPOS DE DEUX CAS

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 30 Octobre 1992

par

COURTADE Jean Philippe

né le 22 Février 1962

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE	PRESIDENT
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND	JUGE
Monsieur le Professeur PIVA	JUGE
Monsieur le Professeur WEINBRECK	JUGE
Madame le Docteur HIRTZ	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD

ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie thoracique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christophe	Biochimie et Biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et traitement de l'image
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

LABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie vasculaire et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologie
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie, Gastrologie, Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et traitement de l'image
SAUTEREAU Denis	Hépatogastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie cette thèse

A mes parents,
Qui m'ont permis d'accomplir ces études

A Ghislaine,

A feu Jean Ceyrat,
Un ami parti bien trop tôt

A Mme Odile Hirtz,
Pour sa disponibilité et le temps consacré
à ma formation.

Plan

- 1. Introduction**
- 2. Historique**
- 3. Transmission**
- 4. Epidémiologie**
- 5. Physiopathologie du neuro paludisme**
- 6. Clinique**
- 7. Traitement**
- 8. Conseils aux voyageurs**

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le paludisme demeure malgré de nombreuses mesures de lutte l'un des problèmes majeurs de santé publique dans le monde. Plus de 2 milliards de personnes, soit le tiers de la population mondiale, vivent en région d'endémie palustre, ce qui situe le paludisme au premier rang des maladies infectieuses mondiales (5,10,11,31,33).

En Afrique noire, la situation est inquiétante du fait de la large prédominance de *P. falciparum*, de la persistance d'une forte endémicité illustrant l'échec des programmes de contrôle du paludisme et surtout de l'extension de la chimiorésistance. Le paludisme est la première cause de mortalité chez les jeunes enfants en Afrique. Le vecteur se rebelle. La lutte antivectorielle apparaît décevante sur le terrain, et de nombreuses espèces d'anophèles sont devenues résistantes aux insecticides. La chimiorésistance s'étend et le vaccin tarde.

Du triomphalisme de la décennie 60 aux déceptions actuelles, les prétentions en matière de lutte contre le paludisme se sont sensiblement réduites. Pourtant en 1880, avec la découverte de l'hématozoaire par Laveran et quelques années plus tard, la transmission vectorielle anophélienne par Ross, la situation mondiale paraissait sereine.

Mais l'intensification des échanges internationaux, les changements d'hémisphère et d'atmosphère, les transhumances professionnelles ou touristiques, libres ou contraintes, la lente sélection de souches, sous la pression médicamenteuse, ont permis l'émergence de chloroquinorésistance.

Le paludisme d'importation en France devient préoccupant et les cas rapportés dans cette thèse témoignent de la gravité de la situation. Malgré l'évolution des techniques, le diagnostic microscopique sanguin reste l'examen le plus fiable. Ces phénomènes compliquent les schémas thérapeutiques, préventifs et curatifs, à la fois pour la population autochtone et pour les expatriés.

Le paludisme reste un sujet de grande préoccupation actuelle et future pour les autorités responsables de la santé dans le monde.

HISTORIQUE

2. HISTORIQUE

Le paludisme semble être une des plus vieilles affections de l'humanité et des indices suggèrent que l'humain préhistorique en fut atteint (11). Plusieurs papyrus de l'Égypte ancienne font référence à une maladie associant frissons, fièvre et splénomégalie.

La mythologie chinoise le décrit sous la forme de trois démons dont les deux premiers étaient munis d'un marteau et d'un seau d'eau froide, tandis que le troisième entretenait un four brûlant, d'où la triade céphalées, frissons, fièvre.

Par la suite Hippocrate, Gallien distinguent des fièvres dont ils soulignent la périodicité.

Dés le deuxième siècle avant Jésus Christ, les grecs et les romains établissent une relation entre la présence de ces fièvres et la proximité de terrains marécageux.

L'étymologie de paludisme vient du vieux français "palud" dérivé du latin palus signifiant marécage. Malaria fait référence au miasme dont on pensait qu'il occasionnait les fièvres (Dénomination italienne adoptée par les anglo-saxons).

En 1630 Don Francisco Lopez découvre lors de la conquête de l'Amérique latine que ces fièvres intermittentes réagissent de façon spectaculaire à l'administration d'une poudre préparée à partir de l'écorce de Quinquina: arbre du Pérou.

En 1820, deux français Pelletier et Caventou isolent l'alcaloïde actif du quinquina.

En 1880, Alphonse Laveran, chirurgien militaire découvre des parasites microscopiques dans le sang des paludéens. Puis les espèces pathogènes pour l'homme seront individualisées. Le rôle des moustiques est confirmé par Giovanni, Grassi et Bastiannelli.

En 1948, Short et Garnahm mettent en évidence le cycle exo-erythrocytaire dans le foie. Les rechutes à long terme observées avec les paludismes à *P. vivax* et *P. ovale* sont dues à des formes quiescentes, les hypnozoïtes décrits en 1980 par Garnahm et Bragkrotosky. Les premières cultures in vitro en 1976, ouvrent de nouvelles voies à l'étude de la biologie des plasmodiums.

Sur le plan thérapeutique la situation est restée inchangée jusqu'au milieu du XIX siècle. C'est à partir de 1940 que la thérapeutique entre dans une nouvelle phase, avec la découverte de nouvelles substances anti malariques de synthèse, largement utilisées durant la guerre du Pacifique.

L'évolution du paludisme et le manque de coordination des structures sanitaires de chaque pays ont contraint l'Organisation Mondiale de la Santé à envisager une limitation des effets d'extension du paludisme, et non une éradication complète comme il était convenu en 1955 à la Huitième Assemblée mondiale de la santé.

Ces vingt dernières années sont marquées par le développement de l'immunologie. Le contrôle de l'affection repose sur une bonne utilisation des moyens disponibles, sur le développement de nouvelles molécules actives sur les parasites chimiorésistants, sur une meilleure connaissance de la physiopathologie du parasite et l'espoir d'un vaccin qui permettent de contrôler l'impaludation.

TRANSMISSION

3..TRANSMISSION

3.1.ANOPHELIENNE

Le paludisme humain se transmet de personne à personne par la piqûre d'un moustique anophèle femelle, porteur de parasites. C'est la femelle qui pique et se nourrit de sang humain. Les mâles se nourrissent uniquement du suc des plantes et ne jouent donc aucun rôle dans la transmission de la maladie (11). Les femelles ont besoin du sang comme source de protéines pour le développement et la maturation de leurs oeufs. Leurs pièces buccales sont formées de telle sorte qu'elles peuvent trouer la peau, les vaisseaux sanguins et sucer le sang. Elles sécrètent des éléments anticoagulants durant leur repas.

Il existe près de 400 espèces d'anophèles mais 70 d'entre elles seulement sont capables de transmettre le paludisme. Environ 30 espèces ont une importance capitale et sont responsables de paludisme. En Afrique, les vecteurs les plus connus font partie des catégories Anophèles *gambiae* et *A .funestus*. Les raisons de la vulnérabilité à l'infection paludéenne et de la capacité de transmission de certains moustiques par rapport à d'autres sont d'ordre

- Génétique (susceptibilité ou résistance au développement sporogonique des plasmodiums)
- Etiologique (anthropophilie ou zoophilie endo ou exophilie)
- Physiologique (longévité)
- Ecologique (biotopes plus ou moins favorables à la multiplication des insectes).

Les quatre stades de la vie des moustiques sont l'oeuf, la larve, la nymphe et l'adulte. Les trois premiers stades sont vécus dans l'eau ,tandis que l'adulte est un insecte volant actif. Les oeufs des anophèles sont déposés à la surface de l'eau, un à un, et passent au stade larvaire en deux ou trois jours. Chaque espèce a un biotope spécifique qu'il faut connaître pour établir une prophylaxie. La larve puise sa nourriture dans l'eau et respire à la surface de l'eau. Le stade nymphal dure souvent 24 à 48 heures où l'insecte subit de profonds remaniements morphologiques. Après une dizaine de jours, se produit la nymphose. La cuticule de la nymphe se fend dorsalement et laisse échapper un adulte.

Les moustiques transitent par différents moyens de transport (avion, bateau, camion) et sont à l'origine de cas de paludisme sporadique dans des régions naturellement ou récemment indemnes. Sa longévité varie de quelques heures à quelques mois. La vitesse de vol des moustiques est d'environ huit à neuf mètres par minute et leur rayon d'action est variable suivant les espèces et les conditions climatiques. L'accouplement se fait peu après l'éclosion. La femelle n'est fécondée qu'une fois durant sa vie et les spermatozoïdes sont stockés dans la spermathèque. Les ovocytes sont fécondés lors de leur passage dans l'oviducte. La fécondation peut avoir lieu avant ou après le premier repas sanguin qui stimule l'oogénèse. Il existe une relation entre l'alimentation sanguine et la maturation ovarienne dans le cadre du cycle gonotrophique, qui se compose de trois phases.

- Recherche de l'hôte par la femelle à jeun pour le premier repas de sang
- Digestion de sang accompagnée de maturation ovarienne
- Recherche du lieu de ponte par la femelle gravide

Dans certains cas le cycle a des fréquences différentes. En particulier le premier repas sanguin peut être de quantité insuffisante et entraîner alors le développement incomplet de l'oocyte. Un deuxième repas est nécessaire pour que le follicule reprenne sa maturation.

3.2. TRANSMISSION PAR VOIE TRANSPLACENTAIRE

à l'origine d'un paludisme congénital

3.3. TRANSMISSION PAR TRANSFUSION SANGUINE

Le paludisme transfusionnel (37) reste marginal et stable ces dernières années en France, 0,5 à 3 % des cas. Toutes les espèces sont représentées, mais *P. falciparum* prend de l'importance

Ces paludismes témoignent de la difficulté persistante qu'ont les banques du sang à éliminer les donneurs dangereux, en dépit de l'interrogatoire qu'elles font subir aux donneurs et des sérologies qu'elles réalisent sur les dons à risque.

3.4. TRANSMISSION PAR AIGUILLE (DROGUE, LABORATOIRE)

EPIDEMIOLOGIE

4. EPIDEMIOLOGIE

Le paludisme d'importation en France est préoccupant à plus d'un titre (3,10,11,43):

- Cette augmentation récente porte principalement sur les accès à *P.falciparum* contractés en Afrique et ceux ci sont de plus en plus résistants, conséquence de l'extension en Afrique de ce phénomène.
- A noter, l'apparition de formes atypiques troublantes pour l'élaboration du diagnostic (6).
- La couverture chimio prophylaxique des voyageurs reste insuffisante et, même bien suivie, celle ci n'est plus en 1992 un gage de protection absolue dans bien des pays.
- La létalité des accès à P Falciparum semble également augmenter.

4.1.CYCLE DU *P.FALCIPARUM*

	ETAPE ANOPHELIENNE	ETAPE	HUMAINE
STADE DU CYCLE	CYCLE SEXUE (SPOROGONIE)	CYCLE ASEXUE (SCHIZOGONIE)	AMORCE DU CYCLE SEXUE (gamétocytogenèse)
LIEU DE DEROULEMENT	ESTOMAC,.GLANDES SALIVAIRES	HEPATIQUE ERYTHROCYTAIRE	ERYTHROCYTAIRE

4.1.1. CYCLE CHEZ L'HOMME

4.1.1.1.SCHIZOGONIE TISSULAIRE (CYCLE EXO ERYTHROCYTAIRE ASEXUE)

L'anophèle infesté injecte à l'homme le parasite sous forme de sporozoïte. En quelques minutes, ces sporozoïtes passent dans le foie ou commence la schizogonie tissulaire asexuée (11). Le sporozoïte devient schizonte dans les hépatocytes. En éclatant, ceux-ci libèrent des mérozoïtes qui passent dans le sang.

4.1.1.2.SCHIZOGONIE ERYTHROCYTAIRE (CYCLE ERYTHROCYTAIRE ASEXUE)

Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies où ils se transforment en trophozoïtes, puis en schizontes dont l'éclatement libère de nouveaux mérozoïtes. La durée de ce cycle varie selon l'espèce, ce qui explique le rythme des accès fébriles:

- 48h : *P.falciparum*; *P.vivax*; *P.ovale* (fièvre tierce espacée de 48 h)
- 72h : *P.malariae* (fièvre quarte espacée de 72 h)

4.1.1.3.CYCLE ERYTHROCYTAIRE SEXUE

Certains mérozoïtes peuvent donner naissance à un gamétoocyte mâle ou femelle qui est absorbé par l'anophèle lors de la piqûre d'un homme infecté.

4.1.2. CYCLE CHEZ L'ANOPHELE

Chez l'anophèle, les gamétoocytes sont différenciés en gamètes femelles et gamètes mâles. Après fécondation, les gamètes donnent naissance à la forme zygote, puis oocyste qui libère des sporozoïtes passant dans les glandes salivaires de l'anophèle. Les sporozoïtes sont transmis à l'homme lors de la piqûre.

4.2.SPECIFICITE DE CHAQUE ESPECE

4.2.1. P.FALCIPARUM (11)

- La phase hépatique : d'une durée de 6 jours, se caractérise par l'absence d'hypnozoïte et donc de reviviscence schizogonique.
- La phase érythrocytaire : l'incubation est de 7 à 15 jours, sa durée de vie de 12 mois maximum. La schizogonie érythrocytaire dure 48 heures (fièvre tierce) et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux, notamment encéphaliques, où les érythrocytes infestés sont séquestrés du fait de leur adhérence à l'endothélium. Les gamétocytes n'apparaissent jamais avant le 10^{ème} jour de parasitémie, contrairement aux autres espèces.

4.2.2. P.VIVAX

- La phase hépatique : il existe deux types de schizogonie tissulaire, l'une immédiate, de 8 jours, l'autre retardée et à déclenchement périodique, par suite de l'existence d'hypnozoïtes. La persistance du parasite au niveau hépatique est à l'origine de rechutes plusieurs années après l'inoculation de sporozoïtes. La longévité de *P. vivax* peut atteindre ou dépasser 2 ans.
- La phase érythrocytaire : la parasitémie dépasse rarement 2% , *P. vivax* parasitant surtout les globules rouges jeunes. La schizogonie dure 48 heures, ce qui correspond au rythme tierce des accès. Les modifications érythrocytaires induites n'entraînent pas de cyto adhérence.

4.2.3. P.OVALE

Les caractéristiques du stade hépatique ainsi que de la phase sporogonique sont sensiblement les mêmes que *P. vivax*.

4.2.4. P.MALARIAE

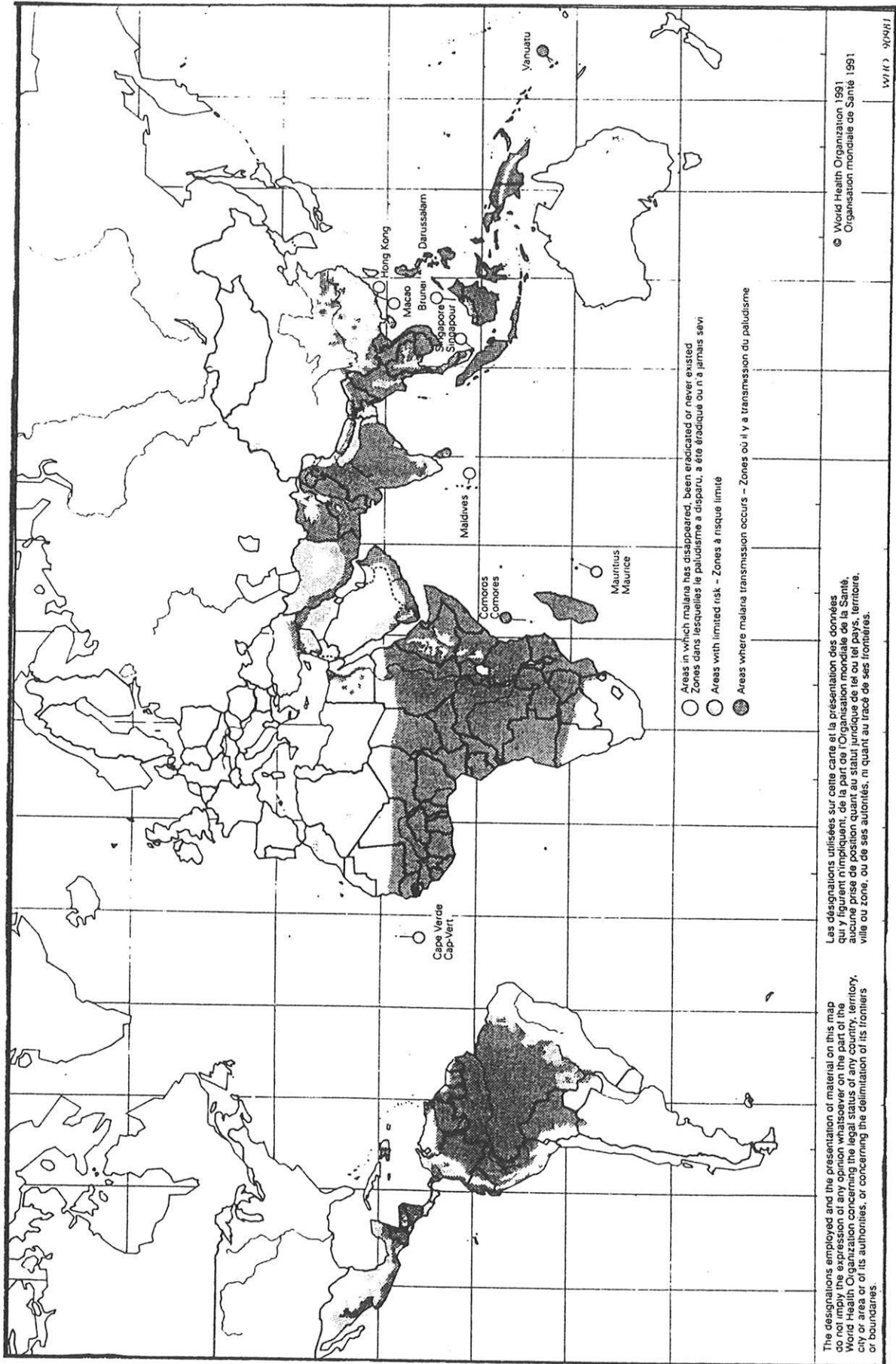
- La phase hépatique : le développement hépatique est lent. Il n'existe pas de réservoir hépatique mais des rechutes apparaissent, 20 ans et plus après le départ d'une zone d'endémie. Elles seraient le fait de formes érythrocytaires latentes, s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie.
- La phase érythrocytaire : la schizogonie dure 72 heures, d'où le nom de fièvre quarte des accès intermittents. Dans cette espèce, ce sont les petites hématies vieilles qui sont faiblement parasitées.

En résumé :

P. vivax, *P. ovale* et *P. malariae* rechutent à long terme, les deux premières plasmodies par latence hépatique (hypnozoïte) la dernière par latence érythrocytaire. Pour *P. falciparum*, on ne peut retrouver que des accès de reviviscence à court terme.

4.3. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Map 1 Epidemiological assessment of the status of malaria, 1989



PHYSIOPATHOLOGIE

5. PHYSIOPATHOLOGIE DU NEURO-PALUDISME

La physiopathologie du neuro-paludisme, secondaire au parasitisme par *P. falciparum* n'est pas toujours clairement élucidée en l'absence de modèle animal transposable à la pathologie humaine (56,57).

Pour la fièvre, le facteur déclenchant est la libération au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation.

Il existe actuellement un modèle de paludisme murin qui permet de mieux comprendre la pathogénie complexe du neuro paludisme. Les observations histologiques chez ce modèle et celles effectuées chez l'homme concordent. A l'examen macroscopique, on note de nombreuses hémorragies pétéchiales au niveau de la substance blanche du tronc cérébral et du cervelet. Chez l'homme, l'examen histologique montre des parois vasculaires nécrotiques. La lumière des vaisseaux est obstruée par des globules rouges parasités (grp) et les leucocytes sont peu séquestrés.

En dehors du système nerveux central, l'histologie pulmonaire révèle le même aspect avec une participation plus importante des cellules mononuclées. Dans le modèle murin , les cellules séquestrées dans le cerveau sont essentiellement des leucocytes .

Le point commun reste l'altération des cellules endothéliales vasculaires humaines et murines. Le modèle murin permet de souligner le rôle essentiel des lymphocytes CD4. La déplétion de ces cellules par des Ac anti CD4 protège complètement les souris parasitées du syndrome neurologique léthal.

5.1.MECANISMES

5.1.1. MECANISME PHYSIQUE

Il repose sur le rôle majeur de l'obstruction des capillaires cérébraux par les hématies parasitées retrouvées tant en microscopie électronique qu'en immunocytochimie, et complète l'explication rhéologique du "sludge".

Ce mécanisme met l'accent sur le phénomène de cytoadhérence des hématies parasitées aux hématies non parasitées (rosettes) et de ces mêmes hématies parasitées aux endothélocytes (11). Les globules rouges parasités par des formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes ou rosaces) développent à leur surface des protubérances appelées "Knobs". Ce sont des protéines malariques à potentiel antigénique (HRP1, EMP1, EMP2). Ces "Knobs", véritables ponts cellulaires entraîneraient la liaison des GRP aux hématies non parasitées (rosettes) et aux récepteurs spécifiques des endothélocytes (protéines CD 36, thrombospondine, ICAM1).

La cytoadhérence dépendrait donc de deux phénomènes proches voire imbriqués :

- la formation des rosettes (GR sains + GRP)
- l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales (Knobs et récepteurs endothéliaux). Elle serait responsable de la séquestration érythrocytaire et de lésions endothéliales générant une réduction du flux cérébral.

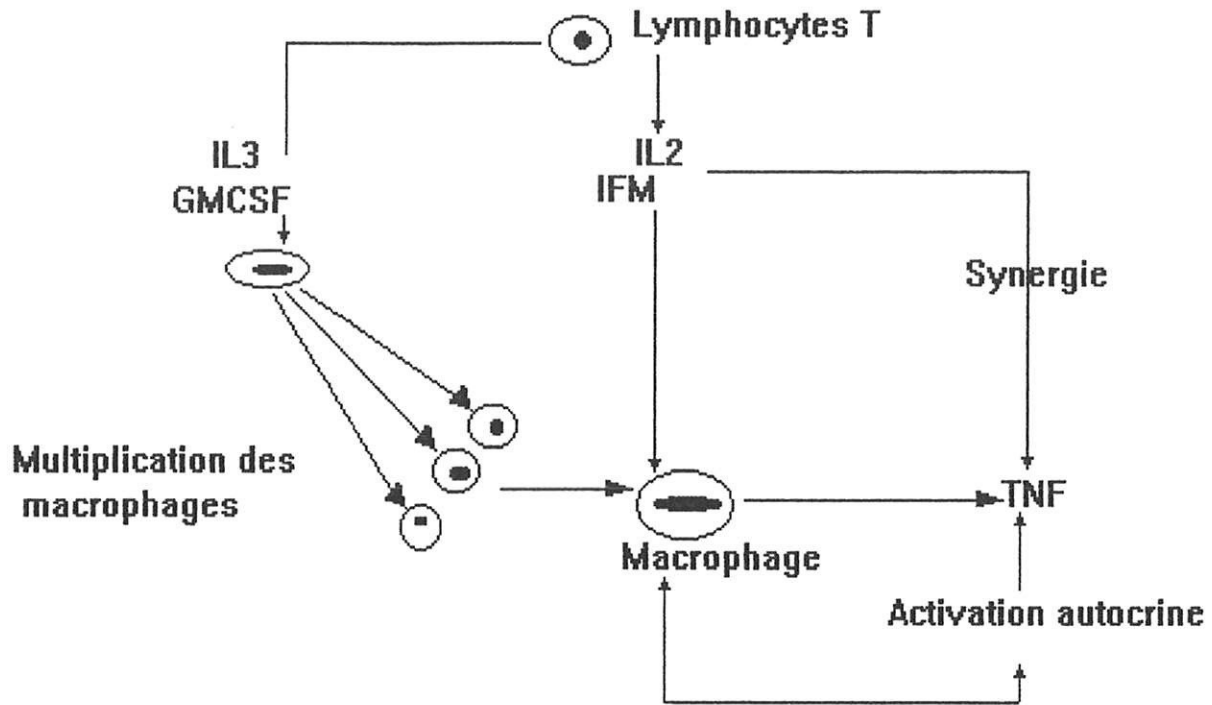
5.1.2. MECANISME IMMUNOLOGIQUE

La réponse immune dans le paludisme fait intervenir l'immunité humorale, cellulaire et l'activation du complément. Le rôle des cytokines (INF, TNF, IL2) fait l'objet de nombreux travaux. Le Tumor Necrosis Factor (TNF) sécrété par les macrophages activés par les lymphocytes a un rôle clé. Une augmentation très nette du TNF dans le sang des souris parasitées est observée à l'apparition du syndrome neurologique. Un Ac anti TNF prévient l'apparition du syndrome neurologique sans enrayer la parasitémie.

Il existe chez l'homme une corrélation entre la sévérité du paludisme et le taux sérique du TNF. Parmi les facteurs de gravité retrouvés dans le neuro paludisme s'associent au TNF, l'hypoglycémie, hyperparasitémie et l'anémie sévère (21). La neutralisation simultanée de Interleukine 3 (IL3) et du GMCSF (facteur de croissance du macrophage) prévient l'apparition du neuro paludisme chez le modèle murin et l'augmentation du TNF.

De même, des Ac anti IFM γ freinent l'apparition du neuro paludisme et l'augmentation du TNF.

Un schéma d'action des diverses cytokines peut être établi .



A la lumière de ces connaissances physiopathologiques des perspectives de nouveaux moyens d'action peuvent être envisagées. La relation paludisme cérébral et augmentation du TNF pourraient conduire à neutraliser cette cytokine par des Ac ou d'autres antagonistes en complément des traitements classiques du neuropaludisme (25,26,42).

5.2.FACTEURS AGGRAVANTS

En dehors de ces facteurs mécaniques et immunologiques, d'autres atteintes viscérales jouent un rôle majeur dans la mortalité des formes graves du paludisme à *P. falciparum* (57).

L'HYPOGLYCEMIE est responsable de troubles de la conscience, de convulsions, de coma. Son association aux séquelles neurologiques est significative.

- En Thaïlande, elle est retrouvée dans 8 % du APP de l'adulte
- En Gambi et au Malawi : 26 % et 36 % des accès pernicieux de l'enfant s'accompagnent d'hypoglycémie (44).

Divers mécanismes sont invoqués (hyperinsulinisme induit par la quinine, altération de la néoglucogénèse hépatique, augmentation des besoins locaux en glucose...)

L'ANEMIE est corrélée à une surmortalité et à une plus grande fréquence des séquelles neurologiques chez l'enfant. Elle répond à des mécanismes intriqués : hémolyse parasitaire, hémolyse auto-immune, dysmyélopoïèse, séquestration splénique et capillaire. Elle procède d'abord de l'hémolyse secondaire à la parasitémie évolutive qui n'est jamais massive même si une hémoglobinurie apparaît parfois.

LA THROMBOPENIE résulte d'un hypersplénisme et surtout de mécanisme immunologique. La CIVD est exceptionnelle.

L'ICTERE est lié à l'hémolyse et à l'insuffisance hépatique secondaire à la réduction du flux splanchnique.

UN SYNDROME DE MALABSORPTION peut être rattaché à cette même réduction du flux splanchnique bien que le rôle d'endotoxines bactériennes et des cytokines soit probable.

L'INSUFFISANCE RENALE est multifactorielle : nécrose tubulaire aiguë, néphropathie ischémique par réduction du flux sanguin cortical, hémoglobinurie, acidose métabolique, déshydratation.(57)..

L'OEDEME PULMONAIRE est de deux types : surcharge hydrique liée à une réhydratation intempestive ou oedème lésionnel par augmentation de la perméabilité capillaire sous l'effet d'endotoxines ou de cytokines. Une hypoalbuminémie fréquente favorise une transsudation interstitielle (23).

RESUME

L'accès pernicieux palustre longtemps considéré comme une simple érythrocytopathie relève de mécanismes complexes, imbriqués, incomplètement élucidés :

- Rôle des cellules endothéliales : interaction entre les protéines malariques et les récepteurs endothéliaux des capillaires.
- Rôle des cellules de l'immunité : lymphocytes T4, macrophage, "cascade" de cytokines.

L'approche physiopathologique actuelle montre l'inutilité des corticoïdes à visée anti-oedème cérébral et ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles, d'une "immunothérapie antipernicieuse". C'est une voie de recherche où des anticorps spécifiques (antirécepteurs endothéliaux, anti-rosettes, anti-cytokines) seraient capables d'inhiber ou de lever la séquestration capillaire des hématies parasitées.

CLINIQUE

6. CLINIQUE

6.1. PRESENTATION

Le paludisme est une maladie parasitaire due à la présence dans l'organisme d'hématozoaires, les plasmodiums. Il est en général contracté au cours d'un séjour en zone impaludée, beaucoup plus rarement lors d'une transfusion sanguine. C'est un diagnostic à bien connaître en raison du risque évolutif mortel du paludisme à *P. falciparum*.

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire). Elles vont de l'accès fébrile aigu, avec ou sans défaillance viscérale grave, au parasitisme sanguin prolongé quasi asymptomatique, en passant par un paludisme sub aigu et chronique avec anémie et cachexie (5,11,13,17).

Certains tableaux cliniques sont communs à toutes les espèces plasmodiales, même si l'on observe des nuances ou des degrés dans l'intensité des signes selon le parasite. Ce sont les accès simples qui comprennent la primo invasion et les accès palustres à fièvre périodique.

En revanche d'autres tableaux sont spécifiques ou compliquent une infection par une espèce précise:

- Accès pernicleux, la fièvre bilieuse hémoglobinurique, le paludisme viscéral évolutif pour *P. falciparum*.
- La néphrite quartane pour *P. malariae*

L'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* permet d'observer des parasitémies asymptomatiques souvent faibles malgré la poursuite de la chimioprophylaxie. Ce paludisme "infection" est susceptible de disparaître spontanément ou d'évoluer vers un paludisme "maladie" polymorphe dans son expression et de diagnostic difficile avec les méthodes parasitologiques classiques.

6.2. L'ACCES DE PRIMO INVASION

Par définition ,il apparaît chez un sujet neuf, non immun, c'est à dire chez l'enfant de 4 mois à 4 ans autochtone d'une zone d'endémie, mais aussi à tout âge, y compris chez l'adulte (11,27). L'incubation ou phase prépatente dure 7 à 21 jours, mais parfois plusieurs mois. Elle est cliniquement muette.

L'invasion se caractérise par:

- Une fièvre croissante (39°C à 40°C), en plateau avec de grandes oscillations irrégulières.
- Un tableau de gastro entérite fébrile
- Des myalgies, céphalées et parfois un herpès labial
- Une hépatomégalie douloureuse

6.2.1. FORMES PARTICULIERES

Devant ce tableau, on peut évoquer d'autres diagnostics différentiels mais il ne faut pas méconnaître :

- la forme pseudo méningitique à LCR normal
- la forme pseudo typhoïdique, d'autant plus qu'il peut exister une diarrhée
- la forme pseudo septicémique avec fièvre à grandes oscillations
- les associations à d'autres maladies: salmonellose, amibiase, hépatite
- la fièvre rémittente bilieuse due essentiellement à *P. falciparum* qui associe un ictère

L'évolution est favorable en quelques jours. Le risque de passage à un accès pernicieux, s'il s'agit de *P. falciparum* est permanent. Pour les autres espèces ,la guérison spontanée est possible, mais des accès de reviviscence ultérieurs, des mois plus tard, ne sont pas exclus.

6.3. ACCES PALUSTRE SIMPLE A FIEVRE PERIODIQUE

Succédant à la période d'invasion, les accès palustres simples ont deux caractéristiques:

- Ils se produisent selon une périodicité propre à l'espèce: 48 heures pour le *P. vivax* et *P. ovale*, 72 heures pour *P. malariae*, 36 à 48 heures pour *P. falciparum*
- Ils se déroulent de façon stéréotypée, en trois phases, et sont parfois précédés de prodromes, toujours semblables pour le même individu:

□ Les frissons: le malade éprouve une sensation de froid intense , la température monte à 39°C. On note une splénomégalie, une tachycardie, une cyanose des extrémités et une hypotension. La durée de cette phase est de 1 heure en moyenne.

□ La chaleur avec une hyperthermie à 41°C , la peau sèche et brûlante. La rate diminue de volume (rate accordéon). Cette phase dure de 2 à 6 heures.

□ Les sueurs: abondantes, la température chute et le patient ressent une sensation de bien être. Cela dure environ 2 heures.

6.3.1. FORMES ATYPIQUES LORS DE L'ACCES PALUSTRE

Ces formes cliniques se rencontrent pour chaque espèce mais nous allons nous attarder plus particulièrement sur les formes atypiques du paludisme à *P. falciparum* chimio résistant (6,35,46,51,54,56).

L'infection d'un sujet non immun sous prophylaxie (chloroquinine) par une souche de *P. falciparum* chloroquino résistante peut se traduire par des atypies concernant :

- L'incubation
- L'aspect clinique
- Le diagnostic parasitologique
- La réponse au traitement

6.3.1.1. LA PROLONGATION ARTIFICIELLE DE LA DUREE D'INCUBATION

La durée de l'incubation se prolonge au delà des 14 jours habituels pouvant atteindre 2 à 3 mois (6).

Cela traduit le maintien par la pression médicamenteuse d'une infection chloroquino résistante à un niveau sanguin très faible, donc sans symptôme. Après l'arrêt de la prophylaxie et la décroissance de la chloroquinémie, la parasitémie s'élève peu à peu et les signes cliniques apparaissent.

Voici une observation atypique et peu commune de part son épidémiologie qui illustre bien le problème que pose au médecin ses formes peu habituelles.

6.3.1.1.1. CAS CLINIQUE N°1 (4)

L'histoire se déroule au mois d'août 1987 au CHU de Limoges. La patiente est âgée de 46 ans et exerce la profession d'infirmière dans une petite bourgade de creuse. Elle n'a jamais quitté la France.

Dans ses antécédents, on note une hystérectomie pour fibrome.

L'histoire de la maladie débute par un épisode hyperthermie à 40°C avec frissons et douleurs abdominales. Cet épisode est bref, de résolution spontanée.

Quatre jours plus tard (j5) la patiente présente un nouvel épisode fébrile avec un tableau abdominal aigu, sans vomissement. Une douleur violente située dans l'hypochondre droit fait son apparition.

A J6, elle est hospitalisée dans une clinique proche de son domicile.

La NFS réalisée montre :

- globules rouges taux normal,
- plaquettes taux normal,
- globules blancs 4700/mm³ avec
90% de polynucléaires neutrophiles.

Devant le tableau abdominal aigu une appendicectomie est réalisée. L'appendice latérocoecal est normal de même que l'exploration abdominale.

Les suites opératoires immédiates se déroulent sans incident et la température se normalise. Cependant, deux jours plus tard (J8), la patiente présente à nouveau un pic thermique à 39°C sans point d'appel abdominal. La leucocytose est normale. Une thrombopénie à 29000/mm³ apparaît. Un traitement antibiotique (céphalosporine + aminoside) est instauré.

Le lendemain(J9), la patiente, toujours hyperthermique présente progressivement un coma vigile de stade I. Elle est intubée et transportée d'urgence en réanimation au CHU de Limoges pendant la nuit. A son arrivée (J10), la température est normale.

L'examen clinique montre :

- coma vigile stade I
- ictère
- raideur méningée
- pas de signes d'atteinte neurologique localisée
- EEG :une souffrance encéphalique diffuse.

L'examen biologique décèle :

- thrombopénie à 8000/mm³ entraînant la transfusion d'un culot plaquettaire
- proteinorachie 0,67 g/l
- cytorachie normale

les diagnostics évoqués sont :

- soit une méningite décapitée
- soit un choc septique avec thrombopénie d'origine infectieuse

L'antibiothérapie est poursuivie et un cathéter sous clavier est mis en place.

Le lendemain (J11), la patiente est de nouveau hyperthermique à 39,5°C. Elle présente toujours un coma stade I. Le scanner cérébral montre de petites hémorragies des lobes frontaux , secondaires à la thrombopénie, qui n'expliquent pas le coma.

Le cathétérisme entraîne la formation d'un hémopneumothorax qui nécessite un drainage. Du métronidazole est ajouté au traitement antibiotique. Enfin, ce même jour, à l'occasion d'une NFS de routine, le diagnostic est posé avec la découverte de nombreux trophozoïtes de *P. falciparum* sur le frottis sanguin (parasitémie à 25%).

L'antibiothérapie est supprimée. Un traitement spécifique par voie IV est instauré:

- Quinine 400 mg 3 fois/jour (quinimax)
- Vibramycine 200 mg/jour

Un test de chimiosensibilité in vitro de la souche est demandé (service du Pr. LE BRAS, hôpital Claude Bernard).

Une enquête épidémiologique, devant ce cas de paludisme étonnamment autochtone est entreprise.

Les jours suivants vont montrer une bonne évolution clinique et biologique sous traitement.

Cinq jours après la découverte de *P. falciparum* (J15) la température est normale. On ne trouve plus sur le frottis que de rares trophozoïtes et quelques gamétocytes.

Ce même jour, les résultats de l'enquête épidémiologique percent le secret de cette contamination et révèlent un détail dans le dossier de la patiente.

A l'occasion d'un prélèvement de sang, elle s'est piquée au doigt en recapuchonnant l'aiguille. Infirmière consciencieuse, elle a fait saigner la plaie puis l'a désinfectée. Ce jour là (J8), elle pratique un prélèvement pour un bilan biologique chez une femme française, institutrice à Franceville (Gabon), de retour en France pour ses vacances. Cette patiente, malgré une chimioprophylaxie à la chloroquine très bien suivie, présente une asthénie traînante et un fébricule dont l'origine paludéenne n'est pas évoquée du fait de sa chimioprophylaxie.

Convoquée au CHU de Limoges, elle est vue 23 jours après l'incident de la piqûre accidentelle. Elle présente :

- toujours une asthénie
- un fébricule intermittent
- une splénomégalie

Le frottis pratiqué révèle de rares trophozoïtes de *P. falciparum*.

Cette observation évoque un tableau clinique de paludisme viscéral évolutif et les deux patientes sont alors traitées par la méfloquine. L'institutrice qui repart au Gabon n'a jamais été revue.

A partir de ce jour, la patiente demeure apyrétique et présente une nette amélioration clinique malgré une anémie persistante qui nécessite une transfusion à J20. Le scanner cérébral de contrôle, à J21, est normal. La patiente est complètement autonome à J23.

Revue à J50, l'examen clinique et les constantes biologiques sont normaux.

Il faut souligner que, au cours de l'évolution de son accès pernicieux, cette patiente a présenté des signes biologiques classiques de gravité:

- anémie
- haptoglobine effondrée
- thrombopénie
- transaminases élevées
- cholestérol effondré

6.3.1.1.2. DISCUSSION

Cette observation rare relate un cas exceptionnel de transmission de *P. falciparum* par piqûre au cours d'un prélèvement de sang ainsi qu'une forme clinique asymptomatique d'accès palustre. En France, peu de cas sont décrits dans la littérature. Comme dans cette observation, le diagnostic de paludisme n'est pas évoqué au début mais après une latence d'environ deux semaines. La patiente présente un accès simple qui évolue vers la perniciosité après une intervention chirurgicale mal documentée.

Le diagnostic du paludisme est fortuit, montrant :

- L'insuffisance des NFS automatisées
- Le manque d'information des cliniciens concernant les tableaux cliniques inhabituels observés chez des sujets parasités par *P. falciparum* chloroquinorésistants.

Cette patiente fait plusieurs complications au cours de l'accès pernicieux

- Coma et hémorragies cérébrales dues à *P. falciparum*
- Hémopneumothorax dû au cathétérisme

Mais elle ne montre : ni C I V D, ni surinfection

L'évolution sous traitement (Quinine puis méfloquine) est rapidement favorable et sans séquelle.

6.3.1.2. LES FORMES CLINIQUES ATYPIQUES

6.3.1.2.1. LES FORMES ATTENUÉES DU PALUDISME D'INVASION

Après un début progressif, la température reste inférieure au 40°C habituels et ne s'accompagne pas de signe de gravité (souffrance cérébrale, ictère, oligoanurie), même après plusieurs jours.

A cette atténuation des symptômes correspond une restriction de la schizogonie, comme en témoigne une parasitémie de faible densité, souvent comprise entre 100 et 1000 trophozoïtes par μl . Il arrive même que les recherches répétées d'hématozoaire sur le frottis et sur la goutte épaisse restent négatives pendant plusieurs jours malgré la fièvre.

Dans les formes avec parasitémie patente, la détermination de la chimio sensibilité se heurte à plusieurs difficultés:

- densité parasitaire trop faible pour permettre la culture
- persistance de chloroquine dans les hématies malgré les lavages d'où inhibition de la culture
- sous estimation de la chimio sensibilité du fait de cette présence de chloroquine

Dans les formes sans parasitémie décelée au laboratoire, le diagnostic différentiel se fera avec les principales affections fébriles au retour d'un pays tropical : Arboviroses, fièvres typhoïdes, amibiase hépatique entre autres. Un traitement antibiotique prescrit à "l'aveugle" par une cycline ou un macrolide, ayant une certaine activité anti malarique, peut entraîner une cédation de la fièvre évidemment suivie d'une rechute.

6.3.1.2.2. LES FORMES PROLONGÉES AVEC SPLENOMÉGALIE ET ANÉMIE

Ce deuxième aspect atypique, plus rare, de constitution progressive est différent. Il s'agit de sujets qui, toujours sous prophylaxie régulière, se plaignent d'asthénie et d'amaigrissement. L'examen montre une pâleur cutanéomuqueuse, une splénomégalie et parfois un sub ictère.

La température est normale ou sub normale ($<38^{\circ}\text{C}$) mais des poussées de fièvre traitées par une des doses curatives de Chloroquine ou de Fansidar ont souvent précédé l'installation de ce tableau qui est finalement celui d'un paludisme viscéral évolutif mineur. L'anémie peut être importante et constituée l'essentiel du tableau clinique qui est orienté à tort vers une affection hématopoïétique.

Au laboratoire, la parasitémie, ici mise en évidence sans difficulté, est de l'ordre de 100 à 1000 hématozoaires par μl . Des gamétocytes sont souvent et parfois seul présents. Le taux d'hémoglobine peut être de 6 ou 7 g pour 100 ml, ce qui contraste avec l'absence de fièvre et la modération de la parasitémie.

Cette anémie est mixte, à la fois hémolytique et dyserythropoïétique (VGM augmenté et réticulocytose basse). Le syndrome inflammatoire est important, avec VS accélérée et hyper IgG. Enfin, la sérologie palustre est fortement positive. L'évolution spontanée peut se faire vers la guérison en quelques semaines ou se compliquer d'un neuro paludisme.

6.3.1.2.3. LE PORTAGE ASYMPTOMATIQUE D'HEMATOZOAIRES

IL arrive que des parasitémies soit dépistées par un examen au retour d'un pays tropical chez des sujets toujours sous prophylaxie, ne se plaignant d'aucun symptôme. On retrouve une anémie modérée. Le traitement de ces formes asymptomatiques s'impose pour prévenir une évolution vers le paludisme grave (35,53,54).

Ces aspects atypiques du paludisme sont maintenant bien établis et l'extension des chimio-résistances en augmente le nombre. Sans doute se crée t'il un état d'équilibre entre, d'une part le niveau de résistance de la souche infectante à l'anti malarique utilisé pour la prophylaxie, et d'autre part, le taux sanguin de cet anti malarique.

Il en résulte un contrôle partiel de la schizogonie, avec une parasitémie restant modérée ou presque nulle. Ceci rend compte, d'une part des cas d'atténuation de la phase d'invasion, d'autre part des formes d'évolution prolongée

	TYPE 1 (aigu)	TYPE 2 (subaigu)	TYPE 3 (asymptomatique)
Fièvre	élevée	nulle ou intermittente	0
Signes de gravité	0	0	0
Splénomégalie	0	+	0
Amaigrissement	0	+	0
Anémie	0	+	+ -
Parasitémie asexuée	0 à 1000/μl	#1000/μl	< 1000/μl
gamétocytes	0	+	+ -
anticorps	0	+	+

Résumé des 3 aspects cliniques atypiques du paludisme chloroquino résistant évoluant sous prophylaxie

L'évolution des accès palustres simples est favorable quelque soit l'espèce mais attention au *P. falciparum* qui peut à tout moment évoluer vers l'accès palustre grave.

6.4.LE PALUDISME GRAVE

6.4.1. DEFINITION

Les critères de définition du paludisme grave ont été récemment redéfinis par l'O.M.S. (tableau n°2)

Le neuropaludisme ou accès pernicieux ainsi que d'autres manifestations reflétant des défaillances viscérales entrent dans la définition du paludisme grave ou compliqué (5,7,8,9,46,50,56,57).

6.4.2. CONDITIONS FAVORISANT LA SURVENUE D'UN PALUDISME GRAVE

□ Infestation par le *plasmodium falciparum*

C'est la seule espèce susceptible de provoquer des paludismes graves, favorisés par différents facteurs:

- Le *P. falciparum* pénètre dans toutes les hématies et peut s'y multiplier intensément. On retrouve donc des parasitémies élevées.
- Les hématies parasitées possèdent des propriétés d'adhérence à l'endothélium des capillaires profonds.
- Les hématies saines peuvent adhérer au nombre de 2 à 6 à une hématie parasitée par une forme âgée de *P. falciparum*. Elles forment ainsi des rosettes.
- Les hématies parasitées perdent une partie de leur déformabilité.
- Il existe une augmentation de cytokines et en particulier du Tumor Nécrosis factor

Ces différents facteurs, comme nous l'avons déjà vu en physiopathologie, sont à l'origine de souffrance viscérale, d'ischémie ou d'hypoxie régionale et en particulier de l'atteinte neurologique.

□ **Absence d'immunité antipalustre**

Les formes graves surviennent chez des sujets non immuns: jeunes enfants ou adultes récemment soumis à l'infection palustre. Néanmoins, en zone d'endémie, des formes graves peuvent survenir chez des adultes s'il existe des circonstances favorisant: grossesse, splénectomie, corticothérapie ou état semi immun mal entretenu (pays où il existe une recrudescence saisonnière du paludisme, migration)

□ **Aggravation de la chloroquino résistance**

Cette résistance entraîne une augmentation de la fréquence et de la mortalité des accès graves en raison de l'échec des chimioprophylaxie et d'une sensibilité diminuée de ces souches à la quinine.

□ **Le retard de diagnostic** a des conséquences catastrophiques et l'évolution est parfois mortelle.

**DÉFINITION D'UN PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM GRAVE
OU COMPLIQUÉE**

(accès perniciosus pro parte)

A. PRÉSENCE DE FORMES ASEXUÉES DE P. FALCIPARUM A L'EXAMEN SANGUIN ET D'UNE OU PLUSIEURS DES 10 MANIFESTATIONS MAJEURES SUIVANTES :

- | | | |
|--|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. NEURO-PALUDISME : Coma stade II ou plus 2. CRISES CONVULSIVES GÉNÉRALISÉES RÉPÉTÉES
(plus de 2 par 24 h ; plus de 15 mn de phase post-critique) | } | Accès perniciosus
<i>stricto sensu</i> |
| <ol style="list-style-type: none"> 3. ANÉMIE GRAVE (normocytaire, Ht < 15-20 %, Hb < 5-6 g/dl) 4. INSUFFISANCE RÉNALE
(diurèse < 400 ml ou < 12 ml/kg/24 h ; créatinine > 265 µmol/l). 5. ŒDEME PULMONAIRE
(ou syndrome de détresse respiratoire aiguë) 6. HYPOGLYCÉMIE (< 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l) 7. COLLAPSUS CIRCULATOIRE 8. HÉMORRAGIE DIFFUSE (ou CIVD) 9. HÉMOGLOBINURIE MASSIVE 10. ACIDOSE SANGUINE (pH. Art < 7,25 ; ou Bicar. < 15 mmol/l). | | |

B. AUTRES MANIFESTATIONS CONTINGENTES, NE SUFFISANT PAS À ELLES SEULES À DÉFINIR L'ACCÈS GRAVE :

1. Obnubilation ou prostration moins marquée que le coma stade II
2. Parasitémie élevée (> 5 % chez un sujet non-immun)
3. Ictère (clinique, ou bilirubine > 50 µmol/l ou > 30 mg/l)
4. Hyperthermie (≥41°C) ou hypothermie (≤ 36°C)

D'après : O.M.S., Division of control of tropical diseases, « Severe and complicated malaria. », Trans. Roy. Soc. Med. Hyg., 1990, 84, Suppl. 2. 1-65.

6.4.3. L'ACCES PALUSTRE PERNICIEUX

Il constitue le grand drame du paludisme et reste responsable malgré les traitements, d'un grand nombre de morts. Typiquement, le tableau est celui d'une encéphalite fébrile aiguë, de survenue souvent brutale, accompagnée très rapidement de signes de défaillances viscérales graves (7,9,57).

On peut retrouver d'autres formes cliniques:

- neurologiques, non comateuses avec délire, confusion, syndrome cérébelleux
- bilieuses avec un ictère hémolytique intense
- cholérique surtout chez l'enfant
- algides sans fièvre, évoquant un choc chirurgical

ou bien encore, responsable d'infarctus spléniques (20,41).

6.4.3.1. INFARCTUS SPLENIQUE AU COURS DE L'ACCES PERNICIEUX PALUSTRE

Ce cas clinique qui se complique lors d'un accès pernicieux, d'infarctus spléniques est rare (22). Il s'agit d'une femme de 24 ans, en bon état général (poids 43 Kg, taille 1 m 55), sans antécédent pathologique, n'exerçant aucune profession.

La patiente a fait récemment un séjour de 4 mois en Afrique : Afrique du Nord, Sahara et retour par le Niger et le Bénin (zone 2 de relative chloroquino-résistance). Retour en France le 03 janvier 1992.

La prophylaxie anti-palustre par *Nivaquine* 100 mg/jour a été effectuée régulièrement pendant tout le séjour et poursuivie au retour. Les personnes l'accompagnant ont appliqué la même prophylaxie, celles-ci n'ont présenté aucun symptôme.

Quelques jours après le retour en France, survenue d'un état pseudo-grippal associant fièvre intermittente avec clocher supérieur à 40°C et frissons, alternant avec des périodes d'apyrexie, courbatures, arthralgies, très vives céphalées et des troubles digestifs avec un état nauséux aboutissant à une intolérance gastrique, 48 heures avant son hospitalisation.

Hospitalisation, 10 jours après le retour (nuit du 13 au 14 janvier 1992) pour suspicion d'accès palustre. La patiente est alors fébrile à 40° C, stuporeuse, déshydratée, ictérique et choquée : la pression systolique est à 7 mm Hg avec des marbrures cutanées, une légère cyanose unguéale, une tachycardie sinusale à 120/mm et des troubles de la repolarisation : un allongement de QT et des ondes T plates en relation avec des troubles métaboliques.

L'abdomen est sensible dans l'ensemble, surtout dans la région de l'hypocondre droit où l'on perçoit une hépatomégalie. L'échographie abdominale confirme la présence d'une hépato-splénomégalie homogène avec un discret épanchement péritonéal.

L'examen du frottis sanguin et de la goutte épaisse montre la présence de très nombreuses hématies parasitées par *P. falciparum* (> 20 %) et confirment le diagnostic d'accès palustre grave. On retrouve :

Une anémie: l'hémoglobine initiale à 7,9 g/l, s'abaisse à 6,5 g/l les premières 24 heures avec des signes d'hémolyse. A noter la présence d'hémoglobine libre dans les urines et d'un ictère de type mixte : bilirubine 49 mg/l dont 38 mg/l de bilirubine conjuguée.

Une thrombopénie à 28 000 avec un discret abaissement du taux de prothrombine à 60 % et un fibrinogène à 2,80 g/l sans syndrome hémorragique clinique en dehors de la présence d'hémorragies sous conjonctivales. Les PDF sont à 320 µg/ml.

Les troubles métaboliques sont en relation avec les pertes digestives, la déshydratation, l'hypotension artérielle et la prophylaxie par chloroquine: (acidose HCO₃:13meq, hypokaliémie:1,6meq, hypophosphatémie:0,19mol, la glycémie est normale).

L'oedème pulmonaire interstitiel diffus objectivé par la radiographie thoracique est associé à une hypoxie marquée.: PO₂= 70 mm Hg et PCO₂= 20 mm Hg sous 4 litres d'oxygène nasal.

Le traitement initial associe :

- **Quinimax** : la dose de charge IV initiale est de 16 mg/kg puis 8,3 mg/kg toutes les 8 heures. Le dosage de quinémie objective un surdosage menant à réduire la posologie.
- Le traitement anti-parasitaire est complété par une antibiothérapie par **Vibramycine** puis par **Pefloxacin**.

- L'état de choc initial cède à la réhydratation et au remplissage vasculaire. La diurèse est satisfaisante sous *Dopamine* à dose vasodilatatrice rénale.

-Un traitement symptomatique de la fièvre par glaçage et irrigation gastrique glacée est efficace. Par ailleurs, un traitement sédatif et anti-convulsivant préventif par *Valium* est administré.

L'évolution sous ce traitement est favorable, émaillée de complications :

- baisse rapide de la parasitémie passant de 20% à 3 % en 24 heures pour devenir nulle au 4^{ème} jour. L'hémolyse cède de façon parallèle.
- l'ictère de type mixte s'amende progressivement.
- l'état hépatique reste normal en dehors de la persistance d'une hépatomégalie homogène associée à une discrète cytolysse et une cholestase qui s'amende rapidement. Les fonctions hépatiques restent normales sans signe d'insuffisance hépato-cellulaire.
- La coagulation reste correcte avec la remontée des plaquettes à 80 000 dès la 48^{ème} heure sans signe patent de CIVD ou de syndrome hémorragique. A noter la persistance d'hémorragies sous conjonctivales, d'hémorragies au fond d'oeil qui s'observent la première semaine et s'effaçant ensuite. Une héparinothérapie à la dose de 1 mg/Kg introduite de J4 à J7 est retirée car inutile sinon nocive.
- La fièvre initialement à 40,4° C cède. L'apyrexie est obtenue au 5^{ème} jour.
- Sur le plan neurologique, sous sédation, on observe des fluctuations du niveau de conscience, en fonction de la fièvre et d'une hypoxie transitoirement sévère. Aucun signe de localisation n'est observé. Le scanner cérébral effectué la première semaine ne montre aucune anomalie . Un traitement par *Synactene* ordinaire 1 mg/j introduit de J4 à J7 est retiré car non indiqué et pouvant être délétère.

- Le choc cède au remplissage et à la réhydratation. On n'observe pas d'atteinte rénale en dehors d'une brève période initiale d'hypotension ou l'oligurie a favorisé la survenue d'une surcharge.
- Sur le plan respiratoire: une nette aggravation la première semaine en relation avec un intense oedème interstitiel lésionnel pulmonaire qui est aggravé par des facteurs iatrogènes. Excès de réhydratation et de remplissage se manifestent par un tableau de surcharge évidente avec un gain de poids de 5 Kg et des épanchements péritonéaux et pleuraux bilatéraux nécessitant un drainage thoracique.
- L'hématose est normalisée par l'assistance respiratoire avec PEEP associée au traitement de la surcharge par restriction hydrique et l'emploi de Furosémide.

L'évolution est secondairement favorable permettant un sevrage de la ventilation seulement au 15^{ème} jour. l'oedème pulmonaire lésionnel a persisté assez longtemps avec d'importantes images radiologiques malgré l'élimination de toute surcharge.

Après sevrage, la poursuite de l'oxygénothérapie par sonde nasale, la CPAP au masque et la kinésithérapie respiratoire permettent d'observer une amélioration régulière des images radiologiques pulmonaires (oedème alvéo-interstitiel et images réticulées évoquant une fibrose débutante).

Le scanner thoracique effectué à la 3^{ème} semaine confirme la présence de zones de fibrose dispersées prédominantes en postéro-basal associées à des zones résiduelles d'oedème interstitiel et de comblement alvéolaire.

Les explorations fonctionnelles respiratoires faites à cette période montrent un syndrome restrictif sévère. Cependant, l'hématose à cette même période est redevenue normale en air ambiant : $PO_2 = 97$ mm Hg, $PCO_2 = 36$ mm Hg le 6 février 1992.

Après l'apyrexie du 5^{ème} jour, survenu d'une fièvre oscillante sans frisson, ni marbrure évoquant un foyer infectieux profond (hémocultures négatives). Cette fièvre est associée à une hyperleucocytose à polynucléaires et une hyperfibrinogénie. Après l'élimination d'une infection des accès veineux, d'une surinfection pulmonaire, l'échographie abdominale permet d'objectiver une splénomégalie hétérogène évoquant le diagnostic de surinfection d'un processus hémorragique ou nécrotique intra-splénique.

Une antibiothérapie instituée associant *Tienam* et *Ciprofloxacine* est suivie d'une diminution régulière de la fièvre. L'antibiothérapie est stoppée au 10^{ème} jour après 3 jours d'apyrexie stable. Malgré l'apyrexie stable, il persiste une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles jusqu'à la 3^{ème} semaine. L'examen scannographique de la rate réalisé objective la présence d'une splénomégalie avec d'importantes zones hypodenses et diffuses ne prenant pas le contraste, sans caractère suppuratif, faisant diagnostiquer des infarctus spléniques multiples.

En raison de la présence de ces foyers de nécrose intra-splénique et de signes biologiques d'infection et malgré la persistance d'une apyrexie stable, une nouvelle antibiothérapie associant *Orelon* et *Ciprofloxacine* est réintroduite pour une durée de 15 jours à 3 semaines en fonction de l'évolution des images spléniques.

Le traitement anti-parasitaire par *Quinine* est stoppé au 9^{ème} jour, le relais est pris par deux cures successives d'Halofantrine à la dose de 25 mg par kg à 8 jours d'intervalle, réalisant ainsi un traitement anti-parasitaire de 4 semaines après le retour d'Outre Mer.

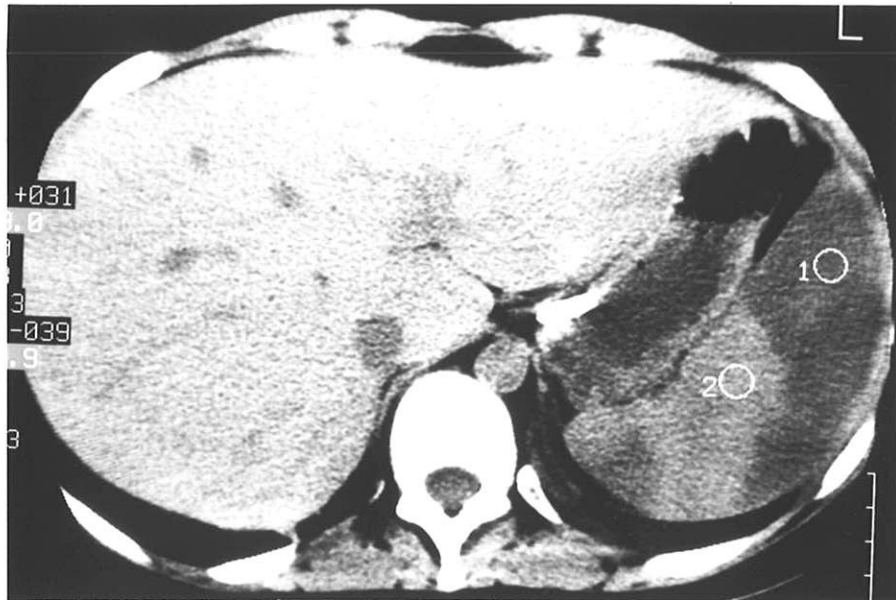
La patiente est transférée en service de médecine interne le 7 février 1992. L'évolution de la température, de la polynucléose à neutrophiles est suivie.

Un examen scannographique de contrôle concernant la rate et le poumon est prévu entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine après la sortie du service ainsi qu'une surveillance du syndrome restrictif par explorations fonctionnelles respiratoires tous les mois pendant une durée à déterminer.

scanner du 4/02/92

atteinte pulmonaire mixte, alvéolaire et interstitielle avec des zones de fibrose débutante.

parenchyme splénique très hétérogène, plutôt en rapport avec des zones volumineuses d'infarctissement .



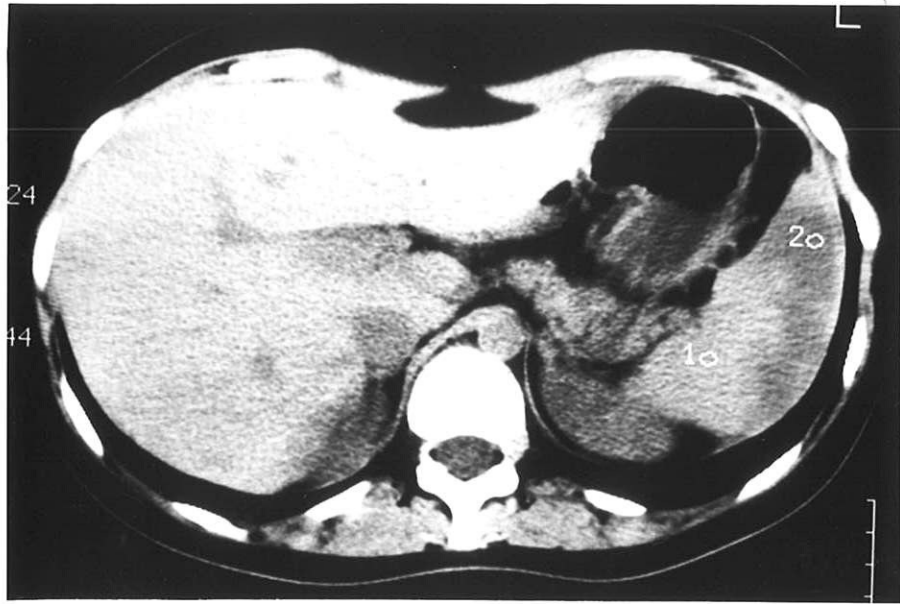
scanner 03/03/92

pas de fibrose massive, mais persistance de trouble d'aération diffus au niveau lobaire.
hétérogénéité splénique persistante avec formation hypodense sous capsulaire pouvant correspondre à la liquéfaction de l'infarctus splénique.



scanner 12/05/92

collection sous capsulaire de la rate en bonne voie de régression.



scanner 28/07/92

séquelle minime sous forme d'une petite collection sous capsulaire splénique.



Récapitulatif du bilan biologique

biologie	12/05/92	28/07/92
leucocytes	5,14*10.6/mm ³	4,93*10.6/mm ³
Hb	15.1g/100ml	14,4g/100ml
plaquettes	338000/mm ³	322000/mm ³
protides	73g/l	69 g/l
P.C.R	8μg/ml	2μg/ml

6.4.3.2. DISCUSSION

Les complications spléniques des accès palustres méritent d'être connues car elles ne sont pas exceptionnelles et soulèvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques originaux. Il peut s'agir d'infarctus, comme chez cette patients, ou de rupture spontanée ou traumatique de la rate. Leur fréquence est sous-estimée. Certains traités de parasitologie clinique n'en font même pas mention. Mais beaucoup ne sont pas diagnostiqués car pauci-symptomatiques ou évoluant spontanément vers la guérison (19).

Deux espèces plasmodiales peuvent engendrer des accidents spléniques : *P. falciparum* et *P. vivax*. En revanche, ni *P. malariae*, ni *P. ovale* ne provoquent de telles complications. Les sujets non prémunis ont l'apanage de ces accidents. Il s'agit essentiellement des nourrissons de plus de 6 mois en région d'endémie (avant 6 mois, ils sont protégés par les anticorps maternels) et des voyageurs en zone impaludée ne se soumettant à aucune chimioprophylaxie.

L'étude anatomopathologique de la rate au cours de ces accès palustres montre qu'elle n'est généralement pas très augmentée de volume ; elle est congestive avec des sinusoides remplis d'hématies parasitées. L'hyperplasie lymphoïde et réticulo-histiocytaire et les dépôts de pigments malariques sont modérés. Les infarctus, très fréquents anatomiquement, parfois multiples ou étendus sont souvent secondaire à l'oblitération aiguë de l'artère splénique ou de ses branches par thrombose ou embolie. L'infarcissement par thrombose survient sur un terrain atheromateux ou sur une rate pathologique (leucémie myéloïde, drépanocytose, paludisme). Les ruptures spléniques surviennent généralement au niveau d'un infarctus massif ou superficiel (avec ou sans hématome sous-capsulaire).

La physiopathologie de ces accidents spléniques est mal connue. Ils semblent essentiellement dus, comme les manifestations cérébrales et rénales, à des troubles de la micro circulation : les hématies parasitées s'agglutinent (effet sludge), se lysent amorçant parfois une coagulation intravasculaire disséminée et libérant des substances vasoactives. Les phénomènes d'anoxie cytotoxique (toxine de Maegraïth) jouent peut être un rôle important.

Le diagnostic des infarctus spléniques est parfois difficile. La survenue, en climat fébrile, de douleurs de l'hypocondre gauche irradiant vers l'épaule gauche et bloquant la respiration évoque souvent une pleuro-pneumopathie aiguë. Fréquemment, du moins au début, la rate n'est pas palpable, et la paroi abdominale est souple. Parfois, les manifestations spléniques sont au second plan s'il existe des troubles digestifs, neurologiques ou rénaux. Dans tous les cas, c'est la notion d'un séjour récent en zone d'endémie qui permet d'évoquer le diagnostic d'accès palustre. Les frottis sanguins, la goutte épaisse, la sérologie le confirment. Le diagnostic des ruptures spléniques qu'elles soient spontanées ou provoquées par un traumatisme minime, est toujours facile. Parfois, cependant, les signes péritonéaux restent modestes et l'anémie aiguë risque alors d'être attribuée à l'hémolyse. La moindre suspicion de rupture implique d'urgence la laparotomie qui fera le bilan exact des lésions.

Le traitement des complications spléniques est médico-chirurgical. La splénectomie s'impose à l'évidence en cas de rupture splénique. Ses indications sont plus nuancées en cas d'infarctus : en effet, si certains risquent de se rompre secondairement, beaucoup peuvent guérir spontanément par fibrose ; c'est la surveillance de l'évolution qui permet de prendre la décision opératoire.

Ce troisième cas clinique souligne toute l'importance à ne pas méconnaître l'existence de ces atypies et la difficulté rencontrée par les médecins au cours de ces accès palustres inhabituels (19).

M. S..., 28 ans, journaliste, est hospitalisé à l'hôpital Cochin le 28.11.74 en raison d'une fièvre à 39°C accompagnée de douleurs abdominales. Du 13 au 16.11.74, le patient a fait un séjour à DAKAR et dans ses environs. Il n'a pas pris d'antipaludiques. A partir du 23.11.74, apparaît une fièvre qui varie de 38 à 40°5 C. Il n'y a pas de frissons. L'examen clinique pratiqué en ville est normal. L'administration d'antibiotiques demeure sans effet sur la fièvre. Le 28.11.74, apparaissent des douleurs épigastriques en barre propagées à l'hypocondre gauche et comportant une irradiation scapulaire gauche. La douleur provoque une inhibition respiratoire. Lors de l'admission, il existe une fièvre à 39°C. L'examen clinique permet de constater une douleur à la palpation de l'épigastre et de l'hypocondre gauche. L'examen de la lame de sang révèle la présence de *P. falciparum*. Le traitement comporte l'administration de chloroquine à la dose de 500 mg par jour. La fièvre tombe en cinq jours ; les douleurs abdominales s'atténuent sans disparaître complètement. Le patient quitte l'hôpital le sixième jour muni d'une ordonnance de chloroquine (100 mg/j) prévue pour deux mois. Après la sortie de l'hôpital, l'état général du sujet est excellent. Il n'y a pas de reprise de la fièvre. En revanche, il persiste de vives douleurs de l'hypocondre gauche irradiant en bretelle et qui sont accentuées par les mouvements. Une nouvelle hospitalisation est décidée le 20.12.74. L'examen clinique est rigoureusement normal. Les examens biologiques usuels ne révèlent aucune anomalie. La laparoscopie montre une rate modérément augmentée de volume dont la face antérieure est violacée. La scintigraphie splénique pratiquée d'urgence le 20.12.74 comporte une lacune de fixation sur la face antérieure à proximité du hile. La face postérieure et le profil de la rate sont normaux. Le 22.12.74, le patient est opéré avec le diagnostic d'infarctus splénique massif. Lors de la laparotomie, la rate est volumineuse (280g) comportant deux zones sous-capsulaires d'infarcissement, l'une de 5 cm de diamètre à proximité du hile, l'autre sur la face externe. L'examen histologique confirme l'existence d'infarctus qui semblent relativement anciens puisqu'ils sont entourés d'un granulome fibroblastique. Le reste du parenchyme splénique est normal. Il n'y a pas d'aspects d'oblitérations vasculaires. Les suites opératoires ne comportent aucune complication. Le patient est revu fin avril 75. Il ne souffre plus.

Conclusion : Les observations qui sont rapportées ici, ont l'intérêt de souligner la possibilité de complications spléniques au cours des accès palustres à *P. falciparum* ou *P. vivax*. Ces accidents, à type d'infarctus ou de rupture, peu fréquents, méritent d'être connus en raison des problèmes diagnostiques et thérapeutiques originaux qu'ils soulèvent.

TRAITEMENT

7. TRAITEMENT

7.1.MEDICAMENTS ANTIPALUDEENS

L'arsenal thérapeutique en matière de paludisme peut apparaître abondant : il est en fait restreint compte tenu des phénomènes de résistance et des phénomènes de tolérance. Les substances étudiées peuvent être classées selon plusieurs critères :

- selon qu'elles soient naturelles (quinine) ou de synthèse (les autres).
- selon leur niveau d'action dans le cycle de multiplication parasitaire: en schizontocides sanguins avec les amino-4-quinoléines, la quinine, la méfloquine et l'halofantrine, les antifoliques et foliniques; en schizontocides tissulaires agissant au niveau pré-érythrocytaire avec le proguanil et la pyriméthamine, les hypnoïgocides avec la primaquine, les gamétocytocides avec la primaquine, les sporontocides avec le proguanil et la pyriméthamine.
- selon leur rapidité d'action avec d'un côté les quinines quinoléines-méthanol et les amino-4-quinoléines d'action rapide et, de l'autre, les antifoliques-antifoliniques et antibiotiques d'action lente (5,11,36,57).

7.1.1. LA QUININE ET SES DERIVES

Premier antipaludéen, la quinine reste toujours la médication de référence en matière de traitement des accès graves. Cette place lui est conférée davantage encore avec le développement des résistances de *P. falciparum* aux anti-paludiques de synthèse.

Isomère lévogyre de la quinidine, la quinine se présente sous la forme d'une poudre blanche, amère, peu soluble dans l'eau. Elle est utilisée sous forme de sel basique ou neutre.

- Pharmacocinétique

Après administration orale, l'absorption de la quinine est rapide et subtotale (90 %). Elle est présente dans le sérum dès la 30^{ème} minute ; le pic sérique est atteint en 2 à 3 heures. Ce pic est de 10 µg/ml après prise d'une dose de 10 mg/kg d'un sel de quinine. La quinémie décroît surtout très vite, chute de moitié à la 8^{ème} heure pour s'annuler en 12 heures. La voie veineuse permet d'obtenir des pics légèrement supérieurs. La quinine absorbée est métabolisée par le foie ; les métabolites sont inactifs et seront éliminés par voie urinaire.

Quinine et métabolites apparaissent une heure après son administration. La concentration dans les hématies est le cinquième du taux plasmatique. Le passage transplacentaire est faible, de même que dans le lait.

- Action sur les hématozoaires

La quinine en se fixant sur l'ADN parasite et en inhibant la formation d'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX est un schizontocide rapidement actif (tableau 1) sur les formes endoglobulaires surtout jeunes des divers espèces. Une dose quotidienne de 1,5 g fait disparaître les formes sexuées en 2 à 4 jours. Récemment sont apparues des souches de *P. falciparum* ne cédant qu'avec des taux sériques de 10 à 15 $\mu\text{g/ml}$. La quinine est inactive sur les sporozoïtes, sur les formes tissulaires et faiblement active sur les gamétocytes de *P. vivax* et *P. malariae*.

ACTION RAPIDE	ACTION LENTE
Quinine	Pyriméthamine
Amino-4-quinoléine	Proguanil
Quinoléine-méthanol	Sulfamide
Pyriméthamine sulfamide	+ Antibiotique

- Pharmacodynamie

La quinine n'est que faiblement antipyrétique et n'a pas de propriété analgésique. Elle possède un effet dépresseur sur le myocarde à forte dose, provoquant une diminution de l'excitabilité, de la conductibilité et de la contractilité du myocarde.

Ni abortive, ni tératogène, elle peut stimuler en fin de grossesse et à fortes doses l'utérus gravide. Elle peut avoir une action sur les plaques motrices musculaires, aggravant donc la myasthénie. Elle est antagoniste de la prostigmine et de l'ésérine. Elle inhibe l'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles, renforce l'action des anticoagulants oraux. Elle possède une action irritante locale, quel que soit son mode d'administration.

- Effets secondaires - toxicité

Aux posologies usuelles certains incidents peuvent être observés : une atteinte de la 8e paire crânienne avec vertiges, bourdonnements, hypoacousie, régressant à l'arrêt du traitement. Des troubles visuels sont plus rares : photophobie, vision trouble, amblyopie, voire amaurose, épigastralgies, vomissements ou diarrhée, témoignant de l'irritation des muqueuses digestives. De même, des incidents immuno-allergiques : éruption fébrile, thrombopénie ou anémie hémolytique. Cette dernière peut apparaître aussi très inconstamment chez des sujets ayant un déficit en G6-PD. On peut rapprocher de cette sensibilisation la fièvre bilieuse hémoglobinurique, correspondant à une grande hémolyse intravasculaire, qui apparaît chez des paludéens prenant occasionnellement de la quinine. Certains accidents sont dépendants de la voie d'administration : la voie sous-cutanée mal tolérée est à rejeter. La voie intra-musculaire expose au risque de suppurations par nécrose locale. L'anaérobiose ainsi créée facilite le tétanos postquininique bien connu dans les régions tropicales. La voie intraveineuse peut créer une endophlébite si la dilution est insuffisante, une chute tensionnelle si la perfusion est trop rapide, des hypoglycémies par hyperinsulinisme lors d'accès sévères, surtout chez la femme enceinte(44).

L'intoxication aiguë entraîne une chute tensionnelle, une surdité, une amaurose par action toxique directe sur la rétine, des troubles de conduction avec fibrillation ventriculaire pouvant entraîner la mort. Ainsi, la quinine allie les avantages d'une action puissante, rapide, fidèle, avec des inconvénients tenant à une élimination rapide obligeant à répéter son administration dans la journée, à des effets secondaires non négligeables.

La quinidine est plus efficace encore sur *P. falciparum* que la quinine. Elle n'est habituellement guère utilisée en raison de son activité sur la conduction cardiaque.

Toutefois, elle pourrait l'être en cas d'impossibilité de se procurer de la quinine, sous réserve d'une surveillance cardiaque électrique. Les autres alcaloïdes du quinquina sont moins actifs.

7.1.2. AMINO 4 QUINOLEINES

Synthétisées en Allemagne en 1934, ils devaient occuper la première place parmi les antimalariques à partir de la deuxième guerre mondiale. Ils ont gardé cette prééminence alors même qu'apparaissait et que naissait la chloroquino-résistance. Ce n'est que l'extension majeure de cette résistance, ces toutes dernières années, qui en a réduit l'utilisation. Ils sont représentés par deux dérivés chlorés en 7 ayant des propriétés pharmacologiques comparables : la chloroquine et l'amodiaquine.

La chloroquine est la plus répandue. Poudre blanche, amère, elle est utilisée sous forme de sulfate ou de diphosphate dans les pays anglo-saxons.

- Pharmacocinétique

Après administration orale, la chloroquine est rapidement et quasi complètement absorbée (80 %). Elle apparaît dans le sang après la 30^e minute pour atteindre un pic entre la 3^e et la 4^e heure, un peu plus tardivement chez le paludéen grave. Une dose de 600 mg permet d'obtenir des taux de 150 à 250 $\mu\text{g/l}$ à la 4^e heure.

La chloroquine se fixe aux protéines plasmatiques dans la proportion de 50 %, à des protéines tissulaires de nombreux tissus : foie, rein, rate, myocarde. La pénétration dans les hématies normales est très rapide, aboutissant à une concentration de 3 à 6 fois celle du plasma.

Cette dernière s'élève considérablement dans les hématies parasitées par une souche sensible, de l'ordre de 100 fois. Les hématies parasitées par une souche résistante sont en revanche incapables de concentrer la chloroquine qui ressort de l'hématie. La chloroquine est éliminée lentement. Une partie est éliminée dans les selles (10 %), la majorité dans les urines, dont 60 % sous forme intacte et 30 % sous forme métabolisée.

Le principal métabolite est la monodeséthylchloroquine, active également sur les hématozoaires. Elle apparaît très rapidement dans le sang. La bideséthylchloroquine est formée en quantité plus faible. La demi-vie de la chloroquine est dose dépendante, de 3 jours après une prise de 150 mg, 5 jours après 600 mg.

- Action sur les hématozoaires

La chloroquine est rapidement active sur les trophozoïtes sanguins des quatre espèces réduisant rapidement en 2 à 4 jours la parasitémie en l'absence de résistance. Elle a une action modeste sur les gamétocytes de *P. vivax* et *P. malariae*, elle est inactive sur les sporozoïtes et les schizontes tissulaires. Les taux plasmatiques efficaces sont de l'ordre de 25 mg/ml en prophylaxie, 100 mg/ml en traitement curatif, pour les souches sensibles.

Le mécanisme d'action de la chloroquine repose sur sa capacité de concentration dans l'hématie parasitée, et notamment dans la vacuole parasitaire. Elle interagit avec des produits de dégradation de l'hémoglobine nécessaire à la survie des parasites. En se fixant sur la ferriprotoporphyrine IX ou hématine dérivée de l'hème, lytique pour l'hématie et nécessaire à l'hématozoaire, la chloroquine empêche l'utilisation des acides aminés indispensables aux parasites, provoquant donc sa lyse. En tant que base faible, elle agit en bloquant l'activité des lysosomes. La chloroquine inhibe également la DNA-polymérase des hématozoaires et les protéases acides parasitaires. En dehors de son action parasiticide, la chloroquine possède des propriétés immunomodulatrices, diminuant la synthèse d'anticorps, d'interleukine-1. A fortes doses, elle déprime le myocarde en bloquant les mouvements ioniques transmembranaires, elle provoque une parésie de certaines fibres lisses. Elle n'a en revanche ni action sur l'utérus, ni effet tératogène.

- Effets secondaires - Toxicité

Aux doses thérapeutiques peuvent apparaître des vomissements, des troubles transitoires de l'accommodation, un prurit plus souvent observé chez les Noirs d'Afrique centrale. Chez le nouveau-né, des accidents mortels après injection intramusculaire ont été observés, sans doute liés à une immaturité hépatique, contre-indiquant l'utilisation du produit avant l'âge de 1 an sous cette forme. Les traitements prolongés sont en règle bien tolérés. Aux posologies utilisées en paludologie, les accidents oculaires sont quasi inexistantes. Des rétinopathies avec baisse de l'acuité visuelle n'ont été observées que chez des sujets prenant la chloroquine depuis plus de 10 ans. Pour les très longues prophylaxies une prescription intermittente ou hebdomadaire de 300 mg évite en tout cas tout risque ophtalmologique. Des kératopathies bénignes et réversibles sont également possibles.

Les accidents neurologiques à type de neuropathies ou de myopathies ne sont guère observés non plus. En revanche, doivent être mentionnées des pigmentations ardoisées de la peau et des ongles par stockage de chloroquine lors de prophylaxies prolongées. Elles sont lentement réversibles après arrêt de la prise médicamenteuse. La toxicité aiguë de la chloroquine est élevée : le décès peut être provoqué par la prise de 2 grammes. Elle provoque rapidement un malaise, des vomissements puis un collapsus cardiogénique, des troubles visuels, auditifs, et un coma (16). Des troubles du rythme cardiaque entraînent la mort en quelques heures. Le traitement repose sur la prescription de diazépam en réanimation, à une posologie en fonction de la dose ingérée. (tableau n°2).

SUBSTANCE	SEL (mg)	Base (mg)
QUININE - sulfate de quinine - disulfate de quinine - chlorhydrate de quinine - dichlorhydrate de quinine - formiate de quinine - dichlorhydrate de quinine résorcine	 362 508 500 405 500 100	 300 300 408,5 300 417 59
AMINO-4-QUINOLEINE - sulfate de chloroquine - diphosphate de chloroquine - dichlorhydrate d'amodiaquine - flavoquine - camoquine	 136 250 200 261	 100 150 150 200
AMINO-ALCOOLS - chlorhydrate de méfloquine - chlorhydrate d'halofantrine	 274	 250 250

L'amodiaquine n'est plus utilisée. L'amodiaquine a pour particularité une capacité de concentration encore supérieure dans les hématies parasitées. Métabolisée dès son absorption, elle disparaît très vite du sang. Deux heures après une prise orale on ne retrouve que des métabolites dont le principal est un dérivé monodeséthylé à activité schizonticide. Sa demi-vie est de quatre jours, son élimination tri-exponentielle, rapide dans les vingt-quatre premières heures, puis plus lente jusqu'au septième jour, puis très lente sur une quinzaine de jours. Des formes sévères, parfois mortelles de granulopénies, des hépatites cytolytiques le plus souvent mineures, ailleurs intenses, voir fulminantes lors de prises prophylactiques plus prolongées.

Ces faits contre-indiquent actuellement l'usage prophylactique de l'amodiaquine. D'autres amino-4-quinoléines existent et ne seront que citées en raison de leur faible utilisation : la cycloquine et la pipéraquline sont employées en Chine. L'amopyroquine aurait l'avantage d'une certaine activité sur des souches chloroquinorésistantes.

7.1.3. QUINOLEINES METHANOL

Deux substances nées de la recherche intensive menée devant l'apparition et l'extension de la chloroquinorésistance ont été récemment développées : la méfloquine (Lariam) et l'halofantrine (Halfan). Toutes deux sont des amino-alcools, proches de la quinine.

7.1.3.1. MEFLOQUINE

Synthétisée aux Etats-Unis au Walter Reed Army Institute, la méfloquine est un quinoleine méthanol possédant une parenté chimique avec la quinine. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche, amère, inodore. Son activité antimalarique est due à la présence d'un radical trifluorométhylé. C'est un sel, le chlorhydrate de méfloquine présenté sous forme de comprimés. Sa pharmacocinétique se caractérise par une absorption progressive commençant dès la trentième minute, le pic étant obtenu de façon variable entre la deuxième et la douzième heure. La prise répétée entraîne une augmentation des taux sériques avec un "steady state", obtenue lors de prises prophylactiques en quatre semaines. L'absorption de 1 g de méfloquine permet d'obtenir des pics sériques de 1 $\mu\text{g/ml}$.

Cette concentration va demeurer élevée très longtemps, pouvant le rester jusque vers le trentième jour. La décroissance est pluri-exponentielle. La demi-vie du produit est très prolongée de 15 +/- 6 jours. La méfloquine pénètre dans les globules rouges et s'y concentre environ trois à six fois. Son élimination est essentiellement biliaire avec apparition de métabolites inactifs dont l'un est dominant.

La méfloquine est un schizonticide puissant, actif sur les quatre espèces de Plasmodium. Elle est surtout efficace sur les souches chloroquinorésistantes.

Elle est active sur les souches chloroquinosensibles mais des travaux ont montré que certaines souches d'Afrique de l'Ouest sensibles à la chloroquine, avaient une sensibilité moindre à la méfloquine. Des récepteurs communs à la quinine, et sans doute à la chloroquine, pourraient rendre compte de certains retards d'efficacité de la méfloquine lorsque ces substances ont été préalablement administrées. La méfloquine est dépourvue d'efficacité sur les gamétocytes matures.

Effets secondaires : toxicité :

Un certain nombre d'effets indésirables modérés sont souvent observés, surtout aux doses curatives : des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements, des sensations vertigineuses. Ces manifestations doses dépendantes et réversibles justifient la prise fractionnée du médicament lors du traitement d'un accès. Des manifestations neuropsychiatriques à type de désorientation, d'hallucinations, des épisodes dépressifs ont également été mentionnés mais de façon exceptionnelle. Il en est de même pour certains épisodes convulsifs rapportés lors de traitement dans quelques rares cas, et dont l'imputabilité demeure incertaine. Ces éléments incitent toutefois à la prudence dans l'utilisation de la méfloquine en cas d'antécédents convulsifs ou psychiatriques.

Si l'on peut craindre une potentialisation d'effets avec certains médicaments actifs sur le coeur, tels les bêtabloquants, aucun accident rythmologique sévère n'a été enregistré.

La méfloquine n'a entraîné que pour des doses très élevées et chez une espèce animale, des malformations. Aussi est-elle contre-indiquée chez la femme enceinte, même si, déjà utilisée lors de traitement d'accès chloroquinorésistants, elle n'a donné lieu à aucune sorte d'anomalie chez les nouveau-nés. En prophylaxie, il est recommandé d'utiliser la méfloquine chez une femme en âge de procréer que sous couvert d'une contraception maintenue deux mois après l'arrêt de la prise de produit.

7.1.3.2. HALOFANTRINE

Très proche de la méfloquine, l'halofantrine (Halfan) est un 9-phénanthrène méthanol, utilisé sous forme de chlorhydrate (34). Moins bien étudiée que la méfloquine, sa pharmacocinétique reste encore imprécise. Son pic plasmatique est atteint vers la sixième heure avec une demi-vie brève comprise entre un et quatre jours. Faiblement soluble dans l'eau, son absorption est accrue par la prise d'un repas riche en graisses. Son élimination est surtout fécale. Egalement très active sur les souches chloroquinorésistantes, son efficacité est très similaire à celle de la méfloquine, avec un mécanisme d'action identique. Son avantage tient essentiellement à une meilleure tolérance : si quelques troubles digestifs sont également observés, ils sont moins fréquents qu'avec la méfloquine. Quelques rashes et prurits ont été signalés. Aucun autre effet secondaire sérieux n'a à ce jour été mentionné depuis sa récente utilisation. Il n'a jamais été mis en évidence d'interactions médicamenteuses. L'halofantrine est également contre-indiquée chez la femme enceinte en l'absence d'expérience suffisante acquise.

7.1.4. ANTIFOLINIQUES ET ANTIFOLIQUES

Ce groupe de médicaments antipalustres est composé de deux sous-familles : les antifoliques réunissant le proguanil et la pyriméthamine et les antifoliques comportant les sulfamides et les sulfones.

7.1.4.1. ANTIFOLINIQUES

7.1.4.1.1. PROGUANIL

Composition : né en Angleterre de la recherche sur l'action antimalarique des biguanides, le proguanil est une poudre blanche, peu soluble, utilisée sous forme d'hydrochlorure.

Pharmacocinétique : Rapidement absorbé à 70-90 %, le pic plasmatique du proguanil est atteint en quatre heures. Il se concentre environ cinq fois dans les hématies. Il disparaît du sang en moins de 24 heures pour être éliminé dans les urines. Sa prise doit donc être quotidienne lorsqu'il est administré en prophylaxie. Il agit surtout par son métabolite, le cycloguanil, dont la demi-vie est plus longue, de l'ordre de 24 heures.

Activité : c'est un schizonticide sanguin agissant davantage sur les formes âgées du parasite. Le taux plasmatique actif est de 20 µg/ml sur *P. falciparum*. Le proguanil est actif sur les schizontes intrahépatocytaires, en multiplication.

Mode d'action : son activité antimalarique lente est due à une inhibition de la déhydrofolate réductase nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines du parasite. Cette inhibition ne s'exerce pas sur les cellules humaines, d'où son absence de toxicité. C'est en effet l'un des antimalariques les plus anodins ne donnant que de faibles symptômes digestifs pour des prises élevées (vomissements, douleurs abdominales).

Indication : sa lenteur d'activité le rend insuffisant en traitement curatif. Sa valeur prophylactique, soumise au risque d'émergence de souches résistantes, a toutefois bénéficié récemment d'un regain d'intérêt en raison des difficultés actuelles rencontrées en matière de conseils de chimioprophylaxie.

7.1.4.1.2. PYRIMETHAMINE

Composition : c'est une diaminopyrimidine se présentant sous forme de poudre blanche, insoluble.

Pharmacocinétique : Elle est résorbée lentement mais quasi complètement, une prise de 100 mg donnant des taux plasmatiques de 0,6 mg/ml environ à la vingt-quatrième heure. Elle persiste surtout longtemps dans le sérum ; son élimination se fait très lentement, en une trentaine de jours par voies urinaires et fécale. La pyriméthamine s'accumule dans le foie, passe dans le lait et franchit le placenta.

Activité : elle est schizonticide d'action lente et sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intrahépatiques. Elle agit comme le proguanil sur la dihydrofolate réductase.

Toxicité : La pyriméthamine est toxique chez l'enfant, entraînant des troubles neurologiques. Les posologies de prophylaxie antipalustre n'entraînent pas de troubles sauf en cas de carence en acide folique où une anémie macrocytaire peut apparaître. Les accidents hématologiques à type de leucopénie, thrombopénie, voire agranulocytose tels qu'on peut les observer dans le traitement des toxoplasmoses, ne se voient guère en paludologie.

Indication : Comme le proguanil, la pyriméthamine peut se heurter à des chimiorésistances. Curatif médiocre, elle n'est guère utilisée qu'en prophylaxie, ou en association.

7.1.4.2. ANTIFOLIQUES, SULFAMIDES ET SULFONES

Leur activité antimalarique est connue de longue date mais n'est que modeste et lente. Sont utilisés en pratique un sulfamide retard, la *sulfadoxine* (Fansil) et un sulfone, la *dapsone* ou diaphénylsulfone (Disulone).

Ils bloquent chez l'hématozoaire la synthèse de l'acide dihydrofolique, empêchant l'utilisation par le parasite de l'acide para-aminobenzoïque nécessaire à sa multiplication. La sulfadoxine, rapidement absorbée, se caractérise surtout par une longue demi-vie de 120 à 180 heures, due à une longue élimination rénale. Les taux efficaces obtenus, variables selon les individus en fonction de leur capacité d'acétylation, sont de l'ordre d'une semaine.

La dapsone rapidement absorbée également disparaît, elle, très vite du sérum, en 24 à 48 heures mais son activité schizonticide s'exerce pendant plusieurs jours. Les effets secondaires sont essentiellement des accidents cutanéomuqueux pour les sulfamides, dont les plus sévères sont les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, des accidents sanguins pour les sulfones à type d'anémie ou de neutropénie. Chez les sujets déficients en G6-PD peut survenir avec ces deux types de produit une anémie hémolytique. Les sulfones enfin peuvent provoquer à forte dose une méthomoglobinémie.

7.1.5. ASSOCIATIONS

L'intérêt de ce groupe réside en fait dans leur association. L'adjonction d'un antifolique avec un antifolique assure une potentialisation d'action qui fait de deux médiocres schizonticides d'action lente un antipaludéen à la fois efficace et rapide.

On emploie dans cette optique :

- l'association *pyriméthamine-dapsone* commercialisée à l'étranger sous le nom de Maloprim.
- et surtout, l'association *pyriméthamine-sulfadoxine* comportant 25 mg du premier pour 100 mg du second commercialisée sous le nom de Fansidar.

La cinétique comparable des deux produits, et en particulier leur demi-vie d'élimination, justifie pleinement ce type d'association assurant par conséquent des taux sériques efficaces prolongés. L'inconvénient majeur de ces produits est de potentialiser également leur risque d'effets secondaires ce qui en limite l'action notamment en prophylaxie. Efficace sur la plupart des souches chloroquinorésistantes, le Fansidar est également soumis au risque d'émergence de souches résistantes. De fait, dans les zones de chloroquinorésistance où le Fansidar a été largement utilisé, sont rapidement apparues des souches de *P. falciparum* qui lui sont devenues insensibles. L'augmentation de la résistance a également conduit à proposer une association récente : *sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine*. Cette triple association comportant donc deux produits : Fansidar et Lariam, est commercialisée en Afrique depuis peu de temps sous le nom de Fansimef et destinée au traitement curatif des accès palustres en zone de chloroquinorésistance.

L'avantage de ce produit est d'assurer une efficacité de qualité en cherchant à réduire le risque de sélection de mutants résistants à la méfloquine, par pression de sélection. Il permet de réduire les posologies de méfloquine puisqu'une dose totale de 750 mg serait suffisante pour traiter un accès palustre au lieu de 1 250 mg recommandés avec la méfloquine seule.

Ceci réduirait par conséquent les effets secondaires mineurs observés avec la méfloquine. Il s'y ajoute enfin un élément de coût, important sur le terrain puisque le composant le plus onéreux, la méfloquine est utilisé en moindre quantité.

Toutefois, ces arguments doivent être tempérés. La tolérance n'est pas obligatoirement meilleurs puisque la prise de trois comprimés de Fansimef est équivalente à la prise initiale de Lariam, fractionnée en raison des effets secondaires. Enfin, les risques d'effets indésirables non négligeables du Fansidar risquent de s'additionner à ceux de la méfloquine. Ce produit n'est pas utilisé en France pour ces raisons.

7.1.6. QUINGHAOSU ET SES DERIVES

A partir de plante chinoise, *Artemisia annua L*, fut extrait en 1971, le Quinghaosu ou artémisine qui se révéla posséder une bonne activité antimalarique. Il s'agit d'un sesquiterpénique lactone contenant un radical peroxyde nécessaire à son activité. D'autres dérivés semi-synthétiques ont par la suite été préparés. Le Quinghaosu peut être utilisé par voie orale ou intramusculaire. Aucune de ces substances n'est commercialisée.

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires et notamment les souches chloroquinorésistantes. Ils provoquent des altérations ultrastructurales, en particulier sur les mitochondries. Certains récepteurs seraient communs à ceux de la chloroquine.

Rapidement et complètement résorbé, le Quinghaosu ne donne que des taux plasmatiques faibles, ceux obtenus après injection intramusculaire sont plus élevés. Il se concentre fortement dans les hématies parasitées. Sa demi-vie est brève, de 4 heures. Il est métabolisé par le foie en des dérivés inactifs et est éliminé dans les urines essentiellement. Le Quinghaosu comme ses dérivés traversent la barrière placentaire.

Ces produits se sont révélés toxiques pour le foetus chez l'animal. Des atteintes hépatiques seraient possibles. Les injections intramusculaires sont douloureuses.

7.1.7. ANTIBIOTIQUES

Trois familles d'antibiotiques possèdent des propriétés antipalustres. Deux ont une activité démontrée, les cyclines et les macrolides, une est actuellement en cours d'étude : les fluoroquinolones.

- les cyclines sont les plus anciennes et à ce jour les plus actives en ce domaine, qu'il s'agissent de la chlortétracycline, de la minocycline ou de la doxycycline. Elles agissent lentement en perturbant le système mitochondrial du parasite faisant disparaître la parasitémie en une dizaine de jours.
- les macrolides ont également une activité antiplasmodiale mais plus modeste, l'érythromycine ou la spiramycine notamment. La clindamycine, apparentée aux macrolides, possède une activité supérieure.

Efficaces sur les souches chloroquinorésistantes, les antibiotiques ont par conséquent un intérêt actuellement dans l'arsenal thérapeutique. Toutefois, compte tenu de la leur action lente et modérée, ils ne sauraient être utilisés seuls mais toujours en association à la quinine, voire à la méfloquine. Ils potentialisent l'action de ses dernières avec des succès sur des souches qui leur sont moins sensibles.

- Les fluoroquinolones testées in vitro se sont révélées également actives sur *Plasmodium falciparum* de façon significative. Il reste à démontrer leur activité chez l'homme.

7.1.8. AMINO 8 QUINOLEINES

Composition : c'est à partir des connaissances sur les propriétés antimalariques du bleu de méthylène qu'a été synthétisée la pamaquine puis de nombreuses autres amino-8-quinoléines (rhodoquine, pentaquine) jusqu'à la primaquine non disponible en France mais qui reste le gamétocytocide de référence. La primaquine est une poudre cristalline, jaune, soluble dans l'eau, et présentée sous forme de comprimés de diphosphate de primaquine à 5 mg. Elle n'est plus disponible en France.

Pharmacocinétique : l'absorption est rapide et élevée, assurant un pic plasmatique en 2 heures. Après plusieurs passages hépatiques, la primaquine est lentement métabolisée. Elle est transformée en deux métabolites inactifs et éliminée par voie urinaire.

Mode d'action : La primaquine agit en inhibant la synthèse du DNA des gamétocytes. Elle arrête le cycle sporogonique et bloque la transmission palustre. Son action s'exerce aussi sur la respiration mitochondriale des formes intrahépatocytaires dont les hypnozoïtes de *P. vivax* et *ovale*.

Toxicité : son emploi est très limité en raison de sa toxicité et de sa mauvaise tolérance. Des neutropénies voire des agranulocytoses peuvent apparaître. Des troubles gastro-intestinaux sont fréquents.

Il existe surtout un risque élevé de méthémoglobinémie. Des manifestations témoignant d'une hémolyse aiguë sont souvent imprévisibles. Celle-ci est parfois favorisée par une insuffisance hépatique, des associations médicamenteuses et surtout un déficit en G6-PD fréquent en Afrique.

Indication : Ainsi, l'utilisation de la primaquine est des plus restreintes. Elle n'est employée que pour la destruction des formes exoérythrocytaires de *P. vivax* et *ovale*, destinée à une cure radicale assurant une suppression du risque de rechutes.

7.1.9. UNE NOUVELLE VOIE D'ACTION THERAPEUTIQUE

Très récemment, il a pu être montré au laboratoire et chez l'animal que certaines substances utilisées conjointement à la chloroquine redonnaient une activité normale de cette dernière sur des souches chloroquinorésistantes. Elles agissent en empêchant la sortie de la chloroquine du globule rouge, mécanisme mis en avant pour expliquer la chloroquinorésistance. Ainsi, la cyproheptadine surtout mais d'autres antihistaminiques (kétotifène, pizotifène) des inhibiteurs calciques (comme le vérapamil), des dérivés tricycliques comme la désipramine possèdent de telles propriétés. Si ces notions n'ont pas encore reçu d'applications en clinique, elles sont néanmoins du plus grand intérêt, elles constituent une nouvelle voie d'action thérapeutique si nécessaire aujourd'hui en paludologie.

7.2.SCHEMAS CURATIFS

Le traitement vise tout d'abord à faire cesser les signes cliniques, la fièvre notamment, par un arrêt aussi rapide que possible de la multiplication asexuée du parasite. Des schémas de traitement simples utilisant un schizonticide permettent de faire face à la majorité des accès observés, à condition de tenir compte d'un certain nombre de facteurs tenant:

- à l'origine géographique du Plasmodium responsable, c'est à dire sa chloroquinosensibilité
- au terrain, le sujet peut être non immun comme les Européens, ou vivre en zone d'endémie et donc probablement semi-immun.

Dans tous les cas, il importe de tenir compte de la symptomatologie clinique pour ne pas méconnaître la gravité potentielle d'un accès pernicieux dû à un *P.falciparum*. Aussi tout accès palustre doit être considéré comme une urgence médicale.

En zone tempérée, la majorité des accès survient chez des sujets non immuns ou ayant perdu leur semi-immunité, ce qui permet des cures radicales. Dans les zones d'endémie, le but est de guérir l'accès, surtout ceux à *P.falciparum*. Pour les autres espèces de Plasmodium, la gravité reste limitée : le risque de récurrence justifierait un traitement radical par la Primaquine peu utilisée en France.

L'essentiel est en réalité de ne jamais méconnaître un accès palustre. Le retard de mise en oeuvre du traitement est pour une part essentielle, un facteur de gravité. Mieux vaut sans doute traiter par excès, ou en l'absence de preuve, que de laisser se développer une infestation palustre risquant d'évoluer vers la perniciosité. Il est alors licite de prescrire un schizonticide à dose curative après, si possible, prélèvement de sang sur tube hépariné pour réalisation ultérieure d'un frottis. C'est dans cet esprit que s'est développée la notion de traitement présomptif, d'utilisation courante en milieu tropical dès qu'apparaît un syndrome fébrile, probablement palustre. Le développement des résistances, donc les difficultés dans les conseils prophylactiques ont développé encore chez les voyageurs notamment, cette importante notion.

Accès simple de primo-invasion à *P.falciparum*.

Toute suspicion d'accès palustre nécessite un prélèvement pour recherche d'hématozoaires sur un frottis et une goutte épaisse, une numération formule sanguine avec dosage des plaquettes et de l'hémoglobine, éventuellement un groupe sanguin et un ionogramme.

Il est souhaitable aujourd'hui de pouvoir disposer d'un prélèvement pour l'étude de la sensibilité du *P.falciparum* aux différents anti malariques. Ce prélèvement stérile est adressé à un laboratoire spécialisé dans les meilleurs délais. (En France, Service de Parasitologie de Hôpital Bichât, 46 rue H.Hochand 75018 Paris). Le traitement sitôt engagé repose sur le choix d'un schizonticide à action rapide et exposant au minimum d'effet secondaire.

En zone de chloroquinosensibilité ou pour un accès contracté en zone de chloroquinosensibilité (-zone 1 ou A-)

La chloroquine reste le traitement de base. En l'absence de vomissement, la chloroquine (Nivaquine) est utilisée selon plusieurs schémas :

- soit 600 mg d'emblée (J1), renouvelés à J2, puis 300 mg à J3-J4-J5 chez l'adulte, correspondant chez l'enfant à 10 mg/kg à J1 et J2, 5 mg/kg les trois jours suivants.
- soit 500 mg par jour pendant 5 jours en doses fractionnées, soit une dose totale de 2,5 g.
- soit 600 mg d'emblée et 300 mg six heures plus tard (900 mg à J1) et 300 mg/jour les deux jours suivants.

En cas d'intolérance gastrique on peut recourir à la chloroquine par voie IM: 300 mg . (5 mg/kg toutes les 12 heures), ou IV : 3,5 mg/Kg toutes les 6 heures jusqu'à reprise possible de la voie orale. Il est préférable de s'abstenir d'utiliser la forme injectable chez les enfants de moins de 5 ans, ou de faible poids s'ils sont plus âgés. Le plus simple en réalité est alors de recourir à la quinine IV pendant 1 ou 2 jours.

Alternatives possibles:

- L'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar) comporte l'avantage d'un traitement unique, soit 3 comprimés ou 2 ampoules IM chez l'adulte ; 1/2 cp ou 1/2 ampoule par 10kg de poids chez l'enfant. Cette modalité thérapeutique se révèle intéressante lorsqu'une surveillance est difficile à réaliser ou que, sur le terrain, la certitude d'un suivi est illusoire.

La quinine par voie musculaire est à éviter car souvent mal tolérée : elle est prescrite à raison de 3 ampoules le premier jour (1,20 g), puis 2 ampoules les jours suivants (0,80 g). Certains recourent à la quinine injectable IV actuellement en Europe, même pour un accès simple, et ce systématiquement, de crainte d'avoir affaire à une souche chloroquinorésistante (1,20 à 1,50g par 24 h, en trois injections, soit 20 à 25 mg/kg de sel, dans du sérum glucosé à 5 % à passer en 2 à 3 h.

En zone de chloroquinorésistance pour un accès.

(zone II et III ou B et C), on a recourt en l'absence de tout signe de gravité :

- soit à la méfloquine (Lariam) à la dose de 3 cps à 250 mg immédiatement suivis de 2 cps 8 heures plus tard et d'un cp supplémentaire si le sujet pèse plus de 60 kg, soit une dose totale de 1250 à 1500 mg en une seule journée pour un adulte. (25 mg/Kg/ 24h en 2 prises pour l'enfant). Le stricte repos au lit assure avec le fractionnement de la dose une meilleure tolérance
- soit à l'halofantrine (Halfan) à la dose de 2 cps à 250 mg immédiatement suivis de 2 cps six heures plus tard, et deux autres 6 heures plus tard, soit 1500 mg en 12 heures pour un adulte. En raison de la faible demi-vie et de l'absorption irrégulière du produit, certains recommandent une seconde prise selon le même schéma une semaine plus tard surtout chez les sujets non immuns. Chez l'enfant, la posologie aujourd'hui conseillée est de 24 mg/kg répartis en trois prises à six heures d'intervalle.

Le choix de l'halofantrine par rapport à la méfloquine paraît actuellement justifié pour une meilleure tolérance. L'Halfan reste réservé à la thérapeutique curative, le Lariam est plutôt destiné à la prophylaxie. L'action légèrement retardée de ces deux produits utilisés exclusivement per os les font impérativement exclure du traitement des formes graves. En cas d'intolérance digestive, on utilise la quinine injectable selon le schéma précédemment décrit. En cas de crainte d'une moindre sensibilité à la quinine ou de façon moins systématique, on peut associer une cycline (2g/j de tétracycline ou 200 mg de doxycycline) poursuivie 10 jours. Dans tous les cas la surveillance clinique comporte la prise de la température, l'étude de l'état de conscience, de la diurèse, de la couleur des conjonctives, de la tolérance gastrique.

Biologiquement le contrôle des frottis devra montrer une réduction de la densité parasitaire après la 24^{ème} heure, une régression complète en 4 jours. La mesure de l'hématocrite et de l'hémoglobine permet de dépister une éventuelle hémolyse. En règle, la guérison survient dans un délai de 2 à 4 jours. Il n'est pas exceptionnel de voir la fièvre diminuer avec un peu de retard avec la méfloquine ou l'halofantrine, surtout lorsque le sujet a préalablement absorbé de la chloroquine. Sauf aggravation clinique et parasitologique patente, il n'est donc pas nécessaire de recourir à un autre paludéen.

En revanche la persistance d'une parasitémie asexuée au 6^e jour (la présence de gamétocytes, formes non pathogènes, ne signifie aucunement un échec du traitement) témoigne d'une chimiorésistance et impose la prescription d'un autre traitement.

Le maintien de la fièvre après la disparition des trophozoïtes fera rechercher une maladie infectieuse associée.

Paludisme à *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*

Le traitement initial des accès dus à ces espèces de Plasmodium est simple. Il se complique ensuite de rechutes plus ou moins tardives dues au cycle exo érythrocytaire. Le traitement d'attaque est très simple. Il repose sur la prise de chloroquine, toujours efficace. Les cas de résistance signalés dans la littérature étant tout à fait exceptionnels. Elle sera prescrite selon les mêmes modalités que pour un accès à *P. falciparum*. Le Fansidar injectable est une alternative commode et efficace lorsqu'il existe des troubles digestifs.

Cas particuliers

- **Paludisme de la femme enceinte** : en raison de la toxicité potentielle de certains paludéens ou de l'incertitude sur l'activité tératogène des plus récents, on recourt soit à la chloroquine, soit à la quinine en cas de résistance. L'association pyriméthamine-sulfamide, doit être évitée dans la mesure du possible. A l'heure actuelle, aucun ennui n'a été observé chez les enfants nés de mères traitées pendant leur grossesse par la méfloquine. Si la prudence reste de mise, tout est question de risque relatif et mieux vaut utiliser la méfloquine pour un accès résistant que de mettre en péril la vie de la mère en s'abstenant. Il semble en être de même pour l'halofantrine. Une surveillance toute particulière doit être instituée chez la femme enceinte non immune compte tenu de la gravité du paludisme, surtout pour le fœtus avec un risque de mort in utero.

- **Paludisme congénital** : chez l'enfant né de mère semi-immune, il est rare et bénin en raison de la présence d'hémoglobine foetale et d'anticorps maternels. On prescrira soit de la chloroquine (5 mg/kg pendant 2 jours en sirop), soit de la quinine (10 mg/kg/j) jusqu'à disparition des trophozoïtes, s'il existe une élévation thermique.
- **Paludisme post transfusionnel** : il sera traité comme un paludisme de primo-invasion. L'origine géographique étant souvent inconnue on utilisera l'halofantrine, la méfloquine ou la quinine en cas de forme sévère.
- **Paludisme viscéral évolutif** : Jadis, observée surtout en zone d'hyperendémie, dans des contextes de sous-développement, cette forme se voit aujourd'hui lors de traitement insuffisant, avec des souches résistantes, des prophylaxies inadaptées, l'usage d'anti-infectieux à activité antimalarique, masquant les manifestations de paludisme sans le contrôler complètement. Ce tableau associe splénomégalie, asthénie, altération de l'état général, poussée fébrile. Il faut savoir évoquer ce diagnostic, y compris chez les Européens. Le diagnostic, difficile, repose plus sur la sérologie antipalustre avec hypergammaglobulinémie que sur la recherche d'hématozoaires qui peut être négative. Le traitement utilise la chloroquine à la dose de 300 mg par jour pendant 10 jours, puis 100 mg par jour pendant 2 à 3 mois. En zone de chimiorésistance, c'est la méfloquine qui sera utilisée.

Accès pernicieux palustre (57).

L'accès pernicieux palustre, exclusivement provoqué par *P. falciparum* est spontanément mortel. Il se traduit principalement par une encéphalite fébrile s'associant souvent à une atteinte polyviscérale. Les modifications de la circulation capillaire induites par hématies parasitées entraîne une ischémie tissulaire. Les capillaires cérébraux profonds sont le site de prédilection de la multiplication parasitaire. Il existe très clairement une relation entre la gravité du tableau à l'admission et le délai de prise en charge thérapeutique. Or, malheureusement ce délai est souvent long car les signes initiaux de la maladie sont volontiers discrets et surtout bien peu spécifiques.

Le traitement du paludisme pernicieux est donc une urgence. Il comporte deux aspects : la thérapeutique spécifique, schizonticide, et les mesures symptomatiques de réanimation, l'ensemble permettant d'abaisser la létalité à moins de 20%.

- **Traitement schizonticide**

La quinine reste le médicament de référence et c'est elle qui doit être utilisée dans l'accès pernicieux. La posologie habituelle est de 8,3 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures en perfusion continue (*Quinoforme* 10 mg/kg, *Quinimax* 12,5 mg/kg), soit une dose de 1,5g par jour. Dans ces conditions, les concentrations sériques varient entre 4 et 8 mg/l et les effets indésirables sont exceptionnels. Lorsque la quinine n'est pas disponible en urgence, la quinidine peut être utilisée aux mêmes doses avec des résultats aussi satisfaisants. La chloroquine intra-veineuse est rapidement schizonticide mais son emploi nécessite une surveillance rigoureuse de la pression artérielle (en raison du risque d'hypotension) et de l'électrocardiogramme.

La dose unitaire est 5 mg/kg de chloroquine base en perfusion continue toutes les 6 heures. Les manifestations toxiques cardio-vasculaires surviennent pour des concentrations sériques supérieures à 1 000 µ/l. Celles-ci sont plus facilement atteintes en cas d'insuffisance rénale sévère car la demi-vie est multipliée par deux. La résistance de *P. falciparum* à la chloroquine pose un problème thérapeutique plus difficile puisque certaines de ces souches ont une sensibilité diminuée à la quinine. La présomption de résistance découle de l'origine géographique et éventuellement de la survenue sous chimioprophylaxie correcte d'un accès ou d'un échec thérapeutique. Dans ce cas, il est nécessaire d'obtenir des concentrations sériques de quinine d'environ 12 mg/l sans dépasser 15 mg/l. Dans cette situation, le schéma posologique comporte une dose de charge de 16,7 mg/kg de quinine base perfusée en 4 heures, suivie d'une dose d'entretien de 8,3 mg/kg à passer en 4 heures toutes les 8 heures et associé à l'injection IV de 200 mg de Doxycycline..

Le rein n'intervient que pour 20 % dans l'élimination de la quinine. Il ne faut donc pas réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère, tout au moins dans les premières 48 heures. Au-delà la dose sera diminuée d'un tiers. La quinine n'est pas extraite par dialyse péritonéale et son hémodialysance est faible. Dans tous les cas, la durée du traitement par quinine est de 7 jours, avec un relais oral possible dès que l'état du malade le permet. Lorsque les schémas thérapeutiques indiqués précédemment sont respectés, la tolérance est excellente.

Des concentrations sériques trop élevées exposent aux complications suivantes : hypotension, anomalies de conduction myocardiques, troubles de la conscience intriqués alors avec ceux du paludisme. Chez la femme enceinte, le risque d'hypoglycémie est plus élevé, surtout en cas de dose de charge. La quinine ne favorise pas les contractions utérines. La méfloquine seulement disponible par voie orale, n'a guère d'indication au cours de l'accès pernicieux. Son délai d'action est plus lent et elle est parfois elle-même responsable en dose curative, de convulsions ou de coma.

- **Traitement symptomatique**

Il comporte les mesures habituelles de réanimation : il faut assurer la liberté des voies respiratoires chez les malades comateux, et, si nécessaire, recourir à la ventilation artificielle. Les crises convulsives sont prévenues et, le cas échéant, traitées. En présence d'une insuffisance rénale sévère, la dialyse péritonéale est préférable à l'hémodialyse, au moins dans les premiers jours, en raison des risques hémorragiques cérébraux lors de l'utilisation de l'hémodialyse.

L'hypoglycémie n'est pas rare au cours de l'accès pernicieux. La principale cause en est la quinine elle-même car celle-ci est un puissant stimulant de la sécrétion d'insuline. Chez des volontaires sains, la perfusion de quinine entraîne une hypoglycémie asymptomatique avec augmentation parallèle de l'insulinémie. Dans la paludisme grave, il existe une corrélation entre les taux sériques de quinine et l'insulinémie lors des épisodes d'hypoglycémie. D'autres facteurs favorisants s'y associent : la consommation de glucose par les parasites, le jeûne, et dans quelques cas une insuffisance hépato-cellulaire. L'hypoglycémie est plus fréquente lorsque des doses de charge sont utilisées. En l'absence d'une surveillance systématique l'hypoglycémie peut être méconnue, ses manifestations étant peu discernables de celles liées au paludisme. La prévention passe par la perfusion continue de soluté glucosé à 10 % et le traitement par l'administration de glucosé hypertonique.

La survenue d'un oedème pulmonaire, beaucoup plus souvent secondairement que d'emblée, est rapportée dans certaines observations. Il s'agit d'oedèmes pulmonaires non hémodynamiques. Dans la plupart des cas ils succèdent à une réhydratation et/ou une expansion volémique excessive. L'augmentation de la perméabilité capillaire liée à l'infestation parasitaire et l'hypoalbuminémie usuelle sont des facteurs prédisposants à l'oedème pulmonaire.

En conséquence, la réhydratation doit être effectuée de façon rigoureuse. L'indication de transfusion de sang est exceptionnelle, l'anémie étant habituellement bien tolérée et sa répartition relativement rapide.

Un état de choc doit faire discuter et prendre en compte une complication infectieuse précoce, principalement une pneumopathie bactérienne et une septicémie à bacilles à Gram négatif. Le point de départ de ces dernières est probablement digestif.

Les corticoïdes ont été prônés pour leur action sur l'oedème cérébral. Des études contrôlées ont démontré leur inutilité et même leur rôle délétère en raison des complications infectieuses et hémorragiques.

L'exsanguino-transfusion (55) utilisée pour la première fois dans l'accès pernicieux en 1974, a fait l'objet d'un regain d'intérêt ces dernières années. Elle est habituellement proposée en cas de parasitémie élevée. Une amélioration spectaculaire de l'état de conscience au décours immédiat de la séance est rapportée dans plusieurs cas. Les indications de l'exsanguino-transfusion ne sont cependant pas codifiées et son intérêt réel n'est guère démontré. De plus les risques de cette technique apparaissent importants : oedème cérébral et surtout oedème pulmonaire.

Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Devenue rare depuis que les antipaludéens de synthèse ont remplacé la quinine, elle réalise un tableau d'hémolyse aiguë intravasculaire grave. Elle en partage donc le pronostic avec un risque de décès par anémie aiguë ou par insuffisance rénale.

Le traitement urgent est conduit en réanimation, et comporte une exsanguino-transfusion aussi précoce que possible ou à défaut et, en cas d'anémie intense, des culots globulaires strictement isogroupés.

Le traitement étiologique passe au second plan car la parasitémie est toujours très faible. La quinine est contre-indiquée car ayant pu souvent jouer un rôle déclenchant, de même les sulfamides en raison de la tubulopathie existante. On recourt en règle à la chloroquine à la dose de 0,30 g en une injection unique compte tenu de l'insuffisance rénale. Par la suite et selon la fonction rénale attentivement surveillée, sera posée l'indication d'une épuration extrarénale.

CHIMIOSENSIBILITE A LA CHLOROQUINE SELON LES PAYS

(conseil supérieur d'hygiène publique de France, séance du 24 Avril 1991)

<p>PAYS DU GROUPE I</p> <p><i>PAS DE P.FALCIPARUM OU PAS DE CHLOROQUINO RESISTANCE RAPPORTEES</i></p>	<p>PAYS DU GROUPE II</p> <p><i>CHLOROQUINOESISTANCE PRESENTE</i></p>	<p>PAYS DU GROUPE III</p> <p><i>PREVALENCE ELEVEE DE CHLOROQUINO RESISTANCE ET MULTIRESISTANCE</i></p>
<p>AFRIQUE: CAP. VERT, EGYPTE, MAROC, ILE MAURICE</p> <p>AMERIQUE: ARGENTINE NORD, BELIZE, BOLIVIE(SUD), BRESIL(COTES EST ET SUD), COSTARICA, GUATEMALA, HAITI, HONDURAS, MEXIQUE, NICARAGUA, PARAGUAY(EST), PEROU(OUEST), REPUBLIQUE DOMINICAINE, SALVADOR, PANAMA(NORD).</p> <p>ASIE: CHINE(NORD EST)</p> <p>MOYEN ORIENT: ARABIE SAUDITE, EMIRATS ARABES, IRAN(SAUF SUD EST), IRAQ, SYRIE, TURQUIE.</p>	<p>AFRIQUE: AFRIQUE.DU.SUD(TRAN SVAL,NATAL), ANGOLA, BENIN, BOTSWANA, BURKINA.FASSO, CAMEROUN.(NORD), COTE D'IVOIRE, GAMBIE, GHANA, GUINEE, GUINEE..BISSAU, NIBERIA, MAURITANIE, MADAGASCAR, MALI, NAMIBIE, NIGER(NORD), NIGERIA, OUGANDA, REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE, SAO TOME ET PRINCIPE, SENEGAL, SIERRA LEONE, SOMALIE, SOUDAN, TCHAD, TOGO, ZIMBABWE.</p> <p>ASIE: INDE, INDONESIE, MALAISIE, NEPAL, PAKISTAN, PHILIPPINES, SRI LANKA</p> <p>MOYENORIENT: AFGHANISTAN, ARABIE.SAUDITE, IRAN(SUDEST), OMAN, YEMEN.</p>	<p>AFRIQUE: ANGOLA, BOURUDI, CAMEROUN(SUD), COMORES, CONGO, DJIBOUTI, GABON, GUINEE EQUATORIALE, ETHIOPIE, KENYA, MALAWI, MOZAMBIQUE, OUGANDA, REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE, RWANDA, SOUDAN, SWAZILAND, TANZANIE, ZAIRE, ZAMBIE</p> <p>AMERIQUE: BRESIL(NORD OUEST, CENTRE), BOLIVIE(NORD), COLOMBIE, EQUATEUR, GUYANA GUYANE.FRANCAISE(FLEUVE), PANAMA(SUD), PEROU(EST), SURINAM, VENEZUELA</p> <p>ASIE: BANGLADESH, BHOUTAN, BIRMANIE, CAMBODGE, CHINE(ETATS DU SUD ET HAINAN), LAOS, MYANMAR, THAILANDE(ZONES FRONTALIERES), VIETNAM</p> <p>OCEANIE: ILES.SALOMON, PAPOUASIE, NOUVELLE.GUINEE, VANUATU</p>

7.3. PROPHYLAXIE

Prescription naguère simple, la chimio prévention du paludisme est devenue depuis l'extension des résistances à la chloroquine plus délicate. Le choix des médicaments à utiliser et des schémas posologiques est devenu difficile. Il doit être adapté de manière précise à la sensibilité géographique des souches, à la réalité locale de la transmission, aux conditions du séjour, et même à l'état de responsabilité du sujet (1,11,24,29).

L'interrogatoire portera sur:

- Le pays de destination
- Les zones de séjour et les trajets (Dans les villes ou sur les plages touristiques, l'impaludation est toujours faible. Dans les zones d'altitude, les risques sont faibles en cours de séjour mais élevés pendant les trajet d'accès. C'est en zone rurale et surtout en brousse que les risques sont les plus grands.
- Les dates du séjour car l'impaludation varie parfois en fonction des saisons
- La durée du séjour est essentielle. Il faut distinguer les séjours brefs dans les villes où le risque d'impaludation est faible, faisant discuter l'opportunité d'un traitement prophylactique, les voyages de quelques semaines comportant les trajets en zones impaludées et enfin les séjours de longue durée en zones de brousses, qui ne relèvent pas de la prophylaxie par la méfloquine en raison de leur durée même.
- L'état physiologique du consultant

Il faut garder à l'esprit qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune prophylaxie capable d'écarter le risque de contracter le paludisme. Toute fièvre après un retour en zone d'endémie doit faire rechercher en priorité un paludisme. Un accès pernicieux, peut se déclarer malgré une chimioprophylaxie en apparence correcte. Ces mises en garde sont nécessaires pour éviter de dramatiques retards de diagnostic

7.3.1. LES MOYENS

La prophylaxie individuelle repose sur 2 principes.

- Limiter au maximum le contact entre les anophèles transmetteurs et l'homme
- Inhiber le cycle érythrocytaire par l'utilisation de médicaments.

7.3.2. LA CHIMIOPROPHYLAXIE

Elle peut être causale, si elle réussit à stériliser l'affection au niveau de l'étape préclinique hépatique (schizonticide intrahépatocytaire), soit simplement symptomatique si elle consiste à maintenir à un stade infraliminaire le développement intra érythrocytaire du parasite, seul responsable des manifestations cliniques (schizontocide intra érythrocytaire de préférence à action prolongée)

7.3.3. LES MEDICAMENTS

La chloroquine (Nivaquine) ne peut être utilisée que dans un nombre limité de situations (pays en zone I). Employée ailleurs et seule, elle conférerait une protection illusoire responsable d'accidents sévères par élimination ou retard du diagnostic d'accès palustre.

La Mefloquine (Lariam) est à l'heure actuelle la seule spécialité commercialisée présentant une présomption de protection assortie d'une cinétique convenant à l'usage prophylactique. Toutefois elle présente des aspects préoccupants

- Elle est contre indiquée chez la femme enceinte, ce qui impose de vérifier la présence d'une contraception ou de la prescrire pendant toute la durée de la prophylaxie (En commençant 1 mois avant et en arrêtant 2 mois après)
- Elle est contre indiquée chez l'enfant de moins de 15 Kgs

- Son interférence avec les bêta bloquants et les inhibiteurs calciques rend son utilisation délicate chez les gens soumis à cette thérapeutique
- Sa toxicité propre, peut être responsable d'accidents neuropsychiques dont la fréquence et l'importance sont en cours d'évaluation. Sa prescription est déconseillée en cas d'antécédents comitiaux.
- Ses effets secondaires perturbent l'observance pour un pourcentage non négligeable de patients.

Elles ne peut être utilisée au long cours et doit être préservée au maximum de l'apparition possible de résistances vu sa position de médicament de recours en cure clinique. Son utilisation est donc limitée et exclusivement indiquée en usage prophylactique pour des séjours courts en zone de transmission importante (pays du groupe III).

Le Proguanil (Paludrine) est théoriquement le médicament idéal. Actif aux stades préérythrocytaires, il est le seul à réaliser une prophylaxie "causale" et non clinique. Pratiquement atoxique, il peut être administré sans limite d'âge ou de durée, sans contre indication (en dehors de l'insuffisance rénale). Il donne malheureusement pour le *P.falciparum* , des résistances en cure clinique, qui entravent partiellement son activité prophylactique

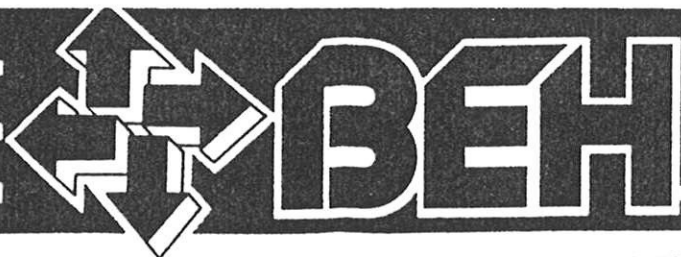
Dans les zones de résistance modérée et peu étendue, appartenant au groupe II, l'association Proguanil Nivaquine confère une protection bien supérieure à celle de la nivaquine utilisée seule. L'évolution possible des résistances en usage prophylactique doit être suivie de près.

La quinine garde des indications marginales (mauvaise adaptation au schéma prophylactique et toxicité non négligeable)

La Doxycycline est utilisée dans le sud est asiatique pour les séjours de plus de trois mois.

7.3.4. PRINCIPES D'ADMINISTRATION

Régulièrement il est éditer le bulletin épidémiologique qui regroupe l'ensemble des mesures et conseils prophylactiques concernant le paludisme et autres parasitoses.



LE POINT SUR...

ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE PROPHYLAXIE DU PALUDISME POUR LES VOYAGEURS

Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section prophylaxie des maladies, séance du 24 juin 1992

Les recommandations en matière de prophylaxie du paludisme pour les voyageurs sont élaborées à partir de données du Centre national de référence pour la chimiosensibilité du paludisme.

Les recommandations faites en 1991 par le C.S.H.P.F. semblent devoir être reconduites pour 1992 car correspondant à la situation de la chimiosensibilité du paludisme d'importation. Cependant il convient d'insister sur l'observance de cette prophylaxie, en effet plus de 90 % des cas de paludisme importés n'avaient pris aucune mesure préventive.

On s'efforcera de personnaliser les conseils de prophylaxie en tenant compte de la fréquence des résistances dans les zones considérées, des conditions matérielles du voyage, des antécédents pathologiques et/ou d'intolérance aux antipaludiques, d'une grossesse ou de son éventualité. *Il est dangereux de laisser partir sans prophylaxie un voyageur en zone de transmission.*

Actuellement sont disponibles en pharmacie des insecticides pour l'imprégnation des moustiquaires. Par ailleurs, pour une meilleure observance de la prophylaxie est à l'étude l'association de chloroquine et proguanil en 1 seul comprimé.

Pour être efficace la chimioprophylaxie doit être suivie régulièrement (quotidienne ou hebdomadaire) commencée le jour du départ et poursuivie 4 semaines après la sortie de la zone à risque. Pour la *méfloquine* il est préférable de commencer 10 jours avant le départ (J-10) afin d'apprécier la tolérance après la deuxième prise (J-3). La prise sera poursuivie 3 semaines après le retour.

LES VOYAGEURS EN ZONE INTERTROPICALE doivent :

- se renseigner sur le risque de paludisme dans les lieux où ils séjourneront;
- éviter un séjour touristique des femmes enceintes et jeunes enfants en zone de multirésistance et forte transmission de paludisme;
- se protéger la nuit contre les piqûres de moustiques;
- savoir que les symptômes initiaux sont souvent bénins mais que le paludisme peut être mortel si le traitement est différé et qu'un médecin doit être consulté sans retard en cas de fièvre;
- savoir qu'un échantillon de sang doit être examiné pour porter le diagnostic;
- savoir que le traitement de réserve ne s'impose qu'en absence d'assistance médicale et que les antipaludiques peuvent avoir des effets indésirables;
- avoir des indications précises pour prendre les antipaludiques prescrits à titre prophylactique ou de traitement de réserve;
- savoir que la chloroquine, le proguanil et la quinine peuvent être administrés sans danger à la femme enceinte et au jeune enfant.

JEUNES ENFANTS

1. Placer lits et berceaux la nuit dans des moustiquaires sans perforation.
2. Les nourrissons doivent recevoir une prophylaxie par la chloroquine et le proguanil.
3. La méfloquine 4 mg/kg/semaine est utilisable chez l'enfant à partir de 15 kg.
4. Garder les antipaludiques (chloroquine) hors d'atteinte des enfants.
5. Consulter immédiatement un médecin en cas de maladie avec ou sans fièvre.

SÉJOURS INFÉRIEURS À 3 MOIS

Zones sans chloroquinorésistance; pays du groupe I.

Chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) ou 300 mg/semaine (5 mg/kg).

Zones de chloroquinorésistance; pays du groupe II.

Chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) et proguanil : 200 mg/jour (3 mg/kg).

Zones de chloroquinorésistance; pays du groupe III.

Méfloquine : 250 mg/semaine (4 mg/kg). En cas d'intolérance : chloroquine et proguanil.

Consulter rapidement en cas de fièvre, nausées, vomissements ou fatigue.

SÉJOURS SUPÉRIEURS À 3 MOIS ET SÉJOURS RÉPÉTÉS

Zones sans chloroquinorésistance; pays du groupe I.

Chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) ou 300 mg/semaine (5 mg/kg).

Zone de chloroquinorésistance; pays des groupes II et III.

Chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) et proguanil : 200 mg/jour (3 mg/kg).

Nécessité d'emporter un traitement de réserve : sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) ou halofantrine (Halfan®) ou méfloquine (Lariam®) ou quinine.

FEMMES ENCEINTES ET FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

Femmes enceintes :

Pays du groupe I : chloroquine : 100 mg/jour (1,5 mg/kg) ou 300 mg/semaine (5 mg/kg).

Pays des groupes II et III : chloroquine, 100 mg/jour et proguanil : 200 mg/jour (3 mg/kg).

Traitement de réserve : quinine.

Femmes en âge de procréer :

Éviter toute grossesse 1 semaine (doxycycline) à 3 mois (méfloquine) après la chimioprophylaxie par ces médicaments.

En cas de grossesse, se renseigner sur les risques auprès des fabricants (adresses auprès des pharmacies).

CONSEILS
AUX
VOYAGEURS

8. CONSEILS AUX VOYAGEURS

L'O.M.S. et les experts insistent sur l'importance des mesures pour modifier l'environnement et limiter les risques de piqûres. Les mesures suivantes permettent de réduire le risque de piqûres de moustiques (29,39).

- Eviter , si possible, de sortir entre le coucher et le levée du soleil car les moustiques piquent d'ordinaire pendant cette période. Si vous sortez la nuit, porter des vêtements à manches longues et des pantalons longs. Les couleurs sombres attirent les moustiques.
- Enduire les parties exposées du corps, d'un insectifuge contenant soit du N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) soit du Phthalate de diméthyle. Les recommandations des fabricants doivent être suivies, en particulier lorsqu'il s'agit de jeunes enfants.
- Si l'on peut choisir son logement, se loger dans un bâtiment bien construit et entretenu dans le quartier le plus neuf de la ville
- Fermer portes et fenêtres la nuit si l'on ne peut pas les protéger au moyen d'un treillis. Si les moustiques peuvent pénétrer dans la chambre, placer une moustiquaire autour du lit en la fixant sous le matelas et s'assurer de son bon état. Pour une meilleure protection, il faut imprégner la moustiquaire de perméthrine ou de deltaméthrine.
- Pulvériser des insecticides, utiliser des diffuseurs d'insecticides (électriques ou à piles) qui sont pourvus de plaquettes imprégnées de pyréthriinoïdes, ou faire brûler dans la chambre la nuit des serpentins antimoustiques contenant des pyréthriinoïdes.

Vendus en pharmacie

• **K-Othrine^o moustiquaire**
concentré émulsionnable à 25 g/l de *deltaméthrine* pour imprégnation des moustiquaires
flacon de 15 ml (dose pour une moustiquaire)
prix public indicatif de l'ordre de 60 F
Roussel Uclaf division agro-vétérinaire (1)
extraits du mode d'emploi : utiliser des gants imperméables et éviter toute projection ; à diluer dans de l'eau (0,5 l pour moustiquaire simple, 1 l pour moustiquaire double) ; faire sécher la moustiquaire imbibée à l'ombre pendant 24 heures avant de l'utiliser ; répéter l'opération tous les ans ou après chaque lavage de la moustiquaire.

• **Moskitul^o**
moustiquaire imprégnée industriellement par de la *deltaméthrine* (25 mg/m²)
choix de 2 tissus (coton ou polyamide) et de 3 modèles (parallélogramme, triangulaire, baldaquin)
prix public indicatif TTC : de 280 F à 450 F selon les modèles
Société pour le Commerce et l'Industrie (2)
durée d'efficacité : un an en l'absence de lavage

• **Insect Ecran Tissus** (commercialisation : avril 1992)
spray à 2,5% de *perméthrine*
flacon de 125 ml
prix public en cours de fixation de l'ordre de 50 F.
Société Safe Travel (3)
mode d'emploi : destiné à être pulvérisé sur les moustiquaires ou les vêtements et présenté comme efficace pendant 2 mois après vaporisation.

1- Roussel Uclaf division agro-vétérinaire - 15 rue Olivier Métra - 75020 Paris - Tél (1) 47 97 05 39 - Fax (1) 47 97 37 60.
2- Société pour le Commerce et l'Industrie - 41 rue de Chaillot - 75116 Paris - Tél (1) 47 23 94 82 - Fax (1) 47 23 94 83
3- Safe Travel - 1 rue Monge - 75005 Paris - Tél (1) 46 33 33 28 - Fax (1) 46 33 33 29



Un serpentim antimoustique

Une plante anti-moustiques

La plante appelée pyrèthre (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) contient des substances actives (pyréthrines) toxiques pour les insectes. Ces substances peuvent être extraites des fleurs et des racines séchées au moyen d'un solvant et elles sont utilisées dans des vaporisateurs. Les fleurs séchées du pyrèthre en poudre (ou en concentré) sont utilisées pour fabriquer des sticks ou des serpentins antimoustiques. Cependant, étant donné que l'on ne peut pas toujours l'obtenir et que plusieurs pyréthroïdes synthétiques nouveaux et plus efficaces existent désormais, le recours au pyrèthre a récemment diminué.

b- Insectifuges. La citronnelle ne procure qu'une protection de courte durée contre les moustiques. La durée de l'efficacité des insectifuges au diéthyl-m-toluamide (ou DEET) semble être de l'ordre de 5 heures. Les produits considérés comme les plus efficaces sont à des concentrations en DEET de l'ordre de 35 à 50% (doses efficaces recommandées par exemple par les US Armed Forces). On en trouve actuellement en France dans des magasins de sport ou de voyages (par exemple, la solution Jungle Formula^o à 50% de DEET). Trois spécialités à base d'insectifuges au DEET sont vendues actuellement dans les pharmacies françaises : Insectane^o lotion, émulsion et lait des laboratoires Gilbert, Mousti-Fluid^o lotion et crème des laboratoires Monot et Pick Ou^o lotion, crème et lait des laboratoires Métadis d'Anglas ; la plus concentrée en DEET ne l'est cependant qu'à 25%. Un spray dosé à 40% en DEET va être commercialisé en avril 1992 et il pourra être disponible en officine : Insect Ecran^o Peau, spray de 125 ml distribué par la société Safe Travel (42 rue Monge - 75005 Paris - Tél (1) 46 33 33 28). Le diéthyl-m-toluamide n'est pas une molécule anodine : 33 cas d'irritation sont connus. 2 patients sont

décédés ; 10% de la dose appliquée sur une peau saine est absorbée et se retrouve dans les urines. Des dermatoses urticariennes ou bulleuses ont été décrites ainsi que des réactions anaphylactiques. Chez l'enfant, des manifestations convulsives peuvent se produire. L'armée américaine a cherché à évaluer l'intérêt des insectifuges. Elle a, par exemple, comparé en Alaska des volontaires sans protection particulière à d'autres, appliquant des insectifuges sur les vêtements et les parties découvertes toutes les 8 heures dans des zones fortement exposées aux piqûres. Alors que les témoins étaient piqués en moyenne 1188 fois toutes les heures (!), ceux qui appliquaient un insectifuge n'avaient "que" 78 piqûres à l'heure (!). ("Insect repellents" The Medical Letter 1989 ; 31 (792) : 45-47).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. • **ARMENGAUD:** Paludisme du voyageur
.La lettre de l'infectiologie. Tome VI 1991 n°7

2. • **BIRON.E, DENAMUR.JL, SCHMIT:** Congrès international des maladies infectieuses.
La lettre de l'infectiologie. Tome III, n° 17, 1988

3. • **BOUREE, HENNEQUIN.C:** Epidémiologie du paludisme
La press. med. 1990. n° 19

4. • **BOUTEILLE.B, DARDE.P, WEINBREK.P, VOULTOURY.R, GOBEAUX.M, PESTRE-ALEXANDRE M.**
Accès pernicieux à *P. falciparum* après piqûre accidentelle.
Bulletin de la société française de parasitologie 1990, Tome 8, n° 1

5. • **BRICAIRE F, WOLFF M, CHARMOT G .** Paludisme.
Encycl. Méd. Chir (Paris) 25064 A10, 11-1990, 12p

6. • **CHARMOT G, COULAUD JP .** Les formes atypiques du paludisme à *P. falciparum* chimiorésistant observées en France. Méd et Mal Infec , 1988, 2, 52-56

7. • **CLAIR B, WOLFF M., BEDOS J.P., REGNIER B., LEBRAS J. VACHON F.**
Accès pernicieux palustre de l'adulte. Expérience actuelle de la clinique des maladies infectieuses de l'hôpital Claude Bernard. Med. Trop., 1990, 50, 69-73

8. • **CLAIR.B, BEDOS.JP, REGNIER.B, WOLFF.M, LEBRAS.J, VACHON.F:**
Accès pernicieux palustre. Méd. Trop, 1990, vol 50, n° 1, p69-73

9. • **COULAUD J.P, VACHON F, GIBERT C, VERNANT D.**
L'accès pernicieux palustre .Rev Prat, 1977, 37, 2375-2380

10. • **DANIS M, JEANNEL D, BRÜCKER G.** Epidémiologie du Paludisme en France
Rev. Prat .Paris, 38, 18

11. •DANIS M, MOUCHET J. Paludisme.

Ellipses/Aupelf, 1991, 240p

12. •DANIS.B DUFLO: Actualite de la chimiothérapie

Rev. Prat; 1988; 38, 18

13. •DANIS M. Paludisme : aspects cliniques

Impact Le Praticien 1988; 207: 17-20

14. •DUBOIS PH, PEREIRA DA SILVA L. Vaccination contre le paludisme.

Rev Prat 1988; 38; 18

15. •EYCKMANS L . Chimiorésistance de *P.falciparum*. Conséquences et perspectives d'avenir. Presse Méd, 1990, 19; 9-10

16. •GASTINNE.D, VILLATE.J, VENOT: Hypokaliémie par transfert au cours d'une intoxication aiguë à la chloroquine. La Press. Med, 1987, 16, n° 15

17. •GALLAIS: Fièvre au retour d'un pays tropicale.

Rev. Prat. 1991, 41, 24

18. •GENTILINI M-DANIS M -MOUCHET J: Current strategies for the prevention of Malaria. Bull-Acad-Nati-Med, 1990, 174(0), p147-58

19. •CHRISTOFOROV B, CHICHE B, DUFLO B. Infarctus splénique au cours d'une primo invasion à *P.falciparum*. Ann. Méd. interne, Janvier 1976, 127, n° 1, 47-49

20. •GOERG MB, WOLF B, SCHWERK MB. Splenic infarction

Radiology 1990, 174; 803-807

21. •GIBERT C, LEMERCIER Y, ADAM C. Aspects immunopathologiques du paludisme grave aigu. Méd. Mal. Infect, 1981, 11; 378-381

22. • **HIRTZ O.** Infarctus splénique au cours d'un accès palustre perniciosus. Service de réanimation, 1992, hôpital de tulle
23. • **HOVETTE P. TOUZE JE. LAROCHE R.** Pulmonary manifestations of Malaria Bull. Soc. Pathol. Exot-Filiales, 1990, 83(4), p479-86
24. • **JACQUEMAIN JL.** La prophylaxie du paludisme
La Rev. Praticien Méd. Gén., tome 6, 1992, n°184
25. • **KWIATKOWSKI D., HILL A.V.S., SAMBOU I et al.**
TNF concentration in fatal cerebral, non fatal cerebral, and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Lancet, 1990, ii, 1201-1204
26. • **KWIATKOWSKI D.** Tumor necrosis factor, fever and fatality in falciparum malaria. Immunology Letters, 1990 vol 25, n°1-3, p213-216
27. • **LAGARDERE B.** Le paludisme de l'enfant en 1990.
Rev. Prat., 1990, 40, 2591-2594
28. • **LAGARDERE B.** Paludisme et immunodépression.
Med. Mal. Inf., 1990, 20, 484-486
29. • **LE BRAS J.** Actualisation des recommandations en matière de prophylaxie du paludisme pour les voyageurs. Bull Epidémiol Hebd 1990, 51, :219-213
30. • **LE BRAS J - RINGWALD P** : Plasmodium falciparum chemoresistance
The situation in Africa in 1989. Med-Trop, 1990, mars, 50(1), p11-6
31. • **LE BRAS. NICOULET. SIMON. DOURY:** Le paludisme chimiorésistant en France
Rev. Prat; 1988; 38, 18
32. • **LE BRAS J, CHARMOT G, DANIS M.** Actualisation des recommandations en matière de prophylaxie du paludisme pour les voyageurs
Bull. Epidémiol. Hebd, 1989, 26, 105-107

33. • LE POPI 1991

34. • MAISONNEUVE.F. JOLY.M JOHN.JF ROSSIGNOL: Efficacité de l'halofandrine dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*. La Press.Méd.1988,17,n°3

35. • MEVEL A,BACCINO F,MASURE O. Paludisme à *P.falciparum* résistant aux amino-4-quinoléines contracté au Congo. Accès de primo invasion cliniquement et biologiquement atypique. Bull Soc Path Ex 1986;79:616-9

36. • MURON,F.BIRON,A.BOIBIEUX,NGUYEN HUU CHI,: Traitement idéal de l'accès palustre. Ann.Med.interne ,1991,142,n°4

37. • NIVET P, CAPBERN M. Un cas de paludisme transfusionnel à *P.falciparum* La Presse Médicale, 12/10/91, 20, n°32

38. • OMS . Situation du paludisme dans le monde. Rel épidémio Hebd 1989,64

39. • OMS . Voyages internationaux et santé

40. • PENE P., FAUGERE B. Epidémiologie des résistances de *P.falciparum* aux amino-4-quinoléines en Afrique intertropicale. Med. Hyg., 1989, 47, 634-41.

41. • PHAM-HUNG.TRUFFERT.DELVALLEE.MICHEL: Infarctus général au cours d'un accès pernicieux; Ann.Franç.Anest.Réa.1990,vol 9,n °2,p185-187

42. • PIQUET.VASSALLI.LAMBERT: Tumor necrosis factor and other cytokines in cerebral malaria. Immunological reviews,1989,n°112,p49-70

43. • RELEVÉ EPIDEMIO. HEBD DE L'O.M.S,1991;22,157-163 ET 23;167-170

44. • ROBLIN.LE BRAS.COULANGES: Hypoglycémie sévère au cours d'accès pernicieux à *Plasmodium falciparum* traité par la quinine. Méd.Trop,1990,vol 50,n°1,p69-73

45. • ROUE R., TALARMIN F, BUISSON Y et coll.

Aspects actuels du paludisme d'importation à *P. falciparum* chimiorésistant.

Bull. Soc. Pathol. ex., 1987, 80, 497-504

46. • ROUE R, DEBORD T. L'accès pernicieux palustre

La Rev Prat 1988;18

47. • ROUSE. C FACER: Spontaneous splenic rupture due to plasmodium ovale malaria.

The Lancet, vol 338, Oct 5, 1991

48. • SAISSY J.M., DIATTA B., RAUX O., GOHARD R., KEMPF F.

Hypophosphorémie au cours du neuropaludisme

Presse Méd., 1990, 19, 1053

49. • SAISSY, J. KEMPF, J. DEMAZIERE, M. GAYE, M. SECK, B. DIATTA

Neuropaludisme chez le sujet non immun. La press. med. 1991. n° 18

50. • SAISSY JM, VITRIS M, CELLARD PEYLE F.

Le paludisme grave. Jeur 1992 ; 5 ; 16-24

51. • SANSONETTI PJ, SPINOSI L, DUPONT B, LAPRESLE C, CHARMOT G.

Accès palustres à *P. falciparum* à parasitémie faible ou nulle au retour de région d'endémie de résistance aux amino 4 quinoleines. Press Méd. 1986;15;1264-1266

52. • SINGH BJ , KUMAR A . Splenic infarctions in mixed infection with kala azar and *falciparum* malaria. J-Assoc-Physicians-India 1991 Mars , vol 39 (3), p293, ISSN 0004-5772**53. • SOULIER JP, DUBARRY M, PROU O, MULLER J.Y, CHARMOT G.**

Mise en évidence des antigènes particuliers ou solubles de *P. falciparum* à l'aide Ac monoclonaux dans 14 cas de paludismes chimiorésistants à faible densité parasitaire. Sem. Hop. Paris 1985;61;3203-3207

54. • TOUZE J, BAUDON D, MARTET G.

Difficultés diagnostiques et aspects cliniques actuels du paludisme à *P. falciparum* au retour d'une zone de chimiorésistance. La Presse Médicale 1988 ;17; 31

55. • VACHON F., WOLFF M., CLAIR B., REGNIER B., COULAUD J.P., LEBRAS J.

Paludisme perniciosus et exanguinotransfusion. Une analyse critique s'impose.

Réanim. Soins intens., Med. Urg., 1990, 6, 155-160

56. • VACHON F. Accès perniciosus palustre. Actualité et particularités nouvelles.

Rev. Prat., 1989, 39, 638-688

57. • VACHON F. Paludisme perniciosus de l'adulte. Réan.

Soins Intens. Méd. Urg., 1989, 5, 387-393

58. • WERY: Diagnostic biologique. Actualité et avenir

Rev. Prat; 1988; 38, 18

59. • WENSTONE: SDRA de l'adulte après overdose de quinine.

The Lancet, Nov 1989

TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION.....	6
2.	HISTORIQUE.....	8
3.	TRANSMISSION.....	11
3.1.	ANOPHELIENNE.....	11
3.2.	TRANSMISSION PAR VOIE TRANSPLACENTAIRE.....	12
3.3.	TRANSMISSION PAR TRANSFUSION SANGUINE.....	12
3.4.	TRANSMISSION PAR AIGUILLE(drogue, laboratoire).....	12
4.	EPIDEMIOLOGIE.....	14
4.1.	CYCLE DU P.FALCIPARUM.....	14
4.1.1.	Cycle chez l'homme.....	15
4.1.1.1.	Schizogonie tissulaire (cycle exo érythrocytaire asexué).....	15
4.1.1.2.	Schizogonie érythrocytaire (cycle érythrocytaire asexué).....	15
4.1.1.3.	Cycle érythrocytaire sexué.....	15
4.1.2.	Cycle chez l'anophèle.....	15
4.2.	SPECIFICITE DE CHAQUE ESPECE.....	16
4.2.1.	P.falciparum (11).....	16
4.2.2.	P.vivax.....	16
4.2.3.	P.ovale.....	16
4.2.4.	P.malariae.....	17
4.3.	REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	18

5. PHYSIOPATHOLOGIE DU NEURO-PALUDISME.....	20
5.1.MECANISMES.....	20
5.1.1. mécanisme physique.....	20
5.1.2.mécanisme immunologique.....	21
5.2.FACTEURS AGGRAVANTS.....	23
6. CLINIQUE.....	26
6.1. PRESENTATION.....	26
6.2. L'ACCES DE PRIMO INVASION.....	27
6.2.1.Formes particulières.....	27
6.3. ACCES PALUSTRE SIMPLE A FIEVRE PERIODIQUE.....	28
6.3.1.Formes atypiques lors de l'accès palustre.....	28
6.3.1.1.La prolongation artificielle de la durée d'incubation.....	29
6.3.1.1.1.Cas clinique N°1 (4).....	29
6.3.1.1.2.Discussion.....	32
6.3.1.2.Les formes cliniques atypiques.....	33
6.3.1.2.1. Les formes atténuées du paludisme d'invasion.....	33
6.3.1.2.2 Les formes prolongées avec splénomégalie et anémie.....	33
6.3.1.2.3 Le portage asymptomatique d'hématozoaires.....	34
6.3.1.2.4.Discussion.....	35

6.4.LE PALUDISME GRAVE.....	36
6.4.1.Definition.....	36
6.4.2 Conditions favorisant la survenue d'un paludisme grave	36
6.4.3.L'accès palustre pernicieux.....	39
6.4.3.1.Infarctus splénique au cours de l'accès pernicieux palustre	39
6.4.3.2.Discussion.....	48
7. TRAITEMENT.....	52
7.1.MEDICAMENTS ANTIPALUDEENS.....	52
7.1.1.La quinine et ses dérivés.....	52
7.1.2 Amino 4 quinoléines.....	55
7.1.3 Quinoléines méthanol.....	59
7.1.3.1.Mefloquine.....	59
7.1.3.2 Halofantrine	61
7.1.4 Antifoliques et antifoliques.....	61
7.1.4.1.Antifoliques.....	61
7.1.4.1.1.Proguanil.....	61
7.1.4.1.2.Pyriméthamine	62
7.1.4.2.Antifoliques, sulfamides et sulfones.....	63
7.1.5.Associations.....	64
7.1.6.Quinghaosu et ses dérivés.....	65
7.1.7.Antibiotiques.....	66
7.1.8.Amino 8 quinoléines.....	66
7.1.9.Une nouvelle voie d'action thérapeutique.....	67
7.2.SCHEMAS CURATIFS.....	68

7.3. PROPHYLAXIE.....	77
7.3.1. Les moyens.....	78
7.3.2 La Chimio prophylaxie.....	78
7.3.3. Les Medicaments.....	78
7.3.4. Principes d'administration.....	79
8. CONSEILS AUX VOYAGEURS.....	82

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes. Reconnaisant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les introduirais et les soignerais sans salaire ni engagement. Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puisse je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 75

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

COURTADE (Jean Philippe). — Accès palustre grave à propos de deux cas. — 94 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1992).

RESUME :

L'infection d'un sujet non immun par une souche de *P. falciparum* chloroquino résistante sous prophylaxie à la chloroquine peut se traduire par diverses atypies :

- Prolongation de la phase d'incubation.
- Atténuation de la fièvre de primo invasion.
- Splénomégalie sans fièvre avec anémie souvent importante.
- Parasitémie de faible densité et parfois méconnue.
- Présence d'infarctus spléniques qui méritent d'être connus en raison des problèmes diagnostiques et thérapeutiques originaux qu'ils soulèvent.

Ces phénomènes compliquent les schémas thérapeutiques, préventifs et curatifs. Ce paludisme « infection » est susceptible de disparaître spontanément ou d'évoluer vers un paludisme « maladie » polymorphe dans son expression clinique et de diagnostic biologique difficile avec les méthodes parasitologiques classiques.

MOTS CLES :

- Atypie.
 - Infarctus splénique.
 - Paludisme.
-

JURY : Président : Madame le Professeur PESTRE-ALEXANDRE.
Juges : Monsieur le Professeur CUBERTAFOND.
Monsieur le Professeur PIVA.
Monsieur le Professeur WEINBRECK.
Membre Invité : Madame le Docteur HIRTZ.
