

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N° 3325

**PALUDISME A *PLASMODIUM FALCIPARUM* ET GROSSESSE
EN ZONE D'ENDEMIIE (AFRIQUE SUB-SAHARIENNE)**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 2012

par

Nina RAHANTANIRINA

née le 16/03/1983 à Ambariomihambana (Madagascar)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Gilles DREYFUSS, PU	Président
Mme le Professeur Marie-Laure DARDE, PU-PH.....	Juge
M. le Docteur Bertrand COURTIoux, MCU.....	Juge
Mme Sabine LEBOURG, Docteur en pharmacie.....	Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles DREYFUSS,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,
Pour votre disponibilité et vos conseils qui m'ont été d'une aide précieuse pour réaliser ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de toute mon estime.

A Madame le Professeur Marie-Laure DARDE,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury et d'évaluer ce mémoire,
Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Bertrand COURTIoux,

Pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury et d'accepter d'évaluer cette thèse,
Recevez mes remerciements les plus sincères.

A Madame Sabine LEBOURG,

Je vous remercie de faire partie de ce jury et merci pour vos précieux conseils, votre gentillesse et votre générosité,
Soyez assurée de mon profond respect et de mon amitié sincère.

A toute ma famille,

Je tiens à vous remercier pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces études.

A ma grand-mère Charline,

Un grand merci et une pensée particulière pour une femme formidable qui m'a élevée et m'a tant apporté dans la vie, je t'en serai toujours reconnaissante.

A toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue durant toutes ces années.

UNIVERSITE DE LIMOGES - FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : EPIDEMIOLOGIE

1. LE PALUDISME DANS LE MONDE
2. LES VECTEURS
3. LES PARASITES : *PLASMODIUM*
4. CLINIQUE
5. DIAGNOSTIC

DEUXIEME PARTIE : PALUDISME AU COURS D'UNE GROSSESSE

1. PHYSIOPATHOLOGIE
2. CONSEQUENCES DU PALUDISME SUR LA GROSSESSE
3. CONSEQUENCES SUR LE FŒTUS
4. PALUDISME CONGENITAL

TROISIEME PARTIE : THERAPEUTIQUE ET PROPHYLAXIE

1. PROPHYLAXIE GENERALE
2. PROPHYLAXIE AU COURS D'UNE GROSSESSE
3. TRAITEMENT DU PALUDISME MATERNEL
4. TRAITEMENT DU PALUDISME CONGENITAL
5. VACCINATION
6. DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une maladie parasitaire largement répandue dans le monde, il sévit surtout dans les régions tropicales et subtropicales. Il constitue un véritable fléau en Afrique principalement au sud du Sahara qui concentre 90 % du paludisme mondial. D'après les estimations actuelles, 2 milliards de personnes y sont exposées ; chaque année, il y a au moins 300 à 400 millions d'infections palustres, plus d'un million de décès dont 90 % ont lieu en Afrique subsaharienne, notamment chez les populations les plus vulnérables qui sont les enfants (un enfant meurt toutes les 30 secondes du paludisme en Afrique), les femmes enceintes. Ces chiffres montrent que le paludisme est un problème de santé publique qui freine aussi le développement et la croissance sociale et économique des pays africains.

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* dont l'espèce *falciparum* est responsable des cas mortels. Il est transmis par des moustiques du genre *Anopheles*.

Après quelques généralités sur l'épidémiologie du paludisme avec une description des vecteurs *Anopheles*, du parasite *Plasmodium*, des symptômes cliniques et des moyens de le diagnostiquer, on décrira en détail les répercussions du paludisme à *Plasmodium falciparum* sur une grossesse, autant sur la santé de la mère que sur celle de l'enfant. Ensuite, on s'intéressera aux moyens de le prévenir et de le traiter notamment chez la femme enceinte ; on fera le point sur les recherches actuelles au niveau de la vaccination. Enfin, une discussion sera ouverte sur les mesures mises en place en zones d'endémie, les conséquences sociales et financières de la maladie, notamment à Madagascar.

PREMIERE PARTIE :

EPIDEMIOLOGIE

1. LE PALUDISME DANS LE MONDE

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; GACHOT *et al.* 2004 ; MOUCHET *et al.* 2004 ; BOUREE 2006 ; OMS 2008 ; E.PILLY 2010 ; TANGA *et al.* 2010.

1.1 Répartition

Classiquement, on divise le globe en six régions : paléarctique, orientale, australasienne, afro-tropicale, néarctique et néo tropicale (les deux dernières pouvant être rassemblées en région américaine). Du point de vue climatique (le climat étant des facteurs essentiels influençant la transmission du paludisme), on compte les régions : polaire, tempérée, subtropicale, tropicale. Schématiquement, aujourd'hui dans le monde, on distingue les zones non impaludées sans Anophèles (continent antarctique, Groenland, Islande,...), les zones non impaludées avec Anophèles qui sont regroupées sous le nom d'Anophélisme sans paludisme (Europe, Amérique du Nord) (PAGES *et al.* 2007), et les zones d'endémie palustre correspondant à la région intertropicale (figure 1).

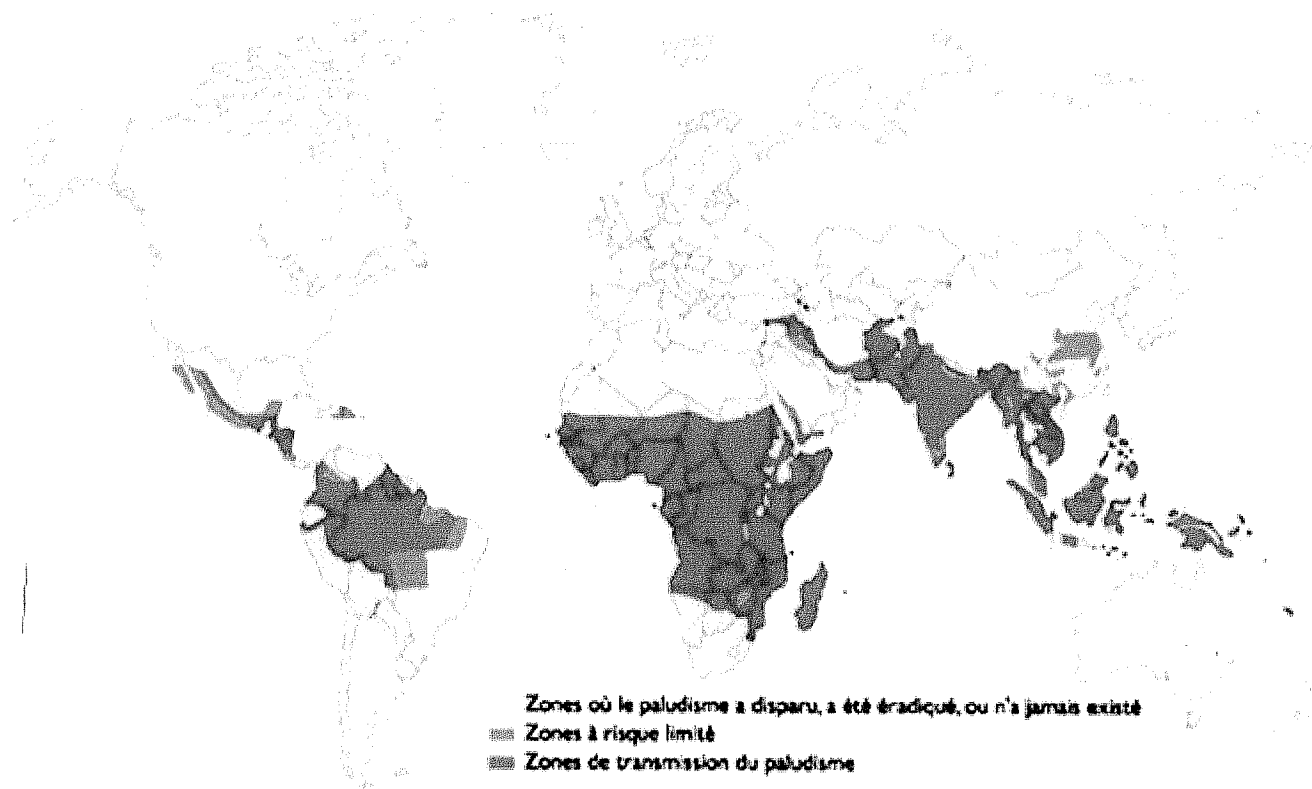


Figure 1 : Répartition du paludisme dans le monde (d'après OMS 2000)

Cette carte simplifie la situation du paludisme au niveau mondial, mais l'épidémiologie de cette maladie est beaucoup plus complexe et elle dépend de plusieurs facteurs. Quelques définitions sont à connaître pour comprendre tous les aspects du paludisme.

Différents indices permettent d'étudier l'épidémiologie du paludisme. L'indice plasmodique est le pourcentage de sujets porteurs de *Plasmodium* dans le sang, mesuré chez les enfants de moins de 10 ans, il permet d'établir le taux d'endémicité de la région. L'indice splénique est le pourcentage de sujets atteints de splénomégalie selon sa taille (de 0 à 5) dans une population donnée. L'indice d'anthropophilie correspond au taux d'anophèles femelles contenant du sang humain. L'indice sporozoïtique correspond au pourcentage d'anophèles femelles étudiées contenant des sporozoïtes dans les glandes salivaires (BOUREE 2006).

On a essayé de classer le paludisme selon des indices clinique (splénique) ou parasitologique (plasmodique), mais il faut aussi tenir compte des autres facteurs. L'aspect du paludisme varie en fonction des conditions épidémiologiques locales telles que le climat, les vecteurs, la présence humaine, l'apparition d'une prémunition qui correspond à l'acquisition progressive d'une immunité relative aux parasites.

La transmission du paludisme est illustrée par la stabilité du paludisme, l'indice sporozoïtique des vecteurs et le taux d'inoculation entomologique. La stabilité du paludisme est une donnée épidémiologique importante. Elle est fondée sur deux paramètres, la longévité des vecteurs et leur anthropophilie. Elle est caractérisée par un indice qui est fonction du nombre de personnes piquées par un anophèle en un jour (taux inoculation entomologique TIE) et la probabilité de survie quotidienne de celui-ci. S'il est supérieur ou égale à 2,5, on parle de paludisme stable et s'il est inférieur ou égale à 0,5, il s'agit de paludisme instable.

Il existe différents niveaux d'endémie : holoendémie, hyperendémie, mésoendémie, hypoendémie, épidémie. Les niveaux d'endémicité sont déterminés par l'indice splénique chez les enfants de 2 à 9 ans. Ils rendent compte de l'intensité de la transmission mais ils ne traduisent pas la véritable situation palustre dans une région donnée. Il y a l'holoendémicité qui correspond à 75 % de splénomégalie dans la tranche d'âge définie et elle est absente chez l'adulte. L'hyperendémicité comprend 50 à 75 % de splénomégalie. La mésoendémicité comprend 25 à 50 % de splénomégalie. Enfin, l'hypoendémicité correspond à moins de 25 % de splénomégalie, la transmission importante est limitée à une partie de l'année.

Ces différentes données peuvent être liées. Dans les régions de paludisme stable, avec un niveau holoendémique ou hyperendémique, le taux d'accès de paludisme est de 0,45 à 0,65 par personne et par an. Dans les régions de paludisme instable à allure mésoendémique ou hypoendémique, le taux d'accès est de 0,25 par personne et par an, et il y existe un risque épidémique (MOUCHET *et al.* 2004).

La variation de la transmission d'une région à l'autre va permettre de définir des zones épidémiologiques dans lesquelles la prémunition chez l'adulte et la stabilité du paludisme sont différentes (tableau 1).

Zones	Transmission	Prémunition chez l'adulte	Type de paludisme
Holoendémique	intense toute l'année	solide	stable
Hyperendémique	intense avec une variation saisonnière	significative	
Mésoendémique	variable	peu significative	instable
Hypoendémique	faible	nulle	

Tableau 1 : Zones épidémiologiques (d'après BOUREE 2008)

La transmission du paludisme varie au cours du temps selon les saisons et selon les années en fonction des changements climatiques. La répartition actuelle des zones d'endémie sont : les zones intertropicales chaudes et humides où le paludisme sévit sur un mode endémique et les zones subtropicales ou tempérées chaudes où le paludisme est saisonnier.

Pour plus de précision, on peut dire qu'il existe trois types de situations : les aires continues de haute endémicité, les foyers qui sont dus à des situations particulières (climatiques, humaines) et les zones de faible endémicité qui se concentrent autour des foyers (figure 2). Les zones de haute endémicité concernent la région afrotropicale et australasienne.

La région afrotropicale comprend l'Afrique, Madagascar, les Comores, le sud-ouest de la péninsule arabique ; le paludisme surtout dû à *P. falciparum* sévit partout ; il est stable et hyperendémique ; mais en montagnes et dans les zones arides, il est mésoendémique ou hypoendémique avec parfois des situations épidémiques.

La région australasienne concerne l'Asie du sud-est (l'Indonésie, la Papouasie Nouvelle-Guinée,...); on y retrouve *P. falciparum* ou *P. vivax*.

Les foyers sont des concentrations de cas de paludisme dans une région alors qu'il est absent des régions voisines, par exemple le paludisme forestier en Asie du sud-est ou le paludisme amazonien (figure 2). Les épidémies ont lieu essentiellement dans les zones de paludisme instable où les habitants n'ont pas d'immunité et où de faibles modifications entraînent une augmentation de la transmission. Il ne faut pas confondre les épidémies des poussées saisonnières qui suivent les pluies ou le retrait des cours d'eau ayant lieu tous les ans à la même saison. Il se peut que des épidémies s'additionnent à des poussées annuelles.

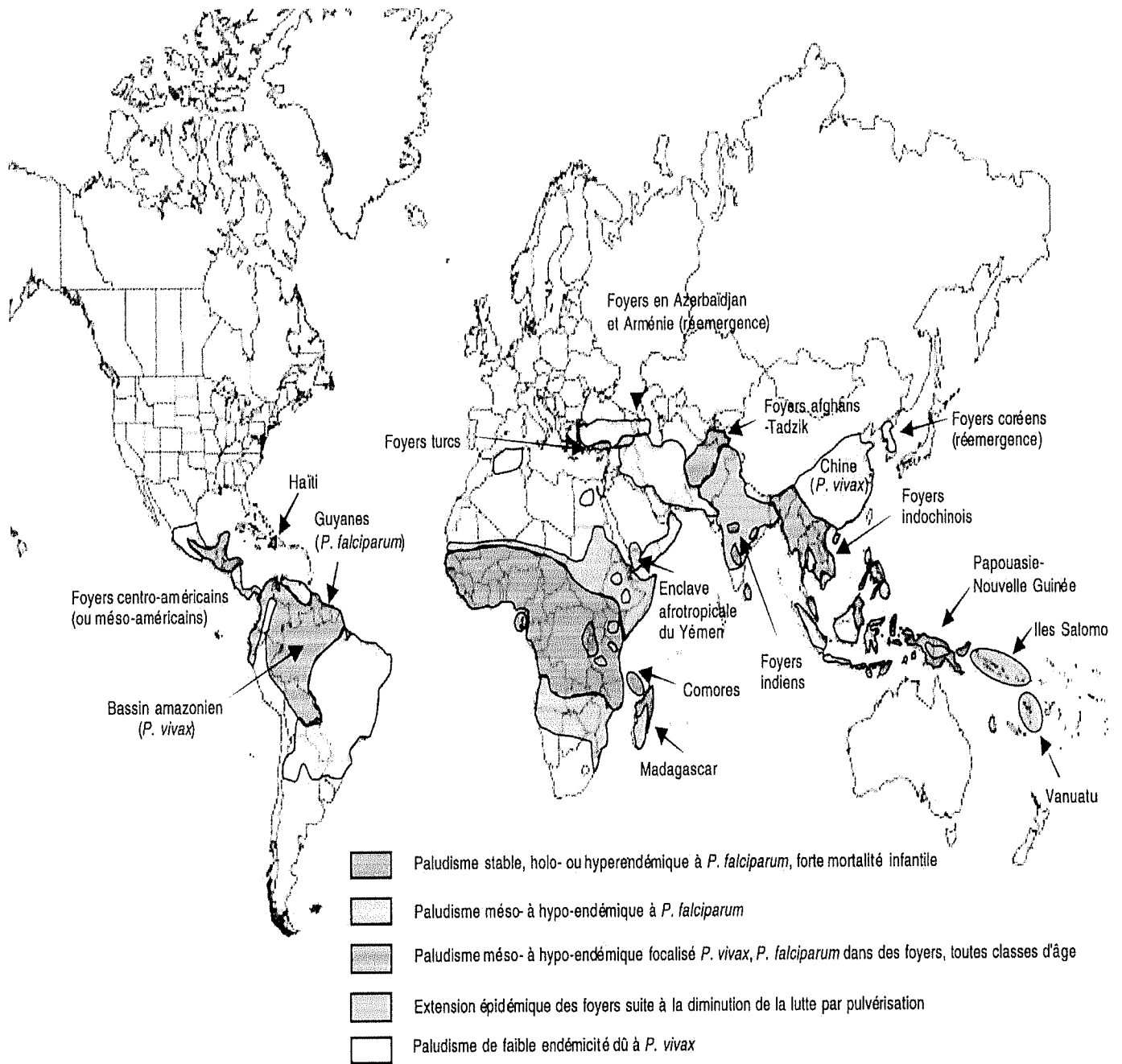


Figure 2 : Répartition épidémiologique mondiale du paludisme (MOUCHET *et al.* 2004)

Cependant, le paludisme n'est pas une maladie statique. Les conditions climatiques et géographiques, l'action de l'homme sur l'environnement conditionnent le contact entre l'homme et le vecteur. Cela permet de définir des faciès épidémiologiques. On classera ainsi les zones d'endémie en Afrique (cette méthode est aussi applicable en Asie du sud-est).

1.2 Faciès et typologie en Afrique sub-saharienne

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; MOUCHET *et al.* 2004 ; GACHOT *et al.* 2004 ; OMS 2008.

Qu'il soit stable ou instable, le paludisme est présent dans toute la zone du sud du Sahara, l'Afrique est donc une région à part. Cela vient du fait que les vecteurs y sont très efficaces. Dans cette région, *P. falciparum* qui est prédominant coexiste avec *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* qui sont plus sporadiques. Par contre, la transmission est faible et intermittente en Afrique du nord.

Auparavant, en Afrique, il y avait la classification de WILSON (1949) qui définit quatre groupes principaux en tenant compte de la régularité de la transmission, de ses manifestations cliniques et des phénomènes de prémunition. Il existe le type endémique à transmission permanente, le type épidémique à transmission sporadique, et deux autres types en fonction de la période de transmission qui durait plus ou moins six mois. Premièrement, la zone couvrant une grande partie de l'Afrique tropicale (des côtes d'Afrique occidentale, l'intérieur des terres des zones équatoriales, du Congo jusqu'au Kenya) : la transmission s'effectue toute l'année avec des variations saisonnières, il y a une forte morbidité et mortalité chez les enfants, la population acquiert la prémunition par la suite, le paludisme y est endémique. Deuxièmement, la région couvrant les zones septentrionales du Nigeria, Benin, Ghana, Côte d'Ivoire : la transmission est régulière et saisonnière longue avec des interruptions d'environ six mois liées au rythme des pluies; il n'y a pas d'épidémies mais des accès graves sont possibles pendant la saison de transmission. Troisièmement, on a les zones avec une transmission courte sur un à trois mois mais régulière chaque année, elles concernent les hautes terres malgaches, le Zimbabwe (à plus de 1200 m d'altitude), l'Ethiopie : il y a une faible acquisition de la prémunition ; après des saisons très sèches, les épidémies sont possibles lors des pluies car cela entraîne une augmentation de la population d'anophèles et donc de la transmission.

Enfin, les zones contigues aux précédentes en altitude par exemple où le paludisme sévit lorsque les conditions sont particulièrement favorables, ce qui se traduit par des épidémies entraînant une forte mortalité car la population n'a pas développé de prémunition. Donc, WILSON tient compte de la régularité de la transmission, ainsi que de ses variations avec ses conséquences sur l'immunité et la clinique.

CARNEVALE (1984) va intégrer les différents facteurs notamment environnementaux qui interviennent dans les relations entre l'hôte, le vecteur et le parasite. Cela permet une stratification épidémiologique démontrant la diversité du paludisme sur le continent africain. La répartition du paludisme est donc locorégionale en fonction des facteurs biogéographiques qui déterminent l'intensité de la transmission en considérant la pluviométrie, l'altitude, l'humidité, les régions côtières, les forêts, les zones désertiques étant donné que chaque localité possède son microclimat. L'ensemble des facteurs définit en un lieu donné un faciès épidémiologique. Un faciès est un ensemble de lieux et de régions où le paludisme présente les mêmes conditions de transmission, de développement de l'immunité, les mêmes incidences cliniques. Un même faciès ou ses apparentés occupant une zone géographique particulière peuvent être groupés en strates épidémiologiques.

Généralement, ces strates recouvrent les grandes régions naturelles d'Afrique puisque ce sont le climat, la végétation et la faune anophélienne qui modulent la transmission de la maladie. On tient compte des faciès primaires et des facteurs de variation.

Il a été défini six faciès primaires en Afrique subsaharienne : équatorial, tropical, sahélien, désertique, montagnard et austral (figure 4). Ces faciès découpent le continent en six strates épidémiologiques majeures. Les strates équatoriales et tropicales se situent en zone de paludisme stable. La strate sahélienne se situe en zone de paludisme moyen ou intermédiaire. Les strates désertique, montagnarde et australe se trouvent en zone de paludisme instable. A ces faciès principaux, on ajoute des faciès dits locaux représentés par des formations particulières tels les reliefs, les cours d'eau, l'irrigation, l'urbanisation, la déforestation car chaque modification de l'environnement module la transmission de la maladie. La carte suivante situe les zones de stabilité du paludisme en Afrique (figure 3).

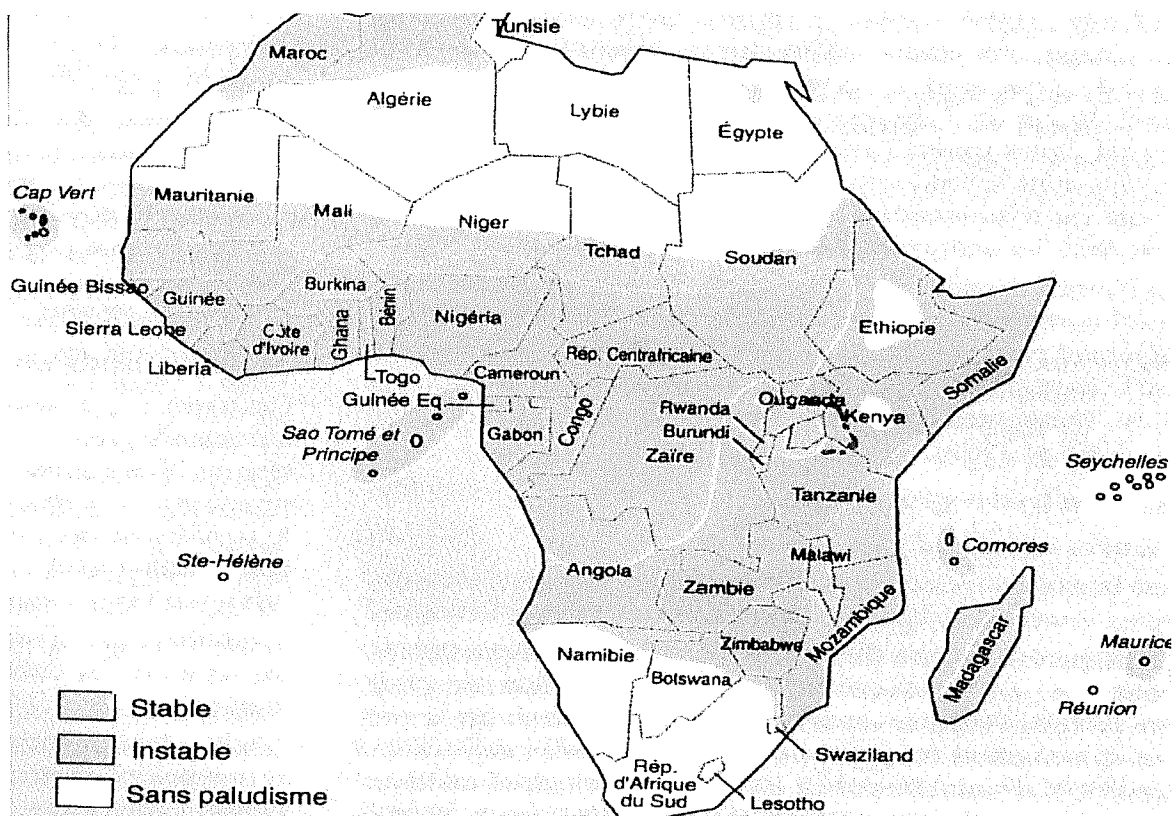


Figure 3 : Stabilité du paludisme en Afrique (d'après MOUCHET *et al.* 2004)

Le faciès équatorial recouvre les zones forestières, les savanes humides post-forestières d'Afrique centrale et occidentale. Le climat est tétraorique avec deux saisons sèches et deux saisons de pluies (MOUCHET *et al.* 2004). Cette caractéristique permet une transmission permanente du paludisme qui diminue pendant les courtes saisons sèches. Les vecteurs, principalement *Anopheles gambiae s.s* mais aussi *A. moucheti*, *A. nili*, *A. funestus*, ont un indice sporozoïtique (Is) de 2 à 5 %. Donc, la densité parasitaire est assez élevée. Le taux d'inoculation entomologique ou le nombre de piqûres infectantes par personne par an (pi/h/an) varie de 100 à 1000. La prémunition se développe précocément. La morbidité concerne surtout les enfants de moins de cinq ans, généralement entre six mois et quatre ans. Les adultes sont au contraire peu touchés.

Le faciès tropical concerne les savanes humides et semi-humides. Il prolonge au nord, à l'est et au sud la strate équatoriale (figure 4). Les précipitations se concentrent en une seule saison de quatre à huit mois pendant laquelle a lieu la transmission qui est alors saisonnière, longue et régulière. La saison pluvieuse contraste avec une saison sèche de moins de six mois. Le vecteur principal est *A. gambiae s.s.*, mais on retrouve aussi *A. arabiensis* et *A. funestus*. Le nombre de piqûres infectantes dans la population est du même ordre que celui de la strate équatoriale, environ 100 à 350 piqûres par personne et par an. Mais, ces inoculations sont groupées sur une saison. L'indice sporozoïtique des anophèles est de 2 à 5 %. La prémunition est précoce. La morbidité palustre est la même que la strate précédente, c'est-à-dire chez les enfants de moins de cinq ans. Les adultes sont peu touchés.

Le faciès sahélien couvre les savanes et les steppes. La saison des pluies dure souvent moins de trois mois pendant laquelle a lieu la transmission, généralement durant deux à trois mois. Le vecteur est majoritairement *A. arabiensis*, et *A. gambiae s.s.* par endroit. Le taux d'inoculation est faible, de l'ordre d'une vingtaine de piqûres infectantes par personne et par an. Les masses d'eau comme les lacs et les fleuves permettent une permanence des vecteurs en particulier lors du retrait des eaux en saison sèche. La prémunition est faible et tardive. Toutes les tranches d'âge, enfants et adultes, sont touchées. La morbidité est alors importante. Dans cette zone, le paludisme est instable, et des épidémies ont lieu lors de forte pluviosité.

Le faciès désertique peut être traité avec la strate sahélienne par rapport aux différents caractéristiques le concernant qui sont les mêmes.

Le faciès austral concerne les zones de végétation du cône sud de l'Afrique, constituées des plateaux de 1000 à 2000 m d'altitude et le long des vallées. La période de transmission est courte. En général, les vecteurs sont *A. arabiensis* et *A. funestus*. Le paludisme y est instable avec des périodes de sécheresse qui sont suivies par des épidémies importantes.

Le faciès montagnard couvre les reliefs importants dans les régions entre 1400 à 2200 m d'altitude. Les eaux stagnantes s'accumulent alors au fond des vallées où sévit le paludisme. La transmission est courte. Les vecteurs principaux sont *A. gambiae s.s.* et *A. funestus* avec un indice sporozoïtique de l'ordre de 10 %. La prémunition ne peut pas s'établir durablement.

Les faciès locaux secondaires sont des formations particulières, naturelles ou anthropiques, qui modifient l'épidémiologie du paludisme sans modifier les caractéristiques de la strate dont elles font parties. Ce sont les reliefs, les sols, les cours d'eau. Par exemple, les sols composés de cendres et de lave sont très perméables et ils ne retiennent pas l'eau de surface, il n'y aurait *a priori* pas de paludisme sauf si on construit des citernes, le paludisme devient alors hyperendémique ou mésoendémique, c'est le cas des Comores.

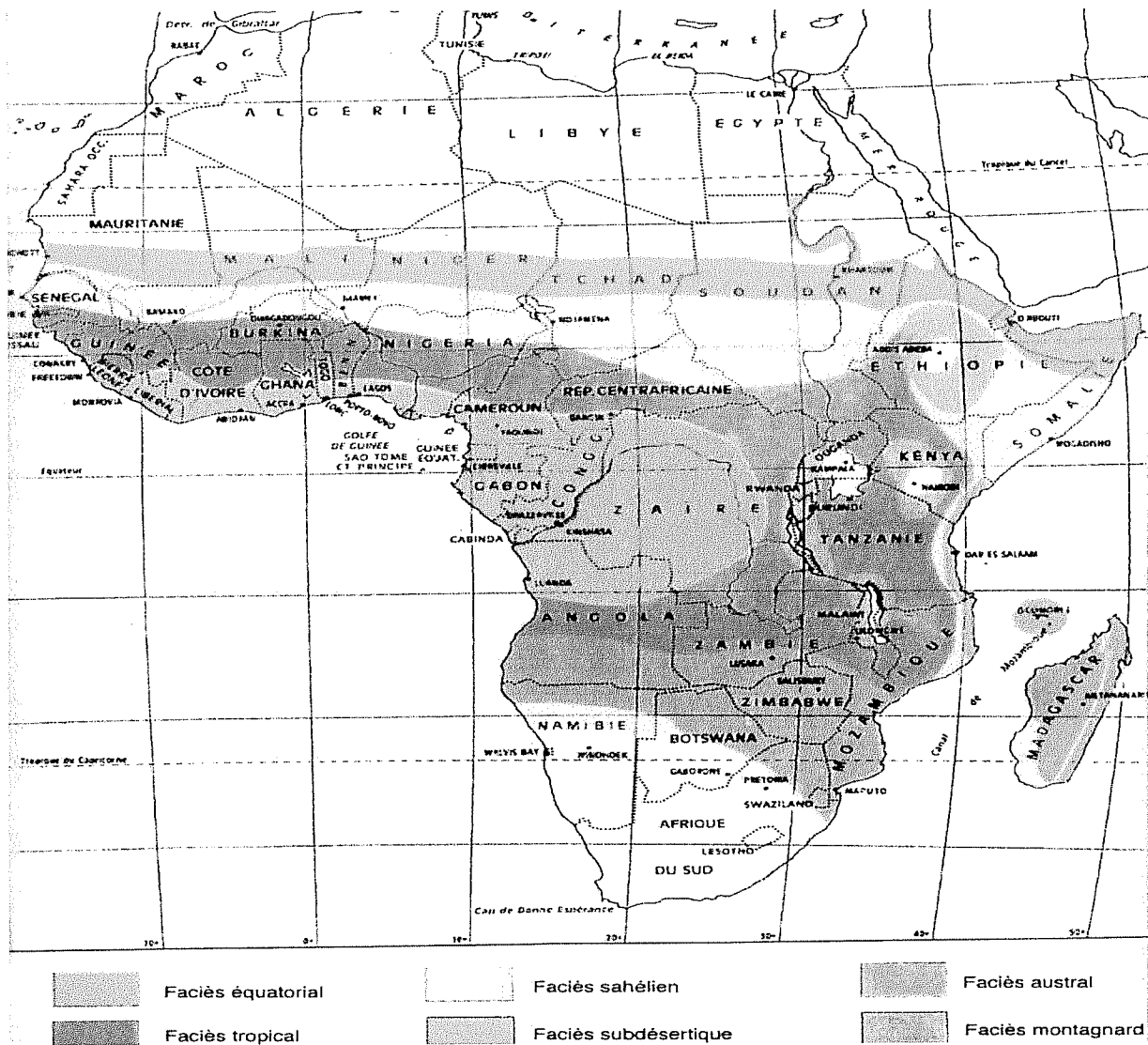


Figure 4 : Faciès épidémiologiques en Afrique (d'après MOUCHET *et al.* 2004)

1.3 Facteurs modifiant la transmission

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; HAY *et al.* 2002 ; GACHOT *et al.* 2004 ; TANGA *et al.* 2010.

L'épidémiologie du paludisme est variable d'une région à une autre. Elle dépend de plusieurs facteurs tels que la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, les caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium*, le rôle de l'immunité acquise, les facteurs environnementaux (climat, végétation, activité humaine, techniques de lutte). La transmission peut augmenter ou diminuer selon la variation des différents paramètres. Les déterminants du paludisme sont classés en plusieurs catégories : les modifications climatiques, les changements naturels, les modifications induites par les activités de l'homme.

Les paramètres climatiques influençant la transmission du paludisme sont la température, l'humidité, la pluviométrie. L'humidité intervient sur la longévité des vecteurs. La sécheresse modifie la faune anophélienne, elle diminue le nombre de vecteurs. Par contre, les périodes de fortes précipitations se traduisent par des épidémies.

Les paramètres naturels sont les reliefs, la nature des sols, la végétation, les cours d'eau, les fleuves, les lacs, la présence de lagunes et la salinité. La présence de masse d'eau comme les rivières ou les lacs permet la formation de gîtes larvaires qui allongent la durée de transmission. Les reliefs avec une altitude de plus de 1000 m entraînent des températures basses qui empêchent le développement du parasite. Le fond des vallées, autrefois recouvert de papyrus, était défavorable aux larves de l'anophèle du fait de la sécrétion d'une huile essentielle ; leur arrachage par la suite a entraîné un développement du vecteur, et donc une augmentation de la transmission.

Les facteurs anthropiques sont les aménagements hydro-agricoles comme l'irrigation, la construction de barrages, la déforestation, l'urbanisation, les traitements insecticides pour la lutte antivectorielle, mais aussi la migration de population. L'irrigation lié à la riziculture dans les zones désertiques, la construction de citernes, de puits, de bassin d'arrosage ont permis le développement des gîtes larvaires et donc une augmentation des vecteurs. Le déplacement de population, nécessaire pour l'agriculture et l'élevage, permet la circulation du parasite. L'arrivée de population non immune dans les zones d'endémie a pour conséquence des poussées épidémiques. L'urbanisation entraîne l'émergence d'anophèles dits urbains, mais celle-ci diminue aussi les espaces favorables aux gîtes larvaires car elle pollue les eaux de surface. Les opérations de lutte contre les vecteurs diminuent la transmission.

La répartition du paludisme dépend des caractéristiques propres du vecteur comme la capacité vectorielle qui est fonction de la densité du vecteur, de l'anthropophilie, de la durée du cycle et du taux de survie. Donc, connaître la biologie du vecteur est important dans l'étude de l'épidémiologie.

2. LES VECTEURS

Les insectes participent à l'état larvaire ou adulte à de nombreuses pathologies. Les moustiques ou *Culicidae* sont une importante famille de vecteurs d'agents pathogènes. Parfois, les moustiques sont simplement nuisant, ou au contraire ils peuvent être vecteurs ou des hôtes intermédiaires de parasitoses ou arboviroses transmis par des organismes tels des hématozoaires, des filaires, des virus (DELAUNAY *et al.* 2001). Donc, ils ont un impact important sur la santé publique humaine.

Le moustique du genre *Anopheles* assure la transmission du paludisme en piquant l'homme. L'anophèle est alors vecteur de l'infection. Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles, environ 400 dans le monde.

Il existe des vecteurs principaux à grande répartition géographique, des vecteurs d'importance locale et des vecteurs secondaires en fonction des zones de distribution. En Afrique intertropicale, la transmission est dominée par les anophèles appartenant au complexe *gambiae*. La reconnaissance des espèces, ainsi que leur biologie, est importante pour identifier leur rôle dans la transmission et donc de cibler les vecteurs dans les opérations de lutte

2.1 Classification et biologie générale des moustiques

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; DELAUNAY *et al.* 2001 ; MOUCHET *et al.* 2004 ; BOUREE 2008 ; CARNEVALE et ROBERT 2009.

Le genre *Anopheles* appartient à l'ordre des Diptères (qui possèdent une paire d'ailes), au sous-ordre des Nématocères (qui ont des antennes longues et fines), à la famille des *Culicidae* et à la sous-famille des *Anophelinae*. La famille des *Culicidae*, rassemblant l'ensemble des insectes connus sous le nom de moustique, est cosmopolite. Les *Culicidae* comptent 3200 espèces dans le monde, ils sont retrouvés sur l'ensemble de la planète sauf le continent Antarctique et quelques îles. Les *Anophelinae* comptent près de 400 espèces appartenant pour la plupart au genre *Anopheles* (les autres genres sont *Chagasia* et *Bironella*). Les anophèles sont les vecteurs des *Plasmodium* qui sont responsables du paludisme (CARNEVALE et ROBERT 2009). Sur les quelque 400 espèces anophéliennes, seulement 60 sont vectrices des différents *Plasmodium* et une vingtaine est responsable de 90 % des cas, donc très peu d'espèces d'anophèles peuvent assurer le développement du parasite.

Les insectes sont des Arthropodes, c'est-à-dire des animaux à pattes et corps articulés dont la morphologie générale externe comprend une symétrie bilatérale. Le corps est une suite d'unités structurales et fonctionnelles. La tête porte des appendices sensoriels adaptés à la nutrition ou des pièces buccales.

Le thorax compte trois paires de pattes et deux paires d'ailes, et il y a l'abdomen (figure 5). Les pièces buccales diffèrent en fonction du régime alimentaire de l'insecte (soit broyeur, piqueur, ou suceur,...). Les moustiques sont des piqueur-suceur. Ce sont des petits insectes de 8 à 10 mm de long, au corps fusiforme, avec des pattes grêles.

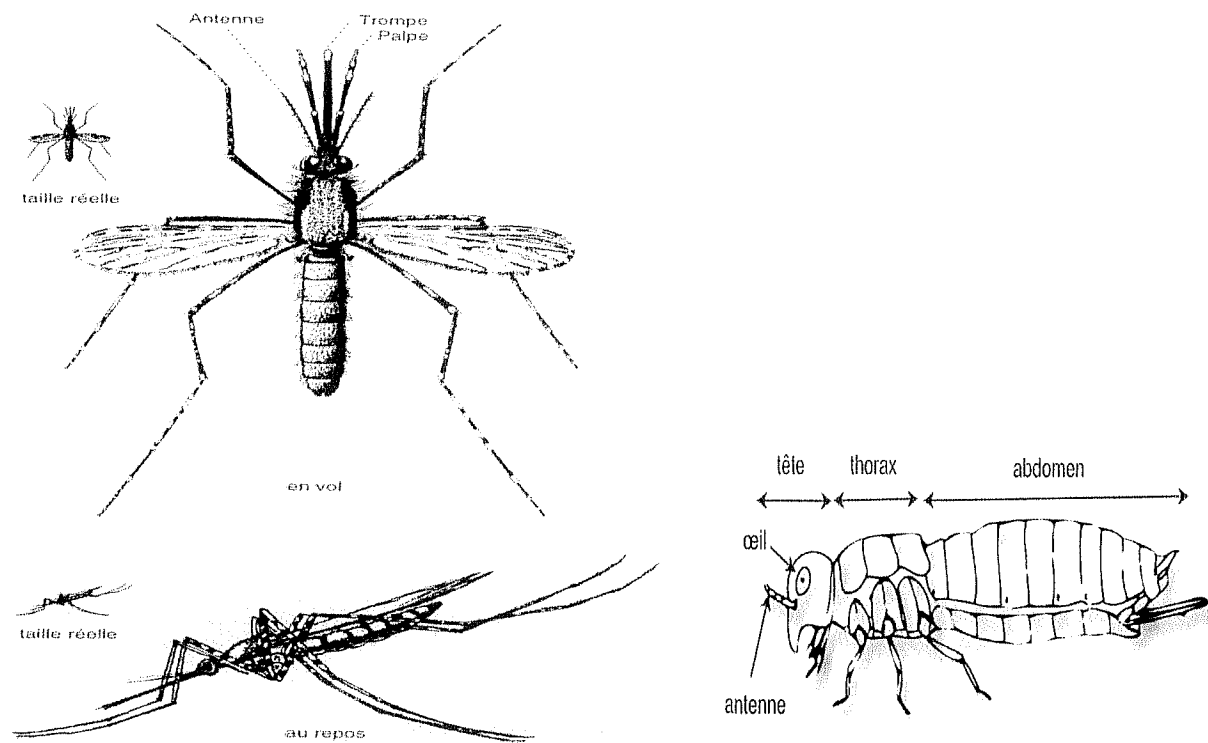


Figure 5 : Morphologie générale du moustique (d'après GUILLAUME 2009)

La morphologie interne comprend une cavité générale qui contient l'hémolymphe dans laquelle se situent les viscères et les muscles (GUILLAUME 2009).

Le développement se compose de mues car l'exosquelette est rigide et peu extensible. Le nombre de mues varie de quatre à huit selon les espèces. Il y a aussi un changement d'aspect durant la croissance appelé la métamorphose qui peut être complète (la larve diffère de l'adulte par la taille, la forme) ou incomplète (la larve ressemble à l'adulte). Les vecteurs du paludisme sont holométaboles, c'est-à-dire à métamorphose complète de la larve, et hémimétaboles car la larve et l'adulte vivent dans des milieux différents (DELAUNAY *et al.* 2001).

On peut différencier les anophèles des autres *Culicidae* (*Aedes*, *Culex*) par certains caractères (figure 6). Les œufs des anophèles comportent des flotteurs latéraux contrairement aux autres. Les larves d'anophèles respirent par des spiracles dorsaux, donc elles se positionnent parallèlement à la surface de l'eau, alors que les deux autres genres respirent par un siphon. Les anophèles adultes se distinguent des autres moustiques par leur position de repos : c'est le seul qui forme un angle de 45° avec son support contrairement à *Aedes* et *Culex* qui sont parallèles à leur support de repos. Les palpes maxillaires sont aussi longs que la trompe chez les femelles alors qu'ils sont réduits chez les deux autres ; ceux des mâles sont massés à l'extrémité alors que les autres les ont effilés (DANIS *et al.* 1991).

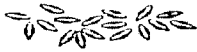
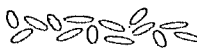

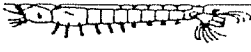
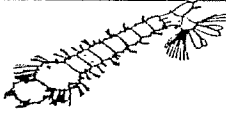

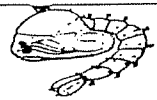
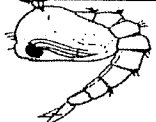

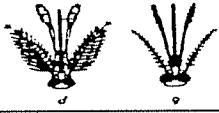





	Anophéliens	Culiciniens	
	Anophèles	Aedes	Culex
Œufs			
Larve			
Nymphe			
Tête			
Position de repos			

Figure 6 : Différences entre les genres de la famille des *Culicidae* (DELAUNAY *et al.* 2001).

Aujourd'hui, presque tous les vecteurs majeurs de *Plasmodium* appartiennent à un groupe ou à un complexe d'espèces. Un complexe d'espèces rassemble des espèces jumelles non différenciables par les critères spécifiques habituels ; ces espèces sont morphologiquement identiques à tous les stades. Un groupe est composé d'espèces très proches morphologiquement mais présentant de légères différences à un stade au moins. Mais, chaque espèce a un comportement, une écologie, une aptitude à transmettre le paludisme qui lui sont spécifiques. La séparation des espèces jumelles nécessite des examens cytogénétiques ou biochimiques (PAGES *et al.* 2007).

En Afrique, les principaux anophèles vecteurs du paludisme se répartissent entre le complexe *gambiae*, le complexe *nili* et le groupe *funestus*.

Le complexe *gambiae* comprend six espèces qui sont *A. gambiae s.s.*, *A. arabiensis*, *A. melas*, *A. merus*, *A. bwambae*, *A. quadriannulatus*, chacune ayant une répartition géographique particulière. *Anopheles gambiae s.s.* occupe les régions forestières et également les savanes. Il possède cinq formes chromosomiques nommées « Forêt, Bamako, Savane, Mopti, Bissau ». Mais aujourd'hui, il existe une nouvelle division basée sur une différence moléculaire donnant les formes M et S (MOUCHET *et al.* 2004). *Anopheles arabiensis* est le seul présent au Sahel, il est répandu dans toutes les zones de savanes et de steppes, et les savanes humides. Ces espèces sont tous les deux d'excellents vecteurs. Quand on ne peut pas les différencier, on parle d'*A. gambiae s.l.* qui a donc un zone de distribution très vaste. *Anopheles melas* et *A. merus* sont des espèces d'eaux saumâtres, le premier sur les côtes occidentales et le second sur les côtes orientales d'Afrique, ils n'ont qu'une importance épidémiologique locale. *Anopheles quadriannulatus* (A, B) et *A. bwambae* ne sont pas anthropophiles, ils n'ont donc aucun rôle dans la transmission du paludisme.

Le complexe *nili* se compose de quatre espèces : *A. nili s.s.*, *A. carnevalei*, *A. ovengensis*, *A. somalicus*. Seules les trois premières sont vectrices.

Le groupe *funestus* est constitué de neuf espèces divisées en sous-groupe *funestus* et *minus* dont deux sont vectrices : *A. funestus s.s.* et *A. rivulorum* (CARNEVALE et ROBERT 2009).

Parmi les vecteurs du paludisme en région afrotropicale, on distingue les vecteurs principaux, les vecteurs d'importance locale et les vecteurs secondaires dont le rôle reste encore inconnu.

Les très bons vecteurs ou principaux sont *A. gambiae s.s.* qui est réparti dans toute la région sauf dans la corne de l'Afrique, *A. funestus* répandu dans la région et en altitude, *A. nili s.l.* qui se trouve plus au sud du continent, *A. moucheti* qu'on retrouve au niveau du massif forestier centrafricain, et *A. arabiensis* répandu dans les savanes.

Les vecteurs dits locaux sont *A. melas* qui se trouve sur la côte occidentale du continent, *A. merus* localisé sur la côte orientale, *A. mascarensis* qui est retrouvé de façon endémique à Madagascar, et *A. paludis* se situe généralement en Afrique centrale.

Les vecteurs secondaires sont *A. rivulorum*, *A. coustani*, *A. pharoensis* qui se situe plus en Afrique de l'est et *A. culicifacies* qui est retrouvé sur les côtes d'Erythrée.

2.2 Biologie des anophèles

Cette partie est basée sur les travaux de DELAUNAY *et al.* 2001 ; MOULINIER 2003 ; PAGES *et al.* 2007 ; CARNEVALE et ROBERT 2009 ; GUILLAUME 2009.

Le développement des anophèles passe par quatre stades différents : l'œuf, la larve, la nymphe et l'imago. Les trois premiers stades de la vie ou stades pré-imaginaux (œuf, larve, nymphe) sont aquatiques. Le stade adulte (imago) vit dans le milieu aérien et terrestre (figure 7). La vie adulte dure une à douze semaines. La larve, la nymphe et l'imago ont une respiration aérienne. Le cycle de développement de l'anophèle nécessite la présence d'eau douce.

Les œufs mesurent de 0,5 à 0,8 mm de long. Ils sont de forme incurvée et sont munies de minuscules flotteurs latéraux remplis d'air. Ils sont pondus isolément à la surface de l'eau. La femelle pond environ une cinquantaine à une centaine d'œufs tous les trois jours. Ils éclosent généralement au bout de 24 à 48 heures en fonction de la température extérieure (BOUREE 2006). Chaque œuf donnera une larve.

La larve se tient parallèlement à la surface de l'eau. Elle augmente de taille en subissant quatre mues successives pour se débarrasser de l'exosquelette ou l'exuvie qui est composé de sclérotine et de chitine ; elle en sécrète alors un plus ample. Le premier stade des larves mesure un à deux mm lors de l'éclosion de l'œuf. Le quatrième stade mesure 12 à 15 mm de long. La larve à ce stade n'a ni pattes ni d'organe de fixation et elle flotte horizontalement à la surface de l'eau grâce des soies palmées. Elle est détriphaphe en se nourrissant en surface. La quatrième mue se termine par la nymphose (DELAUNAY *et al.* 2001). L'exosquelette de la larve se fend alors dorsalement et laisse échapper une nymphe.

La nymphe ou pupa est très mobile. Elle ne se nourrit pas. Ce stade dure généralement moins de 48 heures. Lors de cette phase a lieu des remaniements morphologiques importants. A la fin de ce stade nymphal, il y a une dernière métamorphose permettant l'émergence de l'adulte.

L'individu adulte passe dans le milieu aérien. L'enveloppe nymphal s'ouvrant pour libérer l'imago va servir à ce dernier de flotteur pour déplier ses ailes. Le développement de l'œuf à l'adulte est fonction de la température : il dure environ 8 jours à 31°C et 20 jours à 20°C. Les adultes vivent généralement 7 à 10 jours pour les mâles et de 14 jusqu'à 30 jours pour les femelles (CARNEVALE et ROBERT 2009). Les anophèles se nourrissent de jus sucrés des fleurs pour leurs besoins énergétiques.

La biologie de l'adulte est orientée vers la reproduction, ce qui requiert un comportement approprié. L'accouplement a lieu au bout de quelques jours. Après l'émergence, les adultes se reposent quelques heures (12 à 24 heures) pour que leur cuticule se durcit et que leurs ailes se déploient.

Lors de cette phase de repos, les organes reproducteurs mâles se mettent en place. L'appareil génital subit une hémirrotation de 180° pour pouvoir être fonctionnel (GUILLAUME 2009). Les mâles, pouvant s'accoupler à plusieurs reprises, ils attendent à proximité des gîtes larvaires l'émergence d'autres femelles pour les féconder. Ils se nourrissent uniquement de produits sucrés lui fournissant de l'énergie. Ils possèdent des antennes plumeuses ayant un rôle olfactif dans la recherche de la femelle.

Le mâle et la femelle s'accouplent en vol ou posés sur un support (figure 7). Etant donné que les anophèles femelles ne s'accouplent généralement qu'une seule fois, elles stockent les spermatozoïdes dans un sac appelé spermathèque après l'accouplement pour une fécondation successive de leurs œufs ultérieurement (PAGES *et al.* 2007). Pour qu'il y ait une maturation des ovocytes encore peu développés dans les ovaires, un apport d'éléments protéiques est nécessaire. Ces matières sont apportées par le sang des vertébrés sur lesquels les femelles se nourrissent. Elles prennent aussi des jus sucrés pour leur fournir l'énergie, et elles se mettent en quête d'un repas sanguin en moyenne tous les deux à quatre jours. Elles peuvent prélever jusqu'à quatre fois leur volume de sang en modifiant l'aspect de l'abdomen. Le premier repas de sang est en général insuffisant pour assurer le développement des ovocytes. Les femelles sont dites gorgées avec un abdomen rouge car du sang frais a été absorbé. Le second repas fait passer la femelle à une phase semi-gravide avec un abdomen noir. Cela vient du fait que le sang est digéré en exsudant des produits aqueux. Puis, les ovocytes grossissent jusqu'à occuper la majorité de l'abdomen qui est blanc et gonflé. Les femelles sont alors gravides généralement 36 à 48 heures après le repas.

Après le repas de sang, les femelles cherchent un abri appelé gîte de repos jusqu'au développement complet des ovocytes. Ils évoluent par cinq stades. Le dernier stade possède déjà des flotteurs. A maturité, ces derniers sont relargués lors de chaque ponte et ils sont fécondés par les spermatozoïdes en passant dans l'oviducte. Ils deviennent alors des œufs. Les femelles partent ensuite à la recherche d'un gîte larvaire qui leur conviennent pour pondre les œufs.

L'ensemble de ces phénomènes : de la recherche de l'hôte pour le repas sanguin à la ponte est appelé le cycle gonotrophique qui dure en général 48 à 72 heures. Il peut y avoir jusqu'à huit cycles successifs.

Lors des cycles suivants, un seul repas de sang suffit pour permettre la maturation des ovocytes puisque ceux-ci sont déjà au stade II moyen qualifié de « stade de repos » (GACHOT *et al.* 2004). Tout au long de sa vie, les anophèles femelles alternent la ponte et les repas sanguins ; une vie qui dure en moyenne un mois. Mais, la longévité des femelles peut être de une semaine ou alors de plusieurs mois (jusqu'à trois mois généralement).

Cette courte durée de vie fait qu'elles ne sont pas des réservoirs efficaces de parasites. Comme seule l'anophèle femelle est hémaphage, elle est la seule à transmettre le paludisme et c'est au cours du repas sanguin sur un homme impaludé qu'elle s'infecte.

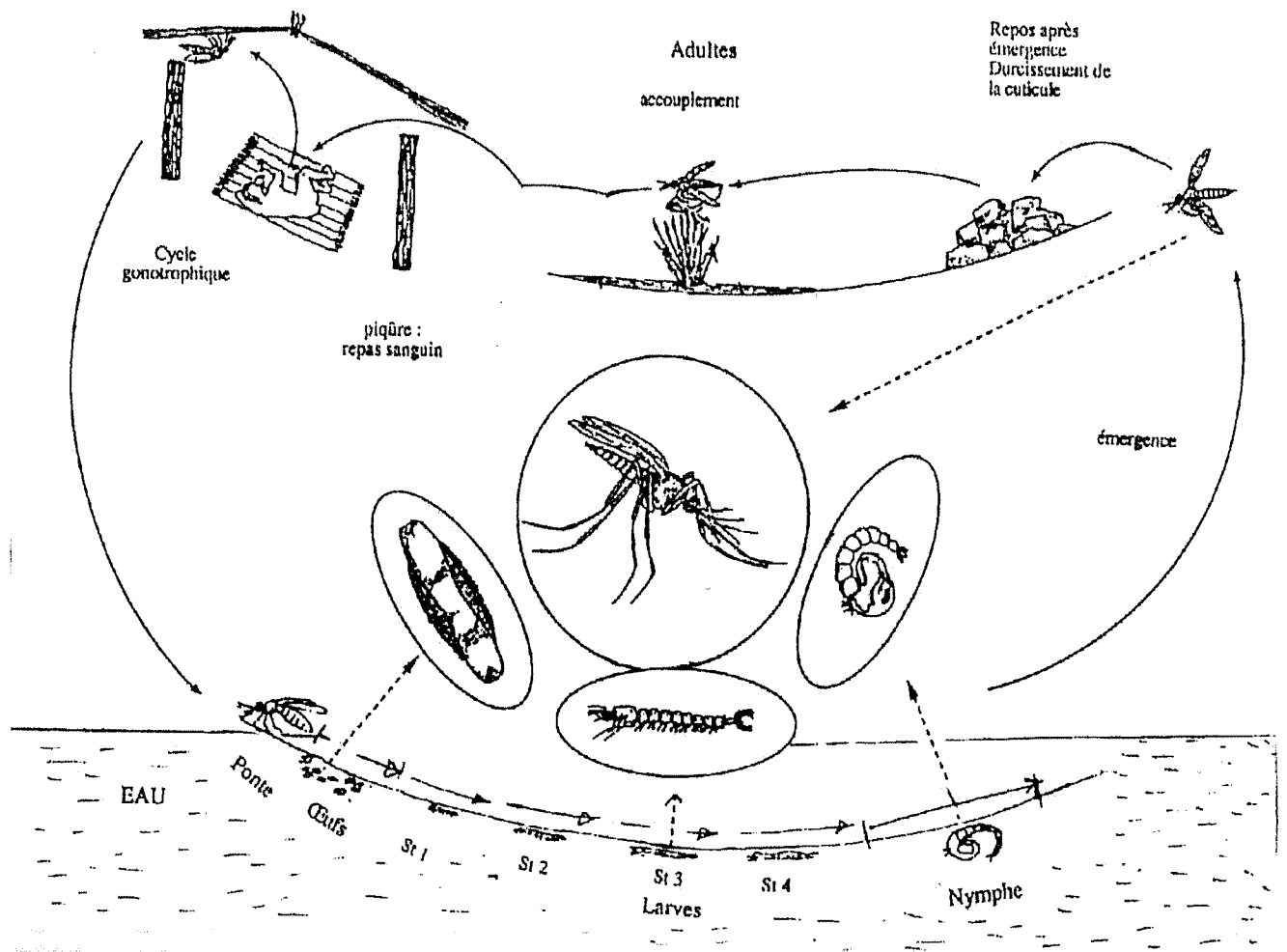


Figure 7 : Cycle biologique des anophèles (DANIS *et al.* 1991)

Les femelles ont une activité nocturne, elles piquent à partir du crépuscule jusqu'au lever du jour, avec un maximum d'activité entre 23 heures et 3 heures du matin quand elles reviennent de pondre. Mais, les pics d'agressivité ainsi que leur comportement varient selon les espèces d'anophèles, le site (forestier, rural, urbain), la saison, la population présente. L'activité nyctémérale est différente en fonction de l'espèce : pour *A. gambiae*, elle a lieu généralement de minuit à 4 heures ; pour *A. funestus*, elle est de 1 heure à 5 heures (GACHOT *et al.* 2004). La piqûre des anophèles est décrite généralement comme peu ou pas douloureux. L'appareil piqueur ressemble à deux aiguilles avançant en parallèle. Leur vol est silencieux.

Les anophèles femelles ont trois comportements majeurs : la recherche du sang, du lieu de repos et du lieu de ponte. Les espèces qui se nourrissent préférentiellement sur l'homme, sont anthropophiles ; celles qui se nourrissent principalement sur les animaux comme le bœuf, le chien, sont qualifiées d'espèces zoophiles. On distingue les anophèles qui se nourrissent de préférence à l'intérieur, elles sont dites endophages, *a contrario* ce sont des espèces exophages si elles se nourrissent à l'extérieur des habitations. Après le repas, soit elles se reposent à l'intérieur, on parle alors d'espèce endophile ; soit elles sortent pour aller dans des abris extérieurs, on parle d'espèce exophile. Les espèces les plus dangereuses pour l'homme sont les anthropophiles, endophiles et endophages.

Les gîtes larvaires

Les gîtes larvaires sont des collections d'eau dans lesquelles vivent les larves d'anophèles. Différents facteurs conditionnent leur développement tels que le courant, la qualité de l'eau, la salinité de l'eau, la nature de la végétation, l'ensoleillement ou non, la nature des sols, les pluies, la température, la présence de prédateurs, l'agriculture. La salinité n'est pas un problème majeur car il existe des espèces vivant dans des lagunes saumâtres comme *A. melas* et *A. merus*. La pollution par des rejets organiques ou des produits chimiques inhibe le développement des larves. Chaque espèce a ses exigences écologiques en ce qui concerne le gîte larvaire, généralement une eau douce, non polluée et peu agitée. Les principaux vecteurs ont une écologie larvaire différente.

Les larves du complexe *gambiae* se développent en moins de 10 jours dans des eaux de surface stagnantes ensoleillées sans végétation où la température de l'eau dépasse 30°C. Ce sont généralement l'eau retenue dans les traces de pas ou de pneumatique, mais aussi dans les sillons au bord des routes lors des pluies (MOUCHET *et al.* 2004). Ces gîtes résiduels permettent de retrouver l'espèce lors de la saison sèche. Elle peut également se développer dans des citernes.

Les larves d'*A. funestus* ont besoin d'abris végétaux pour se protéger des prédateurs, elles se développent en une vingtaine de jours dans des eaux ombragées avec une végétation dressée.

Anopheles nili préfère les cours d'eau à courant rapide, ses larves se développent dans des anses calmes de ces eaux. Alors que *A. moucheti* se développe dans les eaux à courant lent avec de la végétation.

De plus, les anophèles sont principalement ruraux. Mais, certaines espèces s'adaptent à des gîtes artificiels comme les cultures maraîchères en ville permettant ainsi l'augmentation et la persistance des vecteurs dans les agglomérations. D'autres espèces se sont aussi adaptées aux eaux polluées dans les grandes villes comme *A. arabiensis*. La déforestation favorise les espèces héliophiles comme *A. gambiae* dans des régions originellement forestières (CARNEVALE et ROBERT 2009).

Enfin, l'évolution de la végétation permet à différentes espèces d'anophèles de se succéder au cours des saisons. C'est le cas des rizières. Lors de la mise en eau et du repiquage, ce sont les espèces héliophiles du complexe *gambiae* qui se développent. Avec la croissance du riz, elles sont remplacées par des espèces recherchant des gîtes ombragés et abrités par une végétation dressée comme *A. funestus* ou *A. pharoensis* (PAGES *et al.* 2007).

2.3 La transmission vectorielle

Cette partie est basée sur les travaux de LACROIX *et al.* 2005 ; CARNEVALE et ROBERT 2009 ; LEFEVRE *et al.* 2009 ; TANGA *et al.* 2010.

L'aptitude d'une espèce d'anophèle à transmettre le paludisme dépend de différents paramètres : la compatibilité génétique avec le parasite, la densité, la longévité, l'infectiosité, les préférences trophiques (anthropophilie ou zoophilie), le choix du lieu du repas (endophagie ou exophagie) et du lieu de repos (endophilie ou exophilie) du vecteur, mais aussi du taux d'inoculation, de la fréquence des piqûres et la présence de porteurs des formes plasmodiales infectantes (gamétocytes) (DANIS *et al.* 1991).

La densité des anophèles dépend des conditions climatiques et géographiques telles la température, l'hygrométrie, la pluviométrie, les gîtes larvaires. Le fonctionnement et le nombre des gîtes sont liés aux précipitations, à la présence de collections et de cours d'eau, à l'écoulement de ces cours d'eau. Par exemple, la sécheresse limite les gîtes larvaires, et donc la production de vecteurs en nombre suffisant car les anophèles ne peuvent pas se développer hors du milieu aquatique.

L'infection de l'homme a lieu lors des repas sanguins de l'anophèle femelle. Avant d'aspirer le sang, elle injecte dans les capillaires sanguins des sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires. Il faut un minimum de sporozoïtes, environ une centaine, pour une infection efficace. C'est en piquant successivement un individu infecté puis un individu réceptif que l'anophèle femelle transmet la maladie. Pour cela, il faut une double adaptation du *Plasmodium* à l'homme (l'hôte vertébré) et à l'anophèle. Des variations existent dans la capacité des nombreuses espèces d'anophèles à transmettre les différentes espèces de *Plasmodium*. Les anophèles sont alors génétiquement aptes à assurer le cycle du parasite. Les *Plasmodium* sont capables de se développer chez certaines espèces et pas chez d'autres. Cette incapacité peut être causé par l'absence chez cette espèce de facteurs indispensables ou par la présence de toxines inhibant le développement. La compatibilité génétique vecteur-parasite détermine le potentiel infectieux des anophèles, et certaines espèces ayant un haut degré d'adaptation sont très efficaces en tant que vecteur. Par exemple, il existe de bon vecteur comme *A. gambiae*, mais aussi des souches réfractaires au *Plasmodium*. Les anophèles européens qui étaient vecteurs autrefois, ne sont pas compatibles avec *P. falciparum* d'Afrique. Donc, l'incompatibilité génétique limite la distribution d'une espèce de *Plasmodium* hors de sa zone habituelle.

L'anophèle femelle est attirée par certaines substances chimiques comme le gaz carbonique, et elle est repoussée par d'autres substances qui sont à la base de la fabrication des répulsifs. Elle recherche l'hôte en remontant les émissions de gaz, les odeurs corporelles et la chaleur de l'homme. L'attractivité de l'anophèle pour l'hôte diffère d'un sujet à l'autre.

Les préférences trophiques varient selon l'environnement, les hôtes disponibles (l'homme, les animaux), mais aussi selon les espèces d'anophèle et au sein d'une même espèce.

Si l'anophèle femelle prend son repas sanguin sur un sujet infecté portant des gamétocytes mâles et femelles et que les conditions extérieures sont favorables, le *Plasmodium* se développe. C'est le cycle sporogonique. La compétence vectorielle correspond à l'aptitude de l'anophèle à assurer le développement du parasite. Les facteurs influençant l'infectiosité du vecteur sont le mécanisme immunitaire chez l'anophèle, le taux quotidien de survie des femelles, le degré de maturation des gamétocytes, les anticorps anti-gamétocytaires chez l'homme, la durée du cycle sporogonique qui varie en fonction de la température extérieure et du *Plasmodium* (CARNEVALE et ROBERT 2009). En moyenne, le cycle sporogonique dure 12 jours à 25°C. La durée du cycle gonotrophique, c'est-à-dire l'intervalle entre deux pontes, est environ de 2 jours. Il faut au moins 6 cycles gonotrophiques avant que la femelle puisse être infectée et devenir infectante. C'est l'âge épidémiologiquement dangereux. Donc, pour que la femelle transmette le paludisme, sa longévité doit être supérieure à la durée du cycle sporogonique des *Plasmodium*.

Le taux d'inoculation entomologique (TIE) est le nombre de piqûres infectées reçues par un sujet en un lieu et pendant un temps donné. Il varie selon la densité et la longévité des anophèles, mais aussi suivant le réservoir du parasite, c'est-à-dire les porteurs de *Plasmodium*. De ce fait, il influence la transmission du paludisme.

Il existe des différences à l'intérieur même d'un complexe d'anophèles. Certaines espèces sont des vecteurs avec une anthropophilie marquée et une durée de vie élevée, alors que d'autres ne sont pas vectrices du fait d'un contact réduit avec l'homme ou d'une courte longévité, ou encore elles sont incompatibles génétiquement avec le parasite.

Les autres anophèles ne transmettent pas le paludisme parce que soit elles sont préférentiellement zoophiles soit elles sont réfractaires au *Plasmodium*.

Ainsi, le vecteur « idéal » pour transmettre le paludisme est celui qui a la plus grande longévité, une anthropophilie stricte ou marquée, de plus s'il est endophile et endophage. *Anopheles gambiae* et *A. funestus* possédant toutes ces qualités sont des vecteurs particulièrement dangereux en Afrique.

3. LES PARASITES

Le paludisme est dû à un hématozoaire du genre *Plasmodium*. Les *Plasmodium* sont très fréquents dans le règne animal. Seules quatre espèces sont pathogènes pour l'homme: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. Une cinquième espèce, *P. knowlesi*, d'origine zoonosique, a été identifiée récemment chez l'homme. Chaque espèce possède une répartition géographique et des caractéristiques différentes. Elles se différencient par leur morphologie, leur biologie, leur potentiel pathogène, leur résistance ou non aux antipaludiques. Dans le monde, *P. vivax* et *P. falciparum* sont les plus courants. Le réservoir du parasite est l'homme chez lequel il peut être toléré ou alors entraîner la maladie. Le paludisme n'est pas transmissible d'homme à homme sauf cas particuliers comme la transfusion ou la transmission congénitale qui est exceptionnelle.

Le *Plasmodium* subit de nombreuses transformations au cours de son cycle de vie complexe. Il a deux hôtes pour pouvoir accomplir son cycle: le moustique du genre *Anopheles* et un vertébré. Le développement des *Plasmodium* humains se divise en deux phases: une phase asexuée schizogonique chez l'homme, l'hôte intermédiaire, et une phase sexuée sporogonique chez l'anophèle femelle, l'hôte définitif. Ainsi, l'homme, le *Plasmodium* et l'anophèle interagissent pour transmettre le paludisme dans des conditions climatiques et écologiques dépendantes des différentes espèces de parasites et d'anophèles (figure 8).

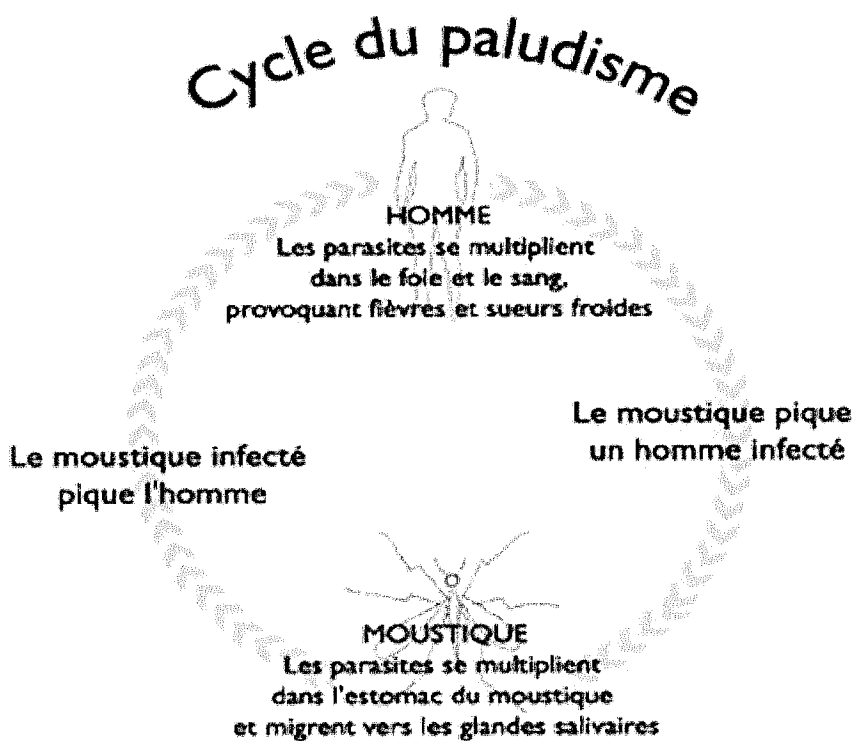


Figure 8 : Interaction de l'homme et de l'anophèle dans le cycle palustre (Institut Pasteur 2011)

3.1 Classification

Cette partie est basée sur les travaux de MOULINIER 2003 ; MOUCHET *et al.* 2004 ; GUILLAUME 2009 ; CHABASSE *et al.* 2010.

Les hématozoaires responsables du paludisme appartiennent à l'embranchement des *Sporozoa* ou Apicomplexa (cette appellation vient du complexe apical présent chez les stades invasifs), à la classe des *Haemosporididae* qui est composé de trois ordres dont les *Haemosporidae*. Dans cet ordre, on retrouve la famille des *Plasmodiidae* comprenant le genre *Plasmodium*. Il existe dix sous-genres dont le sous-genre *Plasmodium* comprenant des espèces comme *P. vivax* et le sous-genre *Laverania* avec l'espèce *falciparum*, mais ce dernier a été regroupé aujourd'hui avec le sous-genre *Plasmodium*. On considère le genre *Plasmodium* constitué d'environ 140 espèces transmises par les anophèles. Ces différentes espèces infectent divers hôtes comme l'homme, le singe, les oiseaux, les rongeurs, les reptiles.

Les cinq espèces de *Plasmodium* infectants l'homme sont *P. falciparum* qui prédomine, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les trois premières espèces sont spécifiquement humaines, alors que *P. malariae* peut toucher l'homme et les grands singes africains (DANIS *et al.* 1991). *P. knowlesi* est d'origine simienne

Plasmodium falciparum est cosmopolite. Il est largement répandu en régions tropicales et intertropicales : en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est. Il prédomine en Afrique subsaharienne. Sa longévité est inférieure à deux mois. Ses vecteurs sont principalement *A. gambiae* et *A. funestus* en Afrique.

Plasmodium vivax est aussi retrouvé dans les régions tropicales et sub-tropicales. Il est répandu en Amérique Centrale et du Sud où il prédomine, en Inde, et en Asie du Sud-Est. Il est également localisé en région méditerranéenne. Mais, il est plus rare en Afrique où il est réparti par petits foyers. C'est l'espèce qui est retrouvée dans les zones à climat plus tempéré où les températures plus basses le favorisent par rapport à *P. falciparum*. Sa durée de vie peut atteindre trois ans. Il est transmis généralement par *A. stephensi* en Asie et *A. quadrimaculatus* en Amérique Centrale.

Plasmodium ovale est réparti essentiellement en Afrique intertropicale Centrale et de l'Ouest, dans quelques petits foyers à Madagascar et en Asie (MOUCHET *et al.* 2004). Sa longévité peut dépasser trois ans. Ses principaux vecteurs en Afrique sont *A. funestus* et *A. gambiae*.

Plasmodium malariae est cosmopolite, mais il est beaucoup plus rare. Il est localisé dans des petits foyers, en zones forestières surtout, dans toutes les régions d'endémie palustre. Sa durée de vie peut atteindre une dizaine d'années. Il est transmis principalement par *A. funestus*, *A. gambiae* et *A. darlingi*.

L'espèce la plus fréquente est *P. falciparum* qui est retrouvée chez 90 % des sujets parasités. Il est transmis toute l'année avec des poussées saisonnières en période particulièrement chaude et humide. Il est le principal responsable des cas cliniques mortels. Mais, le problème aujourd'hui est qu'il a développé une résistance aux antipaludiques. La prévalence de *P. vivax* est d'environ 1 % car il ne touche que quelques groupes ethniques (BOUREE 2008). Les infections dues à *P. malariae* sont peu fréquentes, avec une prévalence de l'ordre de 2 %. La fréquence de *P. ovale* varie de 1 à 5 %.

Les principaux caractères de la famille des *Plasmodiidae* sont :

- les microgamétocytes produisant huit microgamètes et les macrogamétocytes
- un zygote mobile appelé l'ookinète
- les sporozoïtes nus
- le passage par un hôte intermédiaire pour atteindre le stade infectant
- une schizogonie chez un vertébré qui a lieu dans le sang
- une sporogonie chez un invertébré, généralement un insecte hématophage qui assure la transmission
- un pigment appelé hémozoïne apparaissant au cours de la maturation (WERY 1995).

Différentes formes du parasite comme les trophozoïtes (formes jeunes), les schizontes (formes matures), les gamétocytes permettent de définir l'espèce et de différencier les diverses espèces de *Plasmodium* les unes des autres.

3.2 Cycle chez l'homme

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; WERY 1995 ; GACHOT *et al.* 2004 ; GUILLAUME 2009 ; PAYS 2010.

Chez l'homme a lieu le cycle asexué du parasite. Ce cycle est divisé en deux phases : une phase hépatique (ou exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire) et une phase érythrocytaire. La schizogonie hépatique correspondant à la phase d'incubation est cliniquement asymptomatique, alors que la schizogonie sanguine correspond à la phase clinique de la maladie. La maturation des mérozoïtes en gamétocytes se déroule également chez l'homme. Les porteurs de gamétocytes sont le seul réservoir des *Plasmodium* humains permettant la transmission du paludisme. Le cycle sexué ou la gamétogénèse débute dans les érythrocytes (WERY 1995).

La phase hépatique

L'anophèle femelle infecté inocule à l'homme avec sa salive lors de la piqûre quelques centaines de sporozoïtes, les formes infectantes du *Plasmodium*. Ces sporozoïtes passent moins d'une heure dans la circulation sanguine. Ils se répartissent ensuite dans l'organisme et dans diverses cellules. Nombreux sont détruits par les macrophages, et les survivants gagnent les cellules du foie où ils se multiplient.

La période de division et de multiplication dans les hépatocytes produit des schizontes hépatiques. Les stades invasifs chez l'homme sont le sporozoïte et le mérozoïte car ils possèdent un complexe apical permettant la pénétration dans les cellules hôtes (figure 9). Ce complexe est aussi retrouvé au niveau de l'ookinète chez l'anophèle.

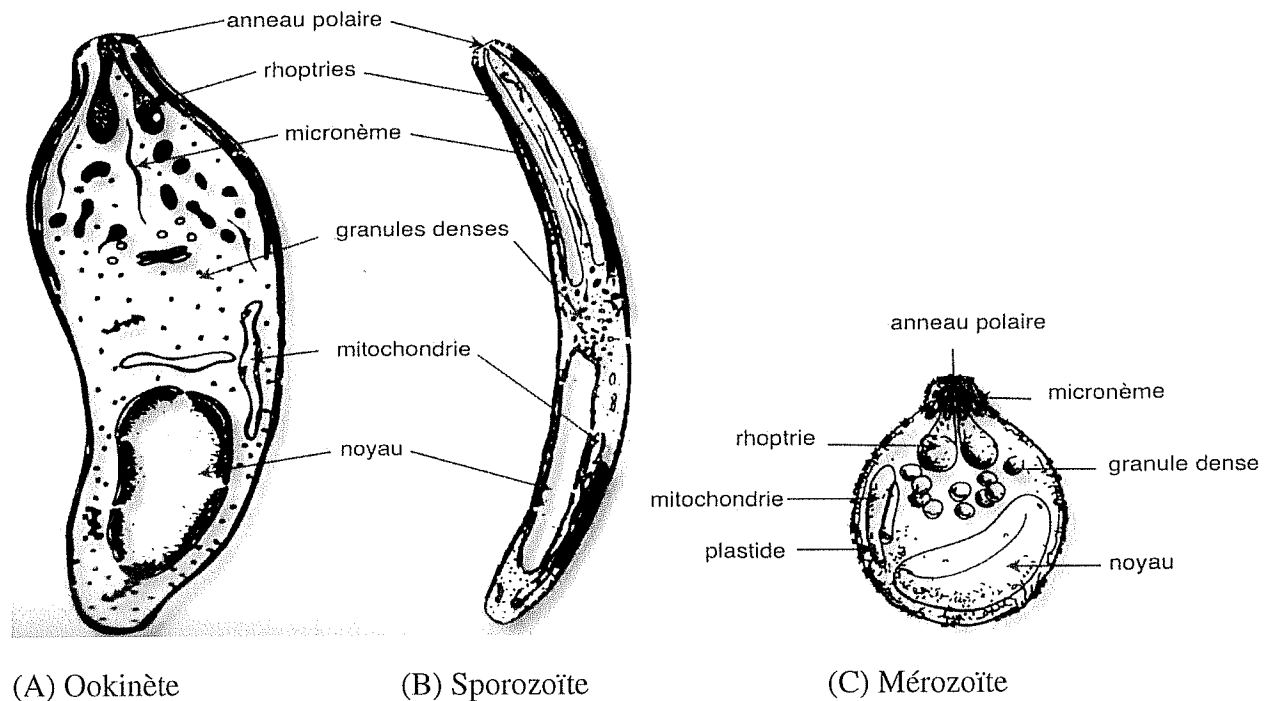


Figure 9 : Formes invasives du *Plasmodium* (d'après GUILLAUME 2009)

La pénétration dans les cellules hépatiques se fait par l'intermédiaire de plusieurs structures. Le complexe protéique circum-sporozoïte reconnaît la surface de l'hépatocyte. Les sporozoïtes doivent franchir la barrière constituée par les cellules de Küpffer. Les molécules de surface du sporozoïte sont des récepteurs aux protéoglycanes de surface des cellules hépatiques. Ces molécules forment une jonction et le contenu des organelles du sporozoïte est déversé dans le cytoplasme de l'hépatocyte en formant la vacuole parasitophore. Il y a adhésion et pénétration d'un sporozoïte par hépatocyte (GUILLAUME 2009).

Les sporozoïtes, inclus dans la vacuole, se développent de deux façons différentes, soit une évolution immédiate soit une évolution retardée. On a un développement rapide de 6 jours pour *P. falciparum* et de 15 jours pour *P. malariae*. Alors que les sporozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale* évoluent en deux temps : certains donnent les schizontes matures rapidement en 9 jours, et d'autres entrent en léthargie.

Dans l'évolution différée, les trophozoïtes grossissent légèrement mais ils ne se divisent pas et restent uninucléés dans la vacuole parasitophore. Ces formes latentes intrahépatiques sont les hypnozoïtes. Ils peuvent rester dans cet état plusieurs mois ou années. Puis, ces hypnozoïtes poursuivent leur développement et reprennent leur processus de division. Ils deviennent alors matures. La schizogonie hépatique et la libération des mérozoïtes dans le sang sont ainsi retardées. Donc, ce phénomène de quiescence est à l'origine des rechutes de paludisme à long terme après la piqûre de l'anophèle et la première infection. On ne les observe que chez *P. vivax* et *P. ovale*.

Les hypnozoïtes n'existent pas chez *P. falciparum* et *P. malariae*, donc il n'y a pas de rechutes. Mais chez l'espèce *P. malariae*, il peut y avoir des reviviscences tardives par un autre mécanisme, une latence érythrocytaire.

Dans l'évolution immédiate, il y a d'abord résorption du complexe apical. Puis, les sporozoïtes se transforment en trophozoïtes. Le noyau de ces derniers se divise jusqu'à constituer des schizontes hépatiques multinucléés. Ainsi, la schizogonie hépatique conduit à la formation de milliers de mérozoïtes dans le schizonte mature ou corps bleu (figure 11). Le nombre de mérozoïtes est variable selon l'espèce, environ 40000 pour *P. falciparum*, 15000 pour *P. ovale*, 10000 pour *P. vivax* et 2000 pour *P. malariae*. L'hépatocyte hôte s'hypertrophie jusqu'à 30 à 50 µm de diamètre (MOULINIER 2003). La croissance du parasite finit par faire éclater le schizonte mûr et donc la cellule hépatique en libérant de nombreux mérozoïtes uninucléés dans le sang. Le complexe apical se régénère au niveau de ce stade plasmodial.

Les mérozoïtes vont ensuite parasiter les hématies et ils initient la phase érythrocytaire. La cellule hépatique n'étant infectée que par des sporozoïtes, la schizogonie hépatique est unique dans le cycle du parasite. Cette phase exo-érythrocytaire dure une à deux semaines selon les *Plasmodium*.

La phase érythrocytaire

La phase sanguine ou la schizogonie érythrocytaire du cycle asexué débute par la pénétration des mérozoïtes dans les hématies. Chaque mérozoïte pénètre dans une hématie par endocytose.

Plusieurs antigènes ont un rôle important dans la pénétration des mérozoïtes dans les globules rouges : trois protéines de surface des mérozoïtes (« Merozoïte Surface Antigens », les MSA I, II, III), des protéines du complexe apical (des roptries et des micronèmes), des protéines de surface de l'hématie (« Ring-infected Erythrocyte Surface Antigen », le RESA) (WERY 1995).

La pénétration dans l'hématie comprend plusieurs étapes durant environ une minute chacun : l'adhérence, l'orientation du pôle apical, l'invagination de la membrane de l'érythrocyte, la formation de la vacuole parasitophore, la perte des structures de pénétration et l'endocytose (figure 10).

La reconnaissance de la cellule hôte par le mérozoïte se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents à la surface du globule rouge. Ce sont des antigènes de groupe sanguin : des glycoprotéines comme l'acide sialique pour *P. falciparum* ou l'antigène Duffy (FyFy) pour *P. vivax*.

Les mérozoïtes adhèrent aux érythrocytes. Puis, ils s'orientent jusqu'à ce que le pôle apical portant les organites de pénétration soit en contact avec la membrane du globule rouge. Ce qui entraîne une jonction étroite entre la surface de l'érythrocyte et celle du mérozoïte grâce à de courts filaments intramembranaires. Cette adhérence est irréversible. Une des conséquences de cette spécificité de récepteurs est que le paludisme à *P. vivax* n'existe pas en Afrique Centrale et de l'Ouest où 85% de la population est Duffy négatif. Donc, cette espèce ne reconnaît pas les hématies pour pouvoir y adhérer (MOUCHET *et al.* 2004).

La phase d'endocytose comprend la libération du contenu des rhoptries dans la membrane érythrocytaire et l'invagination de celle-ci car elle désorganise le cytosquelette. Le complexe apical se résorbe ensuite. Le mérozoïte pénètre ainsi dans le globule rouge. A l'intérieur, la vacuole parasitophore se forme par la constitution de nouvelles bicouches lipidiques membranaires. La membrane formée est de composition différente puisqu'elle ne possède pas de protéines intramembranaires ni de cytosquelette. Donc, cette pénétration est active.

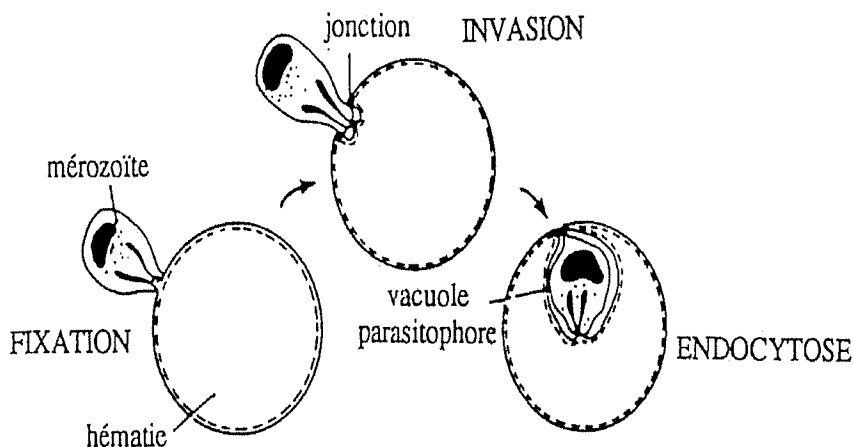


Figure 10 : Pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte (DANIS *et al.* 1991)

Les différentes espèces de *Plasmodium* adhèrent à un certain type de globule rouge selon l'âge de ce dernier. Par exemple, *P. ovale* et *P. vivax* envahissent préférentiellement les réticulocytes plutôt que les autres formes d'hématies. Les mérozoïtes de *P. malariae* préfèrent les globules rouges âgés. Cette spécificité limite les parasitémies dues à ces trois espèces dépassant rarement les 2%. Contrairement à *P. falciparum* qui envahit les hématies de tous âges entraînant des parasitémies élevées.

Dans l'hématie, le mérozoïte se déplace vers le centre, il se modifie morphologiquement avec les organes de pénétration qui disparaissent. Il se transforme en une forme caractéristique en anneau, le jeune trophozoïte. Il se nourrit de fragments cytoplasmiques et croît jusqu'au stade de trophozoïte mûr. Ce dernier se multiplie tout en assimilant l'hémoglobine. L'activité métabolique est importante à ce niveau avec la libération de saccules de la vacuole qui vont se lier à la membrane du globule rouge pour donner des organites appelés les granulations de Schüffner chez *P. vivax* et *P. ovale* et les taches de Maurer chez *P. falciparum*.

Lors de la phase de croissance des trophozoïtes, le pigment palustre est produit. Le cytosome, structure formée par l'invagination des membranes du parasite et de la vacuole parasitophore, produit des vacuoles digestives contenant des enzymes protéolytiques. Le *Plasmodium* utilise l'hémoglobine par l'action du cytosome et des protéases. Elle est digérée. La globine donne les acides aminés nécessaires à la synthèse protéique du parasite. L'hème libérée est oxydée. Sous l'action de l'hème-polymérase, les matériaux insolubles de l'hémoglobine forment le pigment malarique appelé l'hémozoïne. Ce pigment est constitué d'hématine, de ferriprotoporphyrine, de résidus de globine et de protéines parasitaires. Il s'accumule au centre du schizonte.

La maturation du trophozoïte dure 48 à 72 heures en fonction de l'espèce de *Plasmodium*. Lors de cette phase, il y a replication de l'ADN et multiplication du noyau. Après plusieurs divisions nucléaires ou schizogonies (3 à 5), les nouveaux zoïtes migrent vers la paroi de la vacuole parasitophore où ils acquièrent les organites du complexe apical. Chaque noyau-fils forme un mérozoïte. L'ensemble constitue une masse appelée le schizonte mature ou corps en rosace. Le nombre de mérozoïtes par schizonte érythrocytaire varie en fonction de l'espèce plasmodiale, généralement 8 à 32 mérozoïtes. Par exemple, il y en a 16 à 32 chez *P. falciparum*, ou 8 à 16 chez *P. ovale* (GACHOT *et al.* 2004).

A maturité, le schizonte éclate en entraînant la destruction de l'hématie hôte par la lyse des membranes. Ce qui a pour conséquence la libération des mérozoïtes dans la circulation. Chaque mérozoïte va parasiter un érythrocyte à l'origine d'un nouveau cycle schizogonique (figure 11). Ces phases de multiplication qui recommencent dans les nouveaux globules rouges entraînent une augmentation de la parasitémie. L'éclatement des hématies correspond à l'accès palustre.

Lors de l'éclatement du schizonte, l'hémozoïne est aussi libérée dans le sang. Ce pigment malarique, toxique et thermogène, est phagocyté par les cellules du système immunitaire (polynucléaires neutrophiles, phagocytes mononucléés).

Lorsque tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturité au même moment, la destruction de nombreuses hématies devient synchrone. Ce phénomène est à l'origine de la périodicité des accès fébriles. Les formes érythrocytaires, contrairement aux formes dans les hépatocytes, sont immunogènes. Donc, des anticorps spécifiques sont produits mettant fin à la schizogonie. A ce moment là, des éléments sexués sont préformés.

La gamétogenèse

Après plusieurs cycles schizogoniques, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, puis une différenciation sexuelle et se transforment en gamétocytes mâles et femelles (figure 11). Chaque gamétocyte est haploïde et uninucléé. Un schizonte ne produit qu'un seul type de gamétocytes, mâles ou femelles. Ces derniers se différencient morphologiquement par la taille du noyau, la disposition de la chromatine, la colorabilité du cytoplasme. Ils n'évoluent pas chez l'homme. Le noyau ne se divise pas. La gamétogenèse dure quelques jours ; par exemple, elle est de 4 à 12 jours pour *P. falciparum*. Puis, ils deviennent infectants pour l'anophèle.

Ces gamétocytes non pathogènes peuvent persister plusieurs mois dans le sang après la guérison du malade, mais ils restent infectants pour le vecteur. Ils passent dans les capillaires sanguins périphériques. L'anophèle femelle les absorbe lors du repas sanguin sur un homme infecté ou malade. La présence de gamétocytes des deux sexes est nécessaire à la poursuite du cycle car ils n'évoluent que chez l'anophèle. Donc, ils s'adaptent à deux hôtes différents puisque la maturation a lieu chez l'homme mais la différenciation en gamète et la fécondation se déroule dans l'estomac du vecteur.

Erythrocytes infectés

Les hématies parasitées subissent des modifications morphologiques et fonctionnelles. Les granulations de Schüffner sont retrouvées sur la membrane des réticulocytes infectés par *P. vivax* et *P. ovale*. Les taches de Maurer apparaissent sur les érythrocytes parasités par *P. falciparum*. Des protubérances appelées knobs sont observées sur les globules rouges infectés par *P. falciparum*. Ces knobs sont responsables de l'adhérence des hématies parasitées à l'endothélium. La forme est aussi modifiée en passant d'un aspect biconcave à globuleux. La déformabilité diminue. L'hématie augmente de volume chez *P. vivax*, alors qu'elle a tendance à diminuer chez *P. malariae* et qu'elle devient ovalisée chez *P. ovale*. La perméabilité membranaire change également entraînant la pénétration du glucose sanguin, celui-ci étant la source d'énergie du parasite.

3.3 Cycle chez l'anophèle

Cette partie est basée sur les travaux de MOUCHET *et al.* 2004 ; CARNEVALE et ROBERT 2009 ; GUILLAUME 2009.

Pour être transmis d'un hôte vertébré à l'autre, le *Plasmodium* passe obligatoirement par le moustique. Le cycle sexué ou cycle sporogonique du parasite se déroule chez l'anophèle femelle (figure 11). La sporogonie a lieu dans l'estomac et les glandes salivaires. Les différentes étapes de la sporogonie sont la fécondation, la croissance des oocystes, la libération et la migration des sporozoïtes.

Lorsque l'anophèle prend un repas de sang en piquant un sujet impaludé, il ingère les différentes formes du parasite ainsi que les stades sexués (microgamétocytes mâles et macrogamétocytes femelles). Dans l'estomac, les divers éléments asexués (trophozoïtes, schizontes) sont digérés ainsi que les hématies qui libèrent les gamétocytes. Seuls ces derniers continuent leur développement en se transformant en gamètes mâles et femelles. Ces modifications sont liées au changement de température et de pH de l'homme au vecteur. Ils évoluent si la température ambiante est de 20 à 24°C et si le pH intestinal de l'anophèle est de 7,5 à 8,5 (GUILLAUME 2009).

Un gamétocyte femelle donne rapidement un gamète femelle ou macrogamète. Ces gamètes sont réceptifs et attirent les gamètes mâles. Le gamétocyte mâle subit trois divisions nucléaires successives. De la périphérie de celui-ci, 8 filaments cytoplasmiques comprenant chacun un noyau se détachent entraînant la formation de 8 éléments fusiformes flagellés et mobiles dans le contenu stomacal. Ce processus, d'environ 10 minutes, s'appelle l'exflagellation. Donc, un gamétocyte mâle donne 8 gamètes mâles ou microgamètes, on parle d'octoploïdie.

Environ une heure après l'ingestion, dans l'estomac du vecteur, les gamètes mâles fécondent les gamètes femelles. Leurs noyaux fusionnent. La fécondation donne un œuf ou zygote diploïde appelé l'ookinète. Il est mobile et il sécrète des substances protéolytiques lui permettant de traverser la membrane péritrophique du tube digestif et la paroi stomacale. Il s'enkyste au niveau de la face externe de la paroi de l'estomac tout en s'entourant d'une capsule protectrice. L'ookinète se transforme ainsi en oocyste. Cette phase prend environ 24 heures. Il y a recombinaison des gènes des parasites par la fusion des noyaux suivie d'une méiose. Lorsque les deux génomes proviennent d'un même clone, on parle d'autofécondation, dans le cas contraire c'est une fécondation croisée.

La sporogénèse consiste en la division successive du noyau de l'oocyste. Son cytoplasme s'organise en fines bandelettes autour des nouveaux noyaux. Ces cellules de forme allongée sont les sporoblastes qui se transforment en sporozoïtes. La multiplication des cellules parasitaires entraîne la maturation de l'oocyste et une augmentation de taille qui passe de 8 μm à 60 μm de diamètre. L'éclatement de l'oocyste mûr libère les sporozoïtes autour de l'estomac de l'anophèle.

Les sporozoïtes passent ensuite dans la cavité générale où ils achèvent leur maturation. Les oocystes produisent des milliers de sporozoïtes, environ 8000 pour *P. falciparum*. Puis, les sporozoïtes se dirigent vers les glandes salivaires. Ils s'y accumulent en 24 à 48 heures.

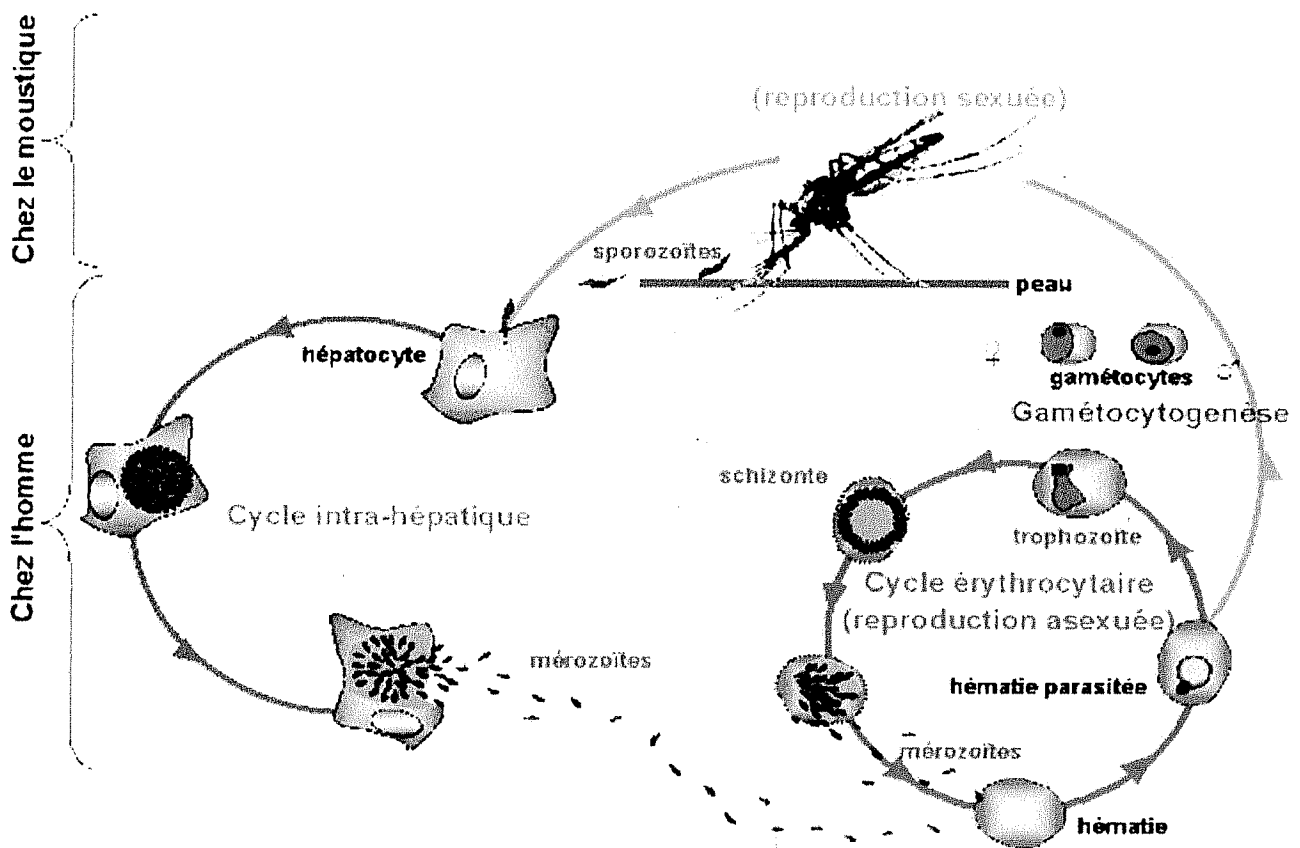


Figure 11 : Cycle biologique du *Plasmodium* (Institut Pasteur 2003)

Chaque glande peut contenir quelques milliers de sporozoïtes chez l'anophèle infecté. Ils sont alors infectants pour l'homme, c'est-à-dire qu'ils sont capables de pénétrer dans les hépatocytes. Cette aptitude est acquise dès la sortie des sporozoïtes de l'oocyste avec la formation du complexe apical et la synthèse de la protéine circumsporozoïtique.

La durée du cycle sporogonique, de l'absorption des gamétocytes au sporozoïtes infectants dans les glandes salivaires de l'anophèle, prend en moyenne 10 à 40 jours. Elle dépend de la température ambiante et de l'espèce plasmodiale. A 25°C, elle dure 10 jours pour *P. vivax*, 13 jours pour *P. falciparum*, et de 18 à 20 jours pour *P. malariae* et *P. ovale*. A 20°C, elle augmente à 25 jours pour *P. vivax*, à 30 jours pour *P. falciparum*. Plus la température est élevée plus la sporogonie est courte. Par exemple, elle est de 8 jours à 30°C pour *P. falciparum*. Par contre, le cycle s'arrête à des températures inférieures à 16°C (18°C pour *P. falciparum*) et supérieures à 35°C.

3.4 Spécificités de *P. falciparum*

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; GACHOT *et al.* 2004 ; MOUCHET *et al.* 2004.

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus répandue et la plus redoutable. Elle est responsable de l'accès grave et de la forte mortalité infantile notamment en Afrique.

Cette espèce parasite les hématies de tous âges induisant des parasitémies très élevées jusqu'à 40 à 50 %. Seul le début de la schizogonie se déroule dans le sang périphérique. La phase de maturation en schizonte érythrocytaire a lieu dans les capillaires des organes, notamment dans les capillaires encéphaliques entraînant une encéphalite palustre, ou dans le placenta chez la femme enceinte. De plus, l'hématie est pluriparasitée. Le rythme des schizogonies sanguines est généralement plus courte avec un possible accès tous les jours entraînant une forte densité parasitaire.

Les knobs sont des protubérances qui se situent sur la membrane des globules rouges parasités. Ils ont un rôle dans l'adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales des vaisseaux, ainsi que l'adhérence des hématies saines aux parasitées et des hématies parasitées entre elles. La cytoadhérence est à l'origine de la séquestration des érythrocytes. Elle provoque la formation de rosettes entraînant des thromboses capillaires. Ces dernières sont responsables d'une anoxie tissulaire ou d'un œdème viscéral, principalement au niveau du cerveau, mais aussi des autres organes (rate, foie, reins).

L'éclatement d'un schizonte de *P. falciparum* libère de très nombreux mérozoïtes, environ 40000, contrairement aux autres espèces de *Plasmodium* dont un schizonte libère environ 15000 mérozoïtes. Les gamétocytes sont infectants pour l'anophèle pendant 2 à 3 semaines dans le cas de l'espèce *P. falciparum*, alors qu'ils ne le sont que pendant 5 à 10 jours pour les autres espèces.

Il existe un grand polymorphisme génétique de *P. falciparum*. Des gamétocytes mâles et femelles provenant de souches parasitaires différentes peuvent coexister chez un sujet parasité. Lorsque l'anophèle ingère deux lignées parasitaires différentes, leur croisement forme des clones recombinants. Comme il peut prendre plusieurs repas sanguin, il y a une augmentation des recombinaisons, donc une augmentation du nombre de clones.

4. CLINIQUE

La symptomatologie du paludisme, représentée essentiellement par des accès simples, est liée au parasitisme des hématies. Les signes cliniques varient selon l'espèce de *Plasmodium*. Ils vont de l'infection asymptomatique à l'accès simple avec une évolution vers un accès grave qui peut entraîner la mort du patient.

On différencie le paludisme-infection chez l'homme porteur du *Plasmodium* du paludisme-maladie chez l'homme malade par l'importance de la parasitémie. *Plasmodium falciparum* est le plus dangereux. Il peut entraîner des accès graves et éventuellement le décès en l'absence de traitement. Or, dans les zones endémiques, les porteurs asymptomatiques à faible parasitémie de *P. falciparum* constituent plus de 90 % des sujets atteints.

Les manifestations cliniques et leur gravité dépendent de nombreux facteurs liés au parasite comme l'espèce plasmodiale, sa densité et son développement ; liés au sujet infecté comme le niveau de prémuniton, l'état nutritionnel ; mais aussi des affections associées (bactériologiques ou virales).

4.1 Symptomatologie dans les accès simples

Cette partie est basée sur les travaux de GACHOT *et al.* 2004 ; BOUREE 2006 ; GUILLAUME 2009 ; E.PILLY 2010.

Il existe des tableaux cliniques communs à toutes les espèces de *Plasmodium* humains avec des différences dans l'intensité des manifestations selon le parasite. Les accès simples comprennent la primo-invasion et les accès de reviviscence à fièvre périodique. Certains statuts sont à l'origine de tableau particulier lié à l'âge du malade comme un enfant ou lié à son état par exemple une femme enceinte.

Le paludisme clinique est défini comme la succession de poussées fébriles et des symptômes liés à la présence de *Plasmodium* dans le sang d'un sujet infecté. Il existe un seuil de parasitémie entraînant des manifestations cliniques, généralement il est supérieur à 10000 parasites par μL de sang. La parasitémie patente correspond au nombre de parasites visibles à l'examen microscopique de sang. La parasitémie subpatente correspond à la présence de parasites dans le sang mais dont le nombre est insuffisant pour être visibles au microscope. Cette dernière est liée au paludisme asymptomatique.

La période d'incubation, dans le cas d'une primo-invasion, correspond à la phase hépatique du parasite qui est strictement asymptomatique. L'incubation prend environ une dizaine de jours : 7 jours minimum et inférieur à 2 mois pour *P. falciparum*, 10 à 15 jours et jusqu'à plusieurs mois ou années pour les formes tardives de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* (OMS 2010).

L'accès est précédé d'une phase prodromale de une à deux jours comprenant lassitude et nausées. Les schizogonies érythrocytaires augmentent la parasitémie qui devient patente, puis elle dépasse le seuil clinique entraînant l'apparition des symptômes. Le sujet devient fébrile. C'est l'accès palustre.

L'accès simple de primo-invasion par *P. falciparum* chez un sujet non immun comme un jeune enfant comprend de la fièvre associée à un syndrome algique et des troubles digestifs. La fièvre est due au pigment palustre, l'hémozoïne qui est une substance pyrogène libérée lors de l'éclatement des hématies parasitées. Au départ, le cycle érythrocytaire est mal synchronisé à l'origine d'une fièvre progressivement croissante. Elle devient continue, en plateau ou irrégulière évoluant par plusieurs pics par jours (figure 12).

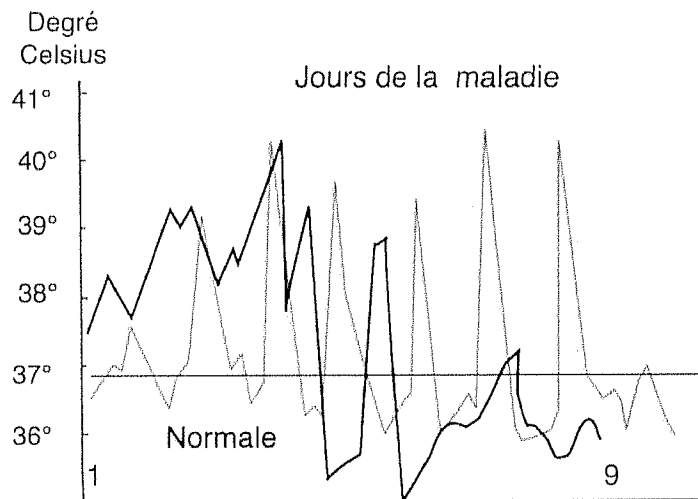


Figure 12 : Fièvre irrégulière lors de l'accès palustre (GUILLAUME 2009)

Ces poussées fébriles atteignent 38 à 40°C et sont accompagnées de frissons ou de sueurs profuses. Le syndrome algique comprend des céphalées, des myalgies, des arthralgies et des courbatures. Les troubles gastro-intestinaux, surtout observés chez les enfants, associent nausées, vomissements, diarrhées, troubles abdominaux et de l'anorexie. Les diarrhées et vomissements peuvent entraîner une déshydratation. Les symptômes respiratoires sont fréquents, mais généralement non spécifiques. On observe souvent de la toux chez l'enfant. Puis, il y a une altération de l'état général. Parfois, un herpès labial apparaît. Le foie et la rate ne sont pas palpables au début. Puis, on retrouve une hépatomégalie douloureuse et un subictère. Chez l'enfant, la rate est palpable au bout de quelques jours.

Chez un sujet partiellement immun, l'accès de paludisme comprend une fièvre continue de quelques jours, de l'asthénie, une splénomégalie, de l'anémie et de la pâleur.

Cette symptomatologie clinique n'est pas spécifique, souvent c'est un tableau de gastro-entérite fébrile. Le risque est de faire le mauvais diagnostic. Or, une infection à *P. falciparum* peut évoluer rapidement de l'accès simple vers un accès grave. Mais, correctement traité, l'évolution de l'accès est favorable.

Pour les autres espèces, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, l'accès de primo-invasion entraîne pratiquement les mêmes manifestations (fièvre, céphalées, myalgies, nausées, vomissements, et parfois des diarrhées chez l'enfant). Mais, les symptômes sont moins intenses. Il n'y a pas de splénomégalie et l'accès n'évolue pas vers un accès grave. La guérison spontanée est possible, mais des accès de reviviscence peuvent avoir lieu des mois ou années après la première piqûre infectante.

En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme. Si les schizontes éclatent en même temps, la fièvre est intermittente à rythme tierce ou quarte (figure 13). La périodicité est une des principales caractéristiques cliniques du paludisme. L'accès palustre à fièvre périodique correspond soit à une reviviscence schizogonique due aux hypnozoïtes chez *P. vivax* et *P. ovale* ; soit une schizogonie érythrocytaire retardée chez *P. malariae* ; soit il suit une primo-invasion pour *P. falciparum*.

Le rythme des accès palustres est différent selon l'espèce plasmodiale. Pour *P. vivax* et *P. ovale*, le rythme des schizogonies est de 48 heures entraînant une fièvre tierce bénigne. Dans ce cas, les accès ont lieu les premier, troisième et cinquième jours. *Plasmodium malariae* évolue en 72 heures dans le sang à l'origine d'une fièvre quarte. Il y a des accès les premier, quatrième et septième jours. *Plasmodium falciparum* évolue à un rythme tierce de 48 heures ou de 36 heures ou 24 heures, mais généralement il est irrégulier. Il donne une fièvre tierce maligne.

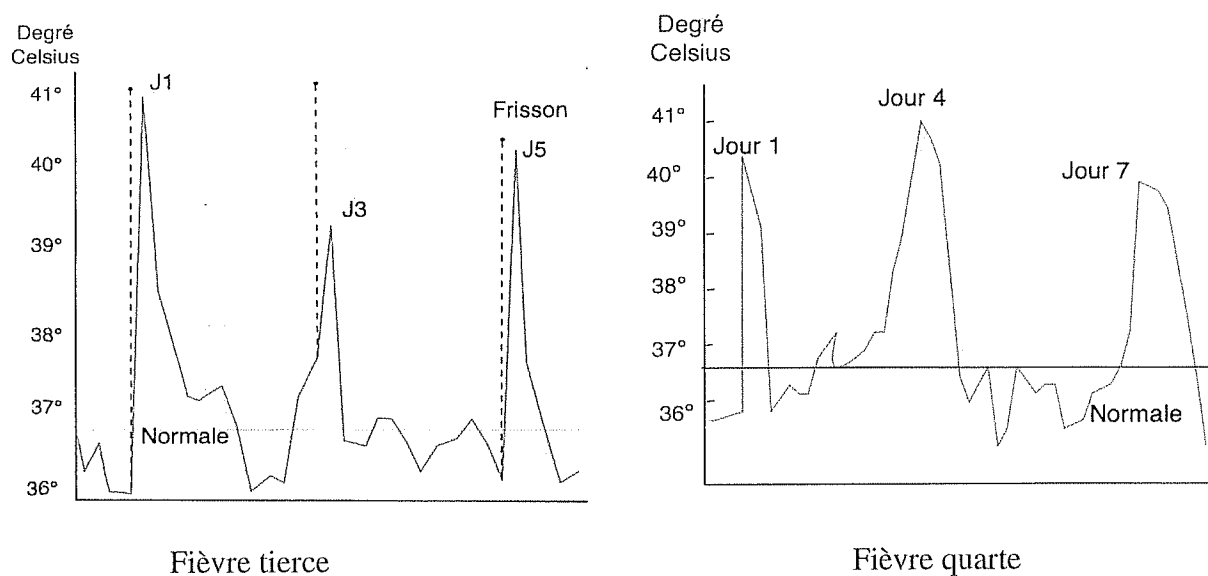


Figure 13 : Périodicité des accès palustres (d'après GUILLAUME 2009)

Comme chaque accès se déroule d'une manière stéréotypée, il est plus facile à diagnostiquer que l'accès de primo-invasion. L'accès palustre à fièvre périodique se caractérise par une succession de trois stades : frissons, chaleur, sueurs. Il se répète selon un rythme régulier. Il dure une dizaine d'heures.

Tout d'abord, le patient est pris de frissons. Il a une sensation de froid et de malaise intense. Sa température est de 39°C, la tension artérielle diminue, la rate s'hypertrophie. Ce stade froid dure environ une heure.

Puis, c'est la période chaude. Les signes cliniques sont une fièvre avec des températures atteignant les 40 à 41°C, des céphalées, des vomissements, des douleurs abdominales, quelque fois un état d'excitation, et souvent des convulsions chez l'enfant. La peau du malade est brûlante, rouge et sèche. Le pouls est rapide et la tension artérielle augmente. La rate diminue de volume. Cette phase dure 3 à 4 heures.

Enfin, le troisième stade se compose de sueurs profuses lorsque la température diminue brusquement, d'une crise polyurique avec des urines foncées. Le patient est asthénique et courbattu. Cette phase dure 2 à 4 heures. Elle est parfois suivie d'une sensation d'euphorie ou de bien-être.

Les aspects particuliers

Dans l'infection à *P. vivax* et *P. ovale*, la succession classique de frissons, chaleur et sueurs est exceptionnelle. Les différences entre les espèces sont résumées dans le tableau suivant (tableau 2).

Espèce	T°C	Primo-invasion	Type de fièvre	Formes graves	Clinique particulière	Hypnozoïtes	Recrudescence ou Rechute
<i>P. falciparum</i>	21°C	oui	tierce maligne	oui	FBH, PVE, SPH	non	pas de rechute, reprise schizogonique rare
<i>P. vivax</i>	16°C	oui	tierce bénigne	non	PVE	oui	rechute tardive (mois ou années)
<i>P. ovale</i>	16°C	plus ou moins	tierce bénigne	non	non	oui	rechute tardive (mois ou années)
<i>P. malariae</i>	15°C	plus ou moins	quarte	non	PVE plus ou moins	non	recrudescence par reprise schizogonique

FBH : Fièvre Biliéuse Hémoglobinurique, PVE : Paludisme Viscéral Evolutif, SPH : Splénomégalie Palustre Hyperimmune, T°C : Température (isotherme moyen)

Tableau 2 : Caractéristiques des espèces de *Plasmodium* (d'après GACHOT *et al.* 2004)

Donc, les conséquences de l'infection sont diverses chez l'homme : soit il est infecté mais asymptomatique avec une faible parasitémie, soit il a des accès simples avec une parasitémie élevée, soit il est porteur d'hypnozoïtes dans le foie donnant des accès palustres ultérieurement, soit une parasitémie très élevée à *P. falciparum* entraîne un accès grave.

4.2 Paludisme grave

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; DATRY *et al.* 1996 ; MOUCHET *et al.* 2004 ; BOUREE 2008.

En l'absence de traitement ou en cas de résistance du parasite, l'accès simple à *P. falciparum* peut évoluer rapidement vers un accès grave potentiellement mortel. Il est à l'origine de forme cérébrale et d'anémie sévères. L'accès grave est une urgence diagnostique et thérapeutique.

Il est défini par l'existence de signes neurologiques aigus au cours d'un accès palustre à *P. falciparum*. Il faut de plus rechercher les autres signes de gravité. Le décès est généralement dû à la défaillance d'un ou plusieurs organes. Pour une issue favorable, il faut instaurer rapidement une réanimation.

Les populations les plus vulnérables face au paludisme grave sont surtout les jeunes enfants, la femme enceinte, les sujets non immuns, les personnes âgées, les immunodéprimés, les sujets atteints d'une pathologie chronique comme l'insuffisance respiratoire ou rénale.

La gravité du paludisme à *P. falciparum* est liée aux différents facteurs caractérisant cette espèce, en particulier les knobs à l'origine de la séquestration des hématies qui entraîne la formation de thromboses vasculaires et de lésions tissulaires. Ces lésions sont liées aux phénomènes immunologiques (Ag-Ac, lymphocytes T CD 4), à la production de cytokines comme le TNF (tumor necrosis factor), aux substances pyrogènes, mais aussi à la diminution du débit circulatoire. Ces produits sont à l'origine d'une anoxie tissulaire (BOUREE 2006). Cependant, il existe des souches de *P. falciparum* ne produisant jamais de knobs et des souches possédant des protubérances sans entraîner de neuropaludisme.

Le paludisme grave débute progressivement ou brutalement après un tableau d'accès simple. L'accès est composé généralement par une triade symptomatique de fièvre, coma et convulsions, accompagnés fréquemment de détresse respiratoire. A début progressif, il s'installe une fièvre et des mêmes symptômes de primo-infection avec une intensité plus importante des céphalées et de la prostration. A début brutal, le sujet en bonne santé, souvent un jeune enfant, s'enfonce en quelques heures dans un coma fébrile avec des crises convulsives. Les principaux syndromes associés à l'accès palustre grave sont le neuropaludisme, l'anémie, l'insuffisance rénale. Les autres symptômes observés sont l'hypoglycémie, des troubles hydroélectrolytiques, un œdème pulmonaire, une détresse respiratoire, un collapsus circulatoire, une hépatosplénomégalie, un ictère intense, des troubles hémorragiques.

Le paludisme cérébral ou neuropaludisme est caractérisé par la présence d'une encéphalopathie aiguë associée à un coma de stade variable, une fièvre élevée quasi constante de 39 à 41°C, et un pouls accéléré.

Les différentes manifestations neurologiques sont l'altération de la conscience, les convulsions, l'abolition des réflexes. Les troubles de la conscience passant de l'obnubilation au coma profond généralement calme, sont très fréquents. Les stades comateux sont évalués par l'échelle de Glasgow chez l'adulte et l'enfant, ou par l'échelle pédiatrique de Blantyre chez les très jeunes enfants. Un coma prolongé entraîne des séquelles irréversibles chez plus de 10 % des enfants et chez 5 % des adultes. Les convulsions, deuxième signe neurologique fréquemment rencontré après les troubles de la conscience, sont souvent généralisées et répétées. Elles ont surtout lieu chez les enfants. Dans l'encéphalopathie palustre, il y a plus de deux crises convulsives par 24 heures et elles durent plus de 15 minutes. Les autres signes neurologiques sont variable dans le temps et dans leur localisation. Cela comprend des paralysies fugaces, de la confusion, de la prostration, une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

L'anémie touche surtout les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hématocrite est souvent inférieur à 20 %.

L'insuffisance rénale, plus fréquente chez l'adulte, présente deux aspects : soit, c'est une insuffisance fonctionnelle avec oligurie ; soit plus rarement, c'est une insuffisance aiguë organique avec oligo-anurie due à une nécrose tubulaire aiguë ischémique. L'oligurie fonctionnelle, généralement observée, est due à l'adhérence des hématies parasitées, à l'accumulation d'hémoglobine et des débris au niveau des tubules rénaux entraînant l'hypovolémie et la déshydratation. Donc, le processus est réversible sous une bonne réhydratation.

L'hypoglycémie est plus fréquente chez l'enfant avant tout traitement et elle est retrouvée en particulier chez la femme enceinte. Mais généralement, on l'observe après un traitement par la quinine qui entraîne une hyperinsulinémie.

L'œdème pulmonaire est une complication rare comprenant une dyspnée aiguë pouvant aller jusqu'à une détresse respiratoire responsable de 50 % des décès.

Les troubles hémorragiques comprennent des signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), des saignements gingivaux, des épitaxis, des pétéchies et des hémorragies générales.

Dans quelques cas, il peut y avoir un état de choc avec une température basse, une peau cyanosée, une douleur thoraco-abdominale, de l'hypotension ou de la tachycardie.

Le paludisme grave ou compliqué à *P. falciparum* correspond à la présence des formes asexuées du parasite dans le sang et d'au moins un critère clinique ou biologique. Ce sont les différents critères de gravité du paludisme (tableau 3). La fréquence de ces signes cliniques et biologiques est variable. Mais, un traitement peut être débuté en l'absence de certitude diagnostique, notamment dans le cas de symptômes neurologiques, respiratoires ou circulatoires.

Donc, tout accès grave constitue une urgence, car non traité, il peut être mortel en 2 à 3 jours. Le patient doit être hospitalisé, en réanimation si nécessaire et traité par voie parentérale. L'évolution dépend de la rapidité du diagnostic et du traitement. Mais, même avec un traitement, la mortalité due au paludisme grave reste de 10 à 30 % (DANIS *et al.* 1991).

Critères cliniques	Critères biologiques
Troubles de la conscience (score de Glasgow ≤ 10 chez l'adulte, score de Blantyre ≤ 2 chez l'enfant)	Hémoglobinurie
Convulsions répétées ($\geq 2/24$ h)	Acidose pH $< 7,35$
Prostration	Hypoglycémie $< 2,2$ mmol/L
Etat de choc (PA < 80 mmHg)	Hyperlactatémie > 5 mmol/L
Saignement anormal	Hyperparasitémie > 4 %
Anémie	Hémoglobine < 5 g/dL, Hématocrite < 15 %
Insuffisance rénale	Diurèse < 400 mL/24 h, Créatininémie < 265 μ mol/L
Œdème pulmonaire. Détresse respiratoire (dyspnée)	
Ictère	

Tableau 3 : Critères de gravité de l'accès compliqué (d'après OMS 2000)

De plus, il existe des différences entre le paludisme grave chez l'enfant et chez l'adulte (tableau 4).

Symptômes	Enfants	Adultes
Durée de la phase pré-pernicieuse	Courte (1 à 2 jours)	Moyenne (2 jours)
Toux	Fréquente	Rare
Parasitémie initiale	Elevée $> 500000/\mu$ L	Variable 5000 à $100000/\mu$ L
Ictère	Rare	Fréquent
Hypoglycémie	Fréquente	Rare (ou induite par la quinine)
Insuffisance rénale	Rare	Fréquente
Œdème pulmonaire	Rare	Fréquent
Convulsions	Fréquentes	Moins fréquentes
Aggravation	1 à 2 jours	Plusieurs jours
Durée du coma (sous traitement)	Brève (1 à 2 jours)	Longue (2 à 4 jours)
Séquelles neurologiques	10 % des cas	Rares

Tableau 4 : Différences entre les accès graves de l'enfant et de l'adulte (d'après OMS 2000)

4.3 Complications

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; GACHOT *et al.* 2004 ; CHABASSE *et al.* 2010.

L'infection palustre peut se compliquer de différentes façons selon l'espèce plasmodiale. *Plasmodium falciparum* cause l'accès grave vu précédemment, le paludisme viscéral évolutif (PVE), la fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH). *Plasmodium malariae* donne des complications rénales. *Plasmodium vivax* et *P. ovale* n'entraînent en théorie pas de complications.

Chez les jeunes enfants, les accès graves à *P. falciparum* peuvent provoquer des problèmes neurologiques pendant le reste de leur vie. Ce sont généralement des troubles psychomoteurs : une faiblesse, des troubles de l'attention, de l'élocution et du langage, l'épilepsie, la cécité.

Le paludisme viscéral évolutif (PVE) touche surtout chez les jeunes enfants en zone d'endémie ayant des accès palustres répétés et mal traités à *P. falciparum*. C'est une forme subaiguë ou chronique pouvant être grave chez les enfants insuffisamment ou non prémunis. Les symptômes associent de l'anémie avec pâleur et asthénie. Il y a souvent une fébricule autour de 37,5°C avec parfois des poussées fébriles à 38°C ou 38,5°C. On observe chez l'enfant un amaigrissement, une altération de l'état général avec de l'asthénie, de l'anorexie et une évolution prolongée entraîne un retard staturo-pondéral. La splénomégalie est constante, volumineuse et sensible. La rate peut se rompre. Parfois, il y a une dyspnée et des oedèmes des membres inférieurs. Tous ces signes peuvent être réduits à une anémie majeure. Chez l'adulte, les manifestations sont surtout digestives avec des nausées, des diarrhées et de l'anorexie qui provoquent un amaigrissement rapide. Les signes disparaissent lentement lorsque la prémunition est établie et efficace.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH), exceptionnelle, survient généralement chez des sujets en zone d'endémie prenant une chimioprophylaxie irrégulière ou des traitements répétés mais incomplets par la quinine. Le facteur déclenchant est une nouvelle prise de quinine. Des cas ont aussi été observés avec l'halofantrine et la méfloquine. Elle est d'origine immunoallergique et consiste en une hémolyse intravasculaire massive. Le tableau clinique comprend de la fièvre qui augmente brutalement à 40°C, des lombalgies, des nausées, des vomissements alimentaires puis bilieux, de la pâleur, une asthénie importante. Un ictère hémolytique apparaît avec de l'anémie, une oligurie pouvant évoluer vers l'anurie.

Les complications du paludisme à *P. malariae* sont surtout rénales. Elles se développent tardivement et se traduisent par une néphrite quartane, une néphrose, une glomérulonéphrite ou une sclérose secondaire du rein. Les troubles rénaux graves ne sont pas réversibles sous traitement et sont généralement de pronostic fatal. Les atteintes sont caractérisées par des dépôts de complexes immuns, d'immunoglobulines (Ig), principalement IgM, mais aussi de complément sur la membrane basale des glomérules. Ce qui provoque des lésions rénales chroniques.

4.4 Immunité acquise : la prémunition

Cette partie est basée sur les travaux de MOUCHET *et al.* 2004 ; BOUREE 2006 ; GUILLAUME 2009.

Les populations vivant en zone d'endémie, soumises à des infections palustres fréquentes et répétées, acquièrent progressivement une immunité relative. C'est la prémunition. Les parasitémies sont faibles et les manifestations cliniques majeures sont absentes.

Une exposition continue aux *Plasmodium* est nécessaire pour développer la prémunition. Généralement, elle apparaît en 2 à 6 ans et elle est entretenue par la présence du parasite chez l'hôte. Cette immunité est non stérilisante, incomplète et elle n'est jamais définitive. Si le sujet quitte la zone d'endémie et qu'il n'est plus exposé aux piqûres infectantes, elle disparaît en quelques mois, 12 à 24 mois. C'est pour cela qu'on parle d'un état de prémunition ou de semi-immunité.

L'état de prémunition est supporté par les immunoglobulines, d'abord les IgM, puis les IgG. Il y a une stimulation polyclonale antigénique induite par le parasite et entretenue par les piqûres infectantes répétées. Des mécanismes immunitaires cellulaires dépendant d'anticorps se mettent également en place. Ils sont à l'origine de la phagocytose des mérozoïtes par les monocytes et les polynucléaires.

La prémunition entraîne une diminution de la parasitémie et des effets pathogènes du parasite, donc elle limite la survenue d'accès simples et le risque de formes graves. Ainsi, le nombre de porteurs de *Plasmodium* augmente tout en restant asymptomatique. Ces sujets prémunis constituent le réservoir du parasite.

Comme elle s'établit en plusieurs années, dans les zones de transmission intense, les plus touchés sont les jeunes enfants à partir de 4 à 6 mois, du fait de la protection maternelle qui diminue et ce jusqu'à 4 à 6 ans avant l'acquisition de la prémunition. Par contre, dans les zones à faible transmission du paludisme ou épidémiques, l'immunité ne se développe pas ou très peu, donc toutes les classes d'âge sont touchées.

5. DIAGNOSTIC

Le diagnostic du paludisme est toujours une urgence, du fait qu'il existe des formes graves et compliquées, notamment l'accès palustre à *P. falciparum*. Il est important de différencier les porteurs asymptomatiques des malades atteints d'accès palustres nécessitant un traitement rapide et efficace.

Dans la majorité des cas, le diagnostic de laboratoire est matériellement difficile voire impossible dans les centres de santé des pays en développement d'Afrique. Il reste alors le diagnostic clinique ou présomptif. Cependant, comme le tableau clinique peut ne pas être spécifique, l'examen biologique doit rester systématique.

Il existe différents moyens de diagnostic de l'infection palustre : des moyens directs ou indirects. Dans les zones de paludisme stable, un seuil de pyrexie peut être déterminé. C'est la parasitémie à partir de laquelle apparaît la fièvre. Il permet de différencier les parasitémies élevées responsables d'accès palustre des faibles parasitémies asymptomatiques.

5.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic du paludisme est d'abord clinique, mais il est erroné dans 50 % des cas.

Le premier signe d'appel est une fièvre au-dessus de 38°C avec ou non une sensation de malaise. La séquence de frissons-chaleur-sueurs avec la périodicité de l'accès sur un rythme tierce ou quarte permet un diagnostic, mais ce signe n'est pas constant. A cela s'ajoutent souvent des céphalées, de l'anorexie, des nausées, des vomissements et des diarrhées et une possible splénomégalie. L'enfant peut être atteint de convulsions (MOUCHET *et al.* 2004).

Quand on suspecte un cas de paludisme, il faut obligatoirement rechercher les signes de gravité, notamment les symptômes neurologiques, qui nécessitent une hospitalisation.

Le diagnostic différentiel est nécessaire pour écarter les entérovirus (salmonellose), les arbovirus (dengue, fièvre à phlébotomes), la leishmaniose viscérale. On le différencie d'une méningite par le fait que dans le paludisme, il n'y a pas de vraie raideur méningée et un liquide céphalorachidien normal et limpide (DANIS *et al.* 1991).

En zone d'endémie, le paludisme est systématiquement évoqué face aux symptômes précédemment décrits, bien que le tableau clinique peut être trompeur. Par exemple, la fièvre peut être absente ou peu élevée. La prise d'une chimioprophylaxie ne doit pas faire écarter l'accès palustre car celle-ci peut être inadaptée ou mal suivie. Face aux signes cliniques, la consultation d'un service de santé est nécessaire, ainsi que la confirmation par un diagnostic biologique, c'est-à-dire la présence des *Plasmodium* dans le sang.

5.2 Diagnostic biologique

Cette partie est basée sur les travaux de DATRY *et al.* 1996 ; DELUOL *et al.* 1998 ; MOULINIER 2003 ; BERRY *et al.* 2009 ; GUILLAUME 2009.

5.2.1 Paramètres biologiques modifiés

Plusieurs facteurs biologiques sont modifiés au cours de l'accès palustre : le nombre d'hématies, de plaquettes, les enzymes hépatiques, la glycémie.

Une anémie, d'intensité variable, est fréquente. Mais, elle est souvent retardée. Généralement, elle n'est pas mesurable au début de l'accès de primo-invasion. Elle est de type hémolytique, normochrome et normocytaire. Elle est caractérisée par une hématicrite inférieure à 20 % ou une hémoglobine inférieure à 5 g/dL.

Une thrombopénie importante est fréquente et précoce. Elle apparaît en 24 à 48 heures. Elle est due au relargage d'adénosine diphosphate (ADP) lors de l'éclatement des hématies parasitées. Le taux de plaquettes est inférieur à 150000/ μ L.

Au début de l'accès, il y a hyperleucocytose suivie d'une leuconéutropénie observée surtout chez les enfants en cas d'accès grave.

On a aussi une hypoglycémie. Une glycémie inférieure à 2,2 mmol/L (ou 0,4 g/L) est un signe de mauvais pronostic.

Les paramètres hépatiques sont également perturbés. Il y a une hyperbilirubinémie due à l'hémolyse importante. Les enzymes hépatiques comme les transaminases, phosphatases alcalines, lactate deshydrogénases, gamma GT, augmentent due à la cytolysse ou au cholestase intrahépatique. On note une hypertriglycéridémie. Mais, habituellement, il n'y a pas d'hypocholestérolémie.

De plus, la vitesse de sédimentation augmente, la protéine C réactive est en général supérieure à 100 mg/L, et il existe une hypergammaglobulinémie avec une augmentation des immunoglobulines surtout des IgG.

5.2.2 Identification des différents stades du *Plasmodium*

La différenciation des espèces de *Plasmodium* se fait par les caractéristiques morphologiques des divers stades de développement du parasite observables au microscope. Il faut aussi tenir compte des modifications de l'hématie parasitée.

Les principaux caractères des formes sanguines permettant le diagnostic d'espèce sont : la taille de l'anneau (trophozoïte jeune), les contours de la forme amiboïde (trophozoïte âgé), le nombre et la disposition des noyaux dans le schizonte mûr, la forme des gamétocytes, l'abondance ainsi que la localisation et la couleur du pigment. Au niveau du globule rouge parasité, ce sont les modifications de la taille, de la forme, de la colorabilité ou encore la présence de granulations (tableau 5).

P. falciparum

L'espèce parasite les hématies de tous âges dont la taille, la forme et la coloration restent les mêmes. Mais, les taches de Maurer de couleur violet foncé apparaissent sur la membrane. Les jeunes trophozoïtes, par deux ou trois dans une même hématie, ont une taille égale ou inférieure au tiers du diamètre de celle-ci ; ils ont un aspect de bague en chaton souvent polynucléés. On n'observe pas le pigment. Les schizontes sont absents du sang périphérique, ce qui donne au frottis un aspect monomorphe car il n'y a qu'un seul stade. Les gamétocytes typiques ont la forme d'un croissant ou d'une banane.

P. vivax

Cette espèce parasite les réticulocytes et les jeunes hématies qui sont de plus grande taille et souvent de forme polygonale. Les granulations de Schüffner sont constantes mais pas toujours visibles en fonction du pH de coloration. Les jeunes trophozoïtes, dont la taille varie entre le quart et les 2/3 du diamètre de l'hématie, ont la forme d'une bague en chaton, puis ils prennent une forme amiboïde caractéristique. Les gamétocytes, de forme arrondie, sont plus grands que l'hématie ; ils possèdent un gros noyau et un pigment noir. L'aspect du frottis est plus panaché car différents stades du parasite se trouvent dans le sang périphérique.

P. ovale

Les hématies parasitées par cette espèce deviennent pourprées, ovalisées. Les granulations de Schüffner sont abondantes et grosses. Les trophozoïtes et les schizontes se déforment, mais ils ne deviennent pas amiboïde. Le schizonte mûr ou rosace a la même taille que l'hématie. Tous les stades du parasite sont présents dans le sang périphérique.

P. malariae

Cette espèce parasite les hématies âgées, plus petites et plus colorées, qui ne sont pas déformées. On n'observe ni taches ni granulations. Le pigment apparaît dès la forme anneau en un ou deux points noirs ; puis des grains brun-noirâtre se distinguent. Le trophozoïte et le schizonte peuvent avoir l'aspect d'une bande ou d'un quadrilatère. Les mérozoïtes sont disposés régulièrement autour d'un amas de pigment dans le schizonte mûr.

5.2.3 Méthodes de diagnostic

Cette partie est basée sur les travaux de PROUX *et al.* 2001 ; GACHOT *et al.* 2004 ; BERRY *et al.* 2009 ; GUILLAUME 2009 ; BATWALA *et al.* 2010.

Il existe deux types de techniques pour diagnostiquer biologiquement le paludisme : soit des techniques directes ou parasitologiques comme le frottis mince, soit des techniques indirectes qui font appel à l'immunologie ou à la biologie moléculaire.

Méthodes parasitologiques

Le diagnostic parasitologique permet de confirmer le diagnostic clinique par la mise en évidence des *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique. Lorsque les parasitémies sont très faibles, cette recherche des hématozoaires est plus difficile. Les techniques directes sont la goutte épaisse, le frottis mince et le test QBC (Quantitative Buffy Coat).

La microscopie avec la goutte épaisse et le frottis mince recherche les formes asexuées du parasite dans le sang. Elles nécessitent un minimum de matériel : un colorant, un microscope à lecture par immersion. Elles sont colorées au May-Grünwald-Giemsa (MGG) qui colorie le cytoplasme des *Plasmodium* en bleu, leur noyau en rouge, le pigment palustre sous forme de grains en brun-jaunâtre. La vacuole est incolore.

Le prélèvement est effectué sur une lame porte-objet de microscope d'une ou deux gouttes de sang par piqûre à la face latérale d'un doigt ou au niveau du lobe de l'oreille ou du talon chez l'enfant. En pratique, on prélève un tube de sang par ponction veineuse sur anticoagulant. On l'étale pour faire un frottis mince ou une goutte épaisse. Le prélèvement est fait avant tout traitement. La lecture doit être effectuée par un biologiste qualifié. Le résultat doit être donné dans les deux heures en indiquant l'espèce de *Plasmodium* et la densité parasitaire. Tout prélèvement négatif est renouvelé au moins deux fois si le tableau clinique est suffisant.

Le frottis et la goutte épaisse sont les seules techniques qui quantifient précisément la parasitémie ou densité parasitaire. Elle est exprimée en pourcentage de globules rouges parasités ou en nombre de parasites par μL de sang. Le frottis détecte des parasitémies de l'ordre de 150 à 200 parasites/ μL . C'est la seule méthode permettant de diagnostiquer l'espèce de *Plasmodium* (tableau 6). La goutte épaisse est une technique de concentration. Son seuil de détection est de l'ordre de 10 à 20 parasites/ μL .

Aujourd'hui, les deux méthodes sont complémentaires.

Espèce	Hématie parasitée	Frottis mince
<i>P. falciparum</i>	Normale. Taches de Maurer rares	Monotone. Absence de schizontes. Gamétocytes falciformes. Pluriparasitisme.
<i>P. malariae</i>	Normale ou un peu rétractée. Taches de Ziemann peu visibles.	Panaché. Pigment noir épais abondant. Parasitisme peu intense.
<i>P. vivax</i>	Hypertrophiée. Granulations de Schüffner nombreuses, fines.	Très panaché. Parasitisme parfois intense.
<i>P. ovale</i>	Hypertrophiée, parfois ovalisée. Aspect crénelé. Granulations de Schüffner nombreuses, épaisses.	Panaché. Parasitisme peu intense.

Tableau 5 : L'aspect du frottis et de l'hématie parasitée par les quatre *Plasmodium* (d'après MOULINIER 2003)

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Trophozoïtes jeunes				
Trophozoïtes âgés				
Schizontes rosaces				
Gamétocytes				

Tableau 6 : Aspect du *Plasmodium* à divers stades sur frottis mince (DELUOL *et al.* 1998)

Le QBC Malaria Test[®] (test Quantitative Buffy Coat de Becton-Dickinson) recherche aussi les hématozoaires en isolant les hématies parasitées après centrifugation. La coloration se fait par l'acridine orange qui se fixe sélectivement sur l'acide nucléique des *Plasmodium* et qui est fluorescent. Il est principalement utilisé dans les laboratoires des pays industrialisés car il nécessite un système de lecture par ultra-violet avec un objectif spécial ou d'un microscope à fluorescence. De plus, il ne permet pas de diagnostiquer l'espèce et de déterminer la parasitémie.

Méthodes indirectes

Aujourd'hui, des techniques dites modernes se développent. Elles reposent sur la détection d'antigènes plasmodiaux dans le sang total ou le repérage d'ADN plasmodial avec des sondes marquées ou après une amplification de type PCR (polychain reaction).

La technique immunologique utilise des bandelettes, les RDT (Rapid Detection Test) ou dipstick. Le diagnostic se fait sur sang total. Ces tests consistent en la détection d'antigènes ou enzymes spécifiques d'espèce ou de genre *Plasmodium* par la chromatographie sur un support solide d'une goutte de sang total et par la méthode ELISA double-sandwich. Il apparaît des bandes colorées visibles à l'œil nu. Les protéines recherchées sont le HRP₂ (Histidin Rich Protein) ou le pLDH (Lactate Déshydrogénase).

Nombreux sont commercialisés aujourd'hui dans le monde. Il y a le Parasight FTest[®], l'ICT Malaria PfTest[®], le Paracheck Pf[®] qui sont spécifiques de *P. falciparum*, mais il y aussi le Now ICT Malaria Pf/Pv Test[®], le Core Malaria Pf[®], l'OptiMal Test[®]. Le Malaria Pf/Pv Now[®]ICT par exemple, recherche l'antigène HRP et détecte surtout *P. falciparum*, mais aussi les autres espèces car la bandelette comporte deux anticorps. L'un capture la PfHRP-2 spécifique de *P. falciparum*. L'autre, de type immunoglobuline G, est commun aux quatre espèces de *Plasmodium*. On dit que c'est un antigène « panmalarique » (GACHOT *et al.* 2004). Ces tests immunologiques sont complémentaires du frottis mince et de la goutte épaisse. Ils commencent à être utilisés dans des enquêtes en zone d'endémie.

Une autre méthode indirecte est la sérologie qui recherche les anticorps dans le sérum par immunofluorescence indirecte (IFI) ou par ELISA ou par électrosynérèse. En pratique, la sérologie ne détecte que les anticorps dirigés contre *P. falciparum* du fait des réactifs actuellement commercialisés. Le taux d'anticorps n'est nullement lié à l'importance de la parasitémie. Ils persistent 12 à 24 mois après l'infection. Donc, la sérologie est surtout utile lors des enquêtes épidémiologiques, pour le diagnostic rétrospectif d'une infection à *P. falciparum* et pour éliminer les donneurs de sang porteurs d'un paludisme latent.

Les techniques de biologie moléculaire comprennent la PCR, les sondes à ADN. La PCR consiste en une amplification génomique qui permet de déceler les très faibles parasitémies avec moins de 10 parasites/ μ L et identifier l'espèce. De même, les sondes détectent de très faibles parasitémies. Mais, ces méthodes ne sont pas utilisées en routine.

5.2.4 Avantages et inconvénients des différentes méthodes

Chaque technique présente ses avantages et ses inconvénients (tableau7). Il faut trouver celle qui serait la plus pratique dans les régions d'endémie pour le diagnostic d'urgence et en routine.

Techniques	Avantages	Inconvénients
Frottis mince	Facile à réaliser. Rapide. Sensible. Spécifique. Diagnostic d'espèce. Précise la parasitémie	Faible parasitémie, sensibilité 20 fois moindre. Microscopiste expérimenté et patient. Rigueur. Nombre minimum de champs à lire.
Goutte épaisse	Rapide. Sensible. Spécifique.	Lecture plus délicate. Microscopiste expérimenté et patient. Résultat différé. Rigueur (artéfacts possible). Diagnostic d'espèce impossible.
QBC Malaria Test [®]	Lecture rapide (3 minutes), aisée. Facile d'utilisation.	Sensibilité inférieure. Matériels coûteux. Diagnostic d'espèce impossible.
Immunologie (RDT)	Rapide (5 minutes). Spécifique. Facilité d'emploi. Lecture à l'œil nu. Pratique (en emballage unitaire).	Ne mesure pas la parasitémie. Certains manquent de sensibilité.
Biologie moléculaire (PCR)	Spécifique. Sensibilité excellente.	Utilisation délicate, laborieuse. Coût élevé. Diagnostic d'urgence impossible.

Tableau 7 : Avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques (d'après GACHOT *et al.* 2004 ; et MOUCHET *et al.* 2004)

Donc, dans les régions d'endémie palustre, la microscopie (le frottis mince et la goutte épaisse) reste la méthode de référence à condition que le biologiste soit compétent et rigoureux. L'utilisation des tests rapides par bandelettes pourrait être améliorée.

DEUXIEME PARTIE :

PALUDISME AU COURS D'UNE

GROSSESSE

Le paludisme pendant la grossesse est un problème de santé publique majeur dans toutes les régions d'endémie, notamment en Afrique subsaharienne.

Les femmes enceintes peuvent être infectées par les quatre *Plasmodium* humains, mais l'espèce touchant le plus souvent le placenta est *P. falciparum* du fait de ses caractéristiques biologiques.

Le paludisme a un retentissement important sur la femme enceinte et sur l'enfant à naître. Il est la cause majeure de morbidité et de mortalité maternelle, fœtale et périnatale. Les effets de l'infection et les complications diffèrent selon l'intensité de la transmission du paludisme et l'état de prémunition de la femme enceinte. Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui interfèrent. La grossesse favorise la survenue de l'infection palustre et le paludisme est plus grave au cours de la grossesse. Le risque est plus important lors de la première grossesse. Les primipares présentent des manifestations cliniques graves pouvant entraîner la mort.

Le diagnostic doit être rapidement établi. La prophylaxie associe les protections contre les moustiques et la chimioprophylaxie. Chez la femme enceinte en zone d'endémie, elle est basée aujourd'hui sur l'association sulfadoxine-pyriméthamine de façon intermittente.

1. PHYSIOPATHOLOGIE

Cette partie est basée sur les travaux de FLICK et SCHLANDER 2001 ; BOUYOU-AKOTET *et al.* 2003 ; OKOKO *et al.* 2003 ; DESAI *et al.* 2007 ; OMS 2008.

1.1 Prévalence

Chaque année, 25 millions de femmes enceintes sont soumises au risque de paludisme. Environ 25 % de ces femmes présentent un placenta infecté par les *Plasmodium* lors de l'accouchement dans les zones à transmission stable en Afrique. Les femmes enceintes risquent trois fois plus de développer une infection palustre que les femmes non enceintes. Le risque de naissance d'un enfant mort-né est deux fois plus élevé lorsque la mère est impaludée. Dans les zones de transmission instable du paludisme, 6,7 % des femmes enceintes présentent une infection placentaire.

L'infection à *P. falciparum* au cours de la grossesse est responsable de 20 % des faibles poids de naissance des enfants en Afrique sub-saharienne. Le risque d'hypotrophie à la naissance est quatre fois plus élevé dans les zones de transmission épidémique ou instable. De même que le risque que l'enfant naisse mort-né est quatre fois plus élevé dans ces zones que dans les régions de transmission stable. La mortalité à la naissance est estimée à 100000 par an avec un taux plus élevé en zone rurale (10,6 %) qu'en zone urbaine (0,9 %). Le paludisme congénital est rare en zone d'endémie, il est estimé à 0,5 %. Le paludisme congénital-infestation est plus fréquent, environ 17 % (INVS 2010).

La prévalence du paludisme est plus élevée chez les primipares que chez les multipares. Elle est de 64 % à la première grossesse, alors qu'elle est de 39 % pour les deuxième et troisième, et de 20 % au-delà (MOUCHET *et al.* 2004). Le risque de l'infection est maximal au deuxième trimestre surtout. Chez les primigestes, il est de 76 % au deuxième trimestre alors qu'il est de 55 % au premier trimestre.

On estime que chaque année 75000 à 200000 décès en Afrique sub-saharienne sont liés aux effets directs (paludisme grave) ou indirects (anémie, insuffisance pondérale à la naissance) de l'infection palustre (OMS 2010).

1.2 Réaction immunologique chez la femme enceinte

Cette partie est basée sur les travaux de AVRIL *et al.* 2004 ; ROGERSON *et al.* 2007 ; BROLIN *et al.* 2010 ; VALENTE *et al.* 2010.

Les femmes enceintes sont particulièrement vulnérables à l'infection palustre, car la grossesse provoque une diminution de la prémunition, surtout lors d'une première grossesse. Cela entraîne une augmentation de la prévalence du paludisme et de la parasitémie. Donc, la grossesse peut découvrir un paludisme latent ou favoriser la survenue d'accès grave. Les anticorps contre le paludisme appartiennent principalement à la classe des immunoglobulines IgG dont les valeurs les plus basses sont atteintes durant les dix dernières semaines de la grossesse.

La physiopathologie semble liée à une importante séquestration d'hématies parasitées au niveau des capillaires placentaires. L'utérus et le placenta forment une nouvelle localisation pour le *Plasmodium*. C'est un important réservoir de parasites. Les globules rouges parasités s'accumulent au niveau des villosités placentaires. Le taux d'infection du placenta est toujours supérieur à celui de la circulation périphérique et peut dépasser 50 %. De plus, le parasite peut être retrouvé dans le placenta alors que les examens sanguins sont négatifs. Le parasite entraîne une réaction inflammatoire ou immunitaire locale (figure 14).

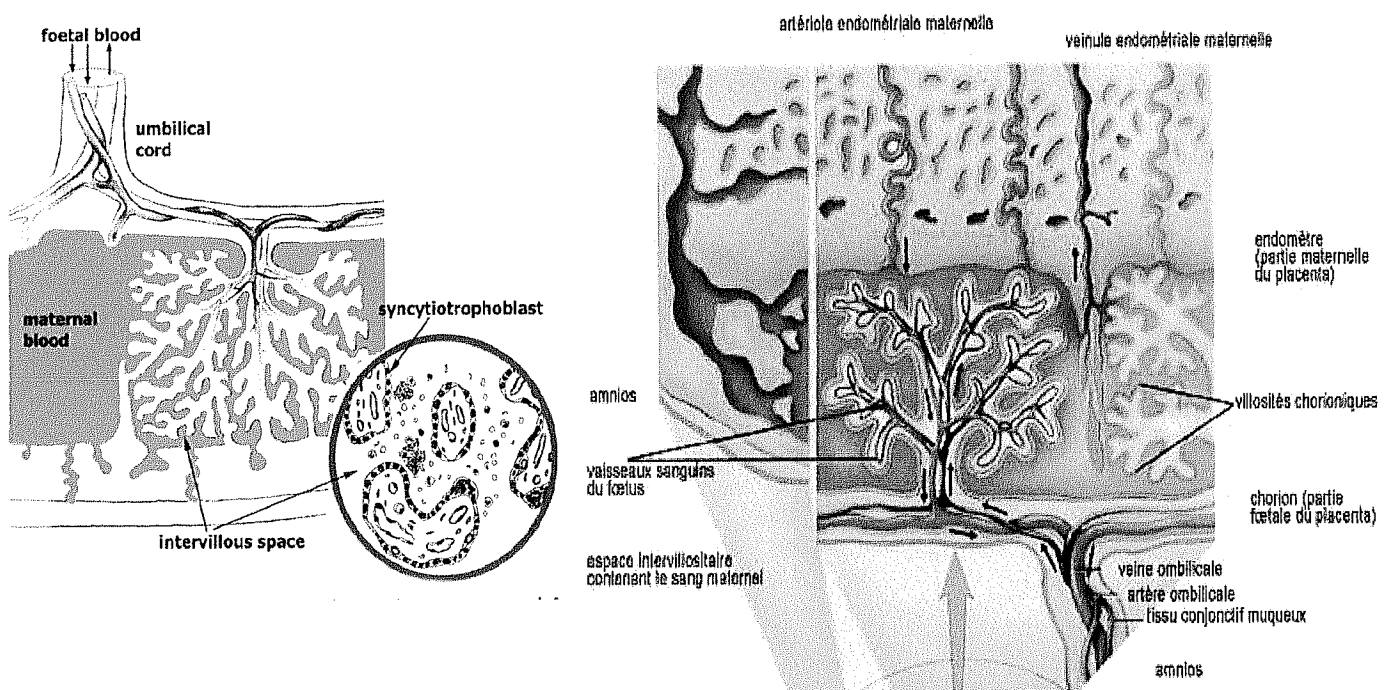


Figure 14 : Structure du placenta humain (d'après Impact Malaria 2010)

Les érythrocytes infectés par *P. falciparum* sont séquestrés à l'intérieur de l'espace intervilloux du placenta. Cette accumulation et leur destruction sur place entraînent une réponse inflammatoire (cytokines pro-inflammatoires). Il y a une infiltration intervillieuse importante de monocytes et macrophages à l'origine d'un épaissement de la membrane basale du trophoblaste. De plus, des dépôts de fibrine et de pigment malarique sous forme de granules ont lieu sur les syncytiotrophoblastes, cellules tapissant le placenta.

Ainsi, histologiquement, ce sont la parasitémie, la macrophagie intervillieuse, les dépôts de fibrine et d'hémozoïne qui sont à l'origine des lésions placentaires palustres. Les dépôts de fibrine périvillositaires se traduisent par un placenta caractérisé macroscopiquement par un excès de foyers blanchâtres diffus (figure 15). Le placenta palustre est peu irrigué, il devient compact et foncé. Il est généralement d'un poids plus faible que le placenta sain.

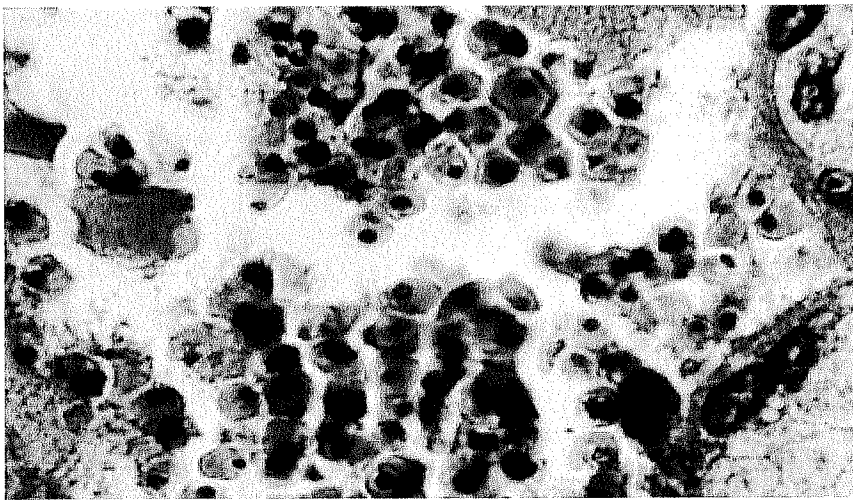


Figure 15 : Frottis de placenta parasité (BOUREE *et al.* 2008)

La réaction inflammatoire provoque le blocage des espaces intervilloux et une thrombose placentaire qui entraîne une réduction du débit sanguin maternel avec pour conséquence une diminution des échanges fœto-maternels, notamment du passage transplacentaire des éléments nutritifs pour le fœtus. Cette réduction des échanges est responsable du ralentissement de la croissance fœtale, de prématurité, de mort *in utero*.

L'immunité acquise se fait par la synthèse d'anticorps immunoglobulines de type IgG. Généralement, les hématies parasitées adhèrent aux récepteurs CD36 et ICAM-1 de l'endothélium vasculaire par une protéine synthétisée par le *Plasmodium*, PfEMP1 (*P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1) ; cependant ce ne sont pas les mêmes récepteurs chez la femme enceinte. Le parasite modifie la surface de l'hématie hôte en incorporant un des variants de surface de la famille PfEMP1. Ces protéines variables permettent au parasite d'échapper à la réponse immunitaire, mais aussi d'adhérer aux cellules. La protéine PfEMP1 exprimée à la surface des hématies parasitées se lie aux syncytiotrophoblastes du placenta.

L'adhésion des globules rouges infectés au placenta implique l'interaction d'une protéine parasitaire présente à la surface des hématies avec une molécule présente sur les cellules placentaires.

Chez la femme enceinte, les hématies parasitées adhèrent à la surface des syncytiotrophoblastes par la chondroïtine sulfate A (CSA), récepteur spécifique présent sur ces cellules tapissant le placenta qui en contient de nombreuses molécules ainsi que des molécules d'acide hyaluronique (FLICK et SCHOLANDER 2001).

La protéine parasitaire, interagissant entre la chondroïtine sulfate A et l'hématie infectée, est une des protéines de la famille de PfEMP1 codée par le gène parasitaire var2CSA. La protéine var2CSA, exprimée à la surface des hématies parasitées, a une grande affinité et spécificité d'adhésion à la chondroïtine sulfate A. Elle présente une forme compacte et possède une poche de fixation à la CSA. Elle joue un rôle important dans le paludisme gestationnel car l'expression du gène var2CSA semble n'intervenir que durant la grossesse (INSTITUT PASTEUR 2011). Cette spécificité d'adhérence fait l'objet de nombreuses recherches dans le but d'élaborer un vaccin contre le paludisme de la femme enceinte.

Lors du deuxième trimestre de grossesse, le passage placentaire des immunoglobulines IgG maternelles et l'expression des récepteurs chondroïtine sulfate A et acide hyaluronique augmentent. Ce qui entraîne la fréquence plus élevée du paludisme à cette période.

Au cours des grossesses suivantes, des anticorps maternels contre la chondroïtine sulfate A apparaissent. Ces anticorps inhibent l'adhésion du *Plasmodium* au placenta entraînant une certaine protection contre le paludisme. Cela expliquerait aussi la sensibilité accrue à l'infection palustre des primigestes.

1.3 Transmission materno-fœtale

Le mécanisme du passage transplacentaire du *Plasmodium* est encore mal élucidé. Mais, cette transmission materno-fœtale semble fréquente du fait que le rôle de filtre du placenta est parfois altéré. Il s'agit soit d'un passage de parasites migrant à l'état libre ou dans des hématies maternelles infectées, soit d'antigènes plasmodiaux (BALAKA *et al.* 2000). On a retrouvé des trophozoïtes dans le chorion et les cellules endothéliales des capillaires fœtaux, ce qui suggère la transmission transplacentaire.

Le taux d'infection du placenta est supérieur à celui du sang. Bien que les parasites soient retrouvés dans près de 20 à 30 % des cordons ombilicaux de mères impaludées, la densité parasitaire est 300 à 1000 fois plus faible chez le fœtus que chez la mère.

Le passage d'antigènes plasmodiaux induit une synthèse d'anticorps par le fœtus et il y a aussi la transmission d'anticorps antipalustres maternels. Ceux-ci sont capables d'assurer une protection au nouveau-né jusqu'à environ 3 à 6 mois.

2. CONSEQUENCES DU PALUDISME SUR LA GROSSESSE

Cette partie est basée sur les travaux de NOSTEN *et al.* 1991 ; VANDENBROEK 1998 ; WHITTY 2005 ; BOUREE *et al.* 2008 ; POILANE *et al.* 2009 ; KALILANI *et al.* 2010.

La grossesse rend la femme plus réceptive à l'infection palustre. Elle est plus exposée aux accès palustres, à l'anémie, et les formes graves sont plus fréquentes par rapport aux femmes non enceintes. De plus, tous les symptômes classiques du paludisme sont accentués et leur intensité augmente dans les premières semaines de grossesse. L'infection à *P. falciparum* au cours d'une grossesse est souvent associée à une anémie sévère, des accouchements prématurés, des fausses couches spontanées, la naissance d'un enfant mort-né.

Les manifestations cliniques diffèrent selon le niveau d'immunité avant la grossesse qui dépend du taux d'endémicité de la région.

Dans les zones hyperendémiques, à transmission élevée et stable du paludisme, la plupart des femmes ont acquis une immunité suffisante. La grossesse est alors associée à une incidence accrue d'accès palustre, mais rarement d'accès grave. Les conséquences de l'infection palustre sont généralement une anémie secondaire pouvant parfois être sévère et la séquestration placentaire de parasites altérant l'intégrité du placenta. De ce fait, le paludisme est latent, il est suspecté à l'accouchement devant une anémie maternelle et un faible poids du nouveau-né.

Dans les zones de faible endémie, à transmission épidémique et instable du paludisme, la prémunition est faible ou n'existe pas. L'infection peut devenir grave entraînant un risque pour la mère et le fœtus. La femme enceinte peut décéder d'un paludisme grave. La mortalité maternelle est due directement à l'accès grave, ou indirectement à une anémie sévère liée au paludisme. Il faut donc un diagnostic et une prise en charge rapides de tout état fébrile chez les femmes enceintes non immunisées.

L'anémie est une conséquence fréquente du paludisme sur la grossesse du fait de l'importante hémolyse à cause du parasitisme érythrocytaire. Elle s'aggrave parallèlement aux accès palustres répétés. Elle apparaît vers la vingtième semaine et est maximale vers la vingt-sixième semaine. C'est une anémie hémolytique, normocytaire et normochrome. L'anémie maternelle est définie à partir d'un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL. Elle est sévère quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dL (OUEDRAOGO *et al.* 2008). Chez les femmes enceintes vivant en zone d'endémie, on observe fréquemment une anémie entre 8 à 10 g/dL d'hémoglobine.

De plus, dans ces régions tropicales, parmi les populations défavorisées, au cours de la grossesse, le paludisme aggrave une anémie déjà fréquente par de nombreux autres facteurs : carences diverses (malnutritions, déficits en fer et en acide folique), multiparité, hémoglobinopathies, infection VIH, autres parasitoses (ankylostomes,...). Mais, l'infection palustre en demeure la principale cause. L'anémie sévère liée au paludisme augmente le risque de mortalité maternelle et fœtale. Elle serait responsable de 10000 cas de décès maternels par an.

L'accès palustre grave se manifeste par une fièvre de 39 à 40°C, une hépato-splénomégalie, une prostration ou un coma calme ; des crises convulsives sont possibles mais plus rarement. La parasitémie est importante. La forme grave doit être distinguée d'une éclampsie qui se caractérise par une hypertension artérielle, des œdèmes des membres inférieurs.

L'insuffisance rénale aiguë est une complication rarement observée, mais elle peut être grave au voisinage du terme. Il peut y avoir une hypogalactie chez les mères infectées. Une hypoglycémie est possible, due au parasite, mais aussi par le traitement par la quinine.

A l'approche du terme, il y a le risque d'un accès de paludisme pouvant entraîner un accouchement prématuré, surtout chez la primipare. L'accouchement est fréquemment difficile probablement lié à une hypoxie utérine. Il faut prévenir toute hémorragie lors ou après la délivrance.

Enfin, les infections palustres répétées peuvent perturber le fonctionnement hypophysaire et entraîner une stérilité.

3. CONSEQUENCES SUR LE FŒTUS

Cette partie est basée sur les travaux de FALADE *et al.* 2001 ; GUYATT et SNOW 2001 ; ROMERO *et al.* 2006 ; BOUREE *et al.* 2008.

Le paludisme maternel retentit sur le fœtus et contribue, chez ce dernier, à un retard de croissance *in utero*, des avortements spontanés, des accouchements avant terme. Suite au retard de croissance fœtale, l'enfant naît avec un faible poids à la naissance, un poids très inférieur à celui d'un enfant né de mère non impaludée (inférieur à 2500 g). Les effets sont liés à l'anémie maternelle, à la séquestration des parasites qui empêche les échanges gazeux et nutritionnels à travers le placenta (figure 16). Une hypoglycémie non traitée, au cours de la grossesse ou chez le fœtus, peut provoquer des lésions cérébrales. Le fœtus est en souffrance et cela se manifeste par une diminution du rythme cardiaque fœtal.

L'insuffisance pondérale à la naissance, la prématurité, l'anémie maternelle sont les principaux responsables du faible taux de survie et du retard de développement chez le nouveau-né. La morbidité et la mortalité néonatale et infantile augmentent au cours de la première année de vie de l'enfant. Elles sont sept fois plus élevées dans les zones à transmission instable du paludisme.

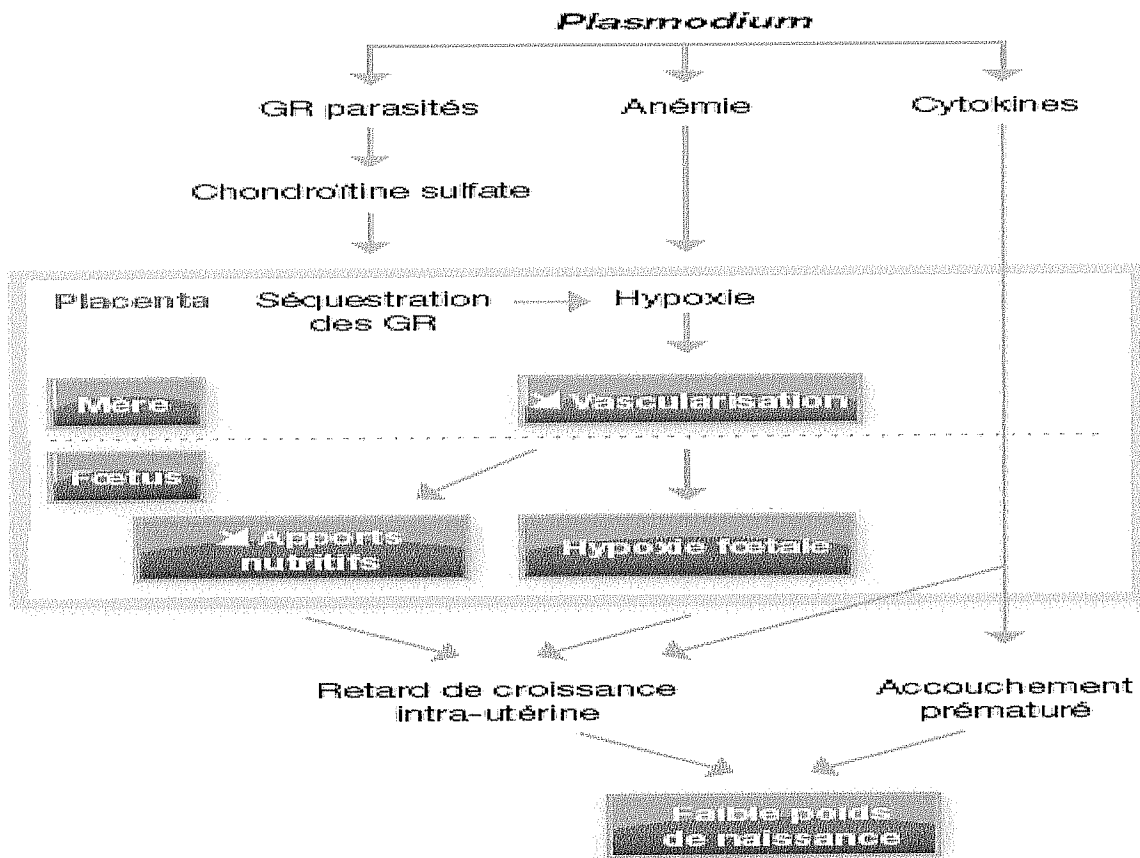


Figure 16 : Physiopathologie du paludisme lors d'une grossesse (d'après BOUREE *et al.* 2008)

4. PALUDISME CONGÉNITAL

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; BALAKA *et al.* 2000 ; GANGAZANDOU *et al.* 2005.

En zone d'endémie palustre, le paludisme congénital peut se manifester sous deux formes : infestation ou maladie. Il faut identifier le paludisme congénital-maladie et le distinguer du paludisme congénital-infestation ou des autres infections materno-fœtales.

La majorité des infections palustres chez le nouveau-né liées à une transmission materno-fœtale du *Plasmodium* n'entraîne pas de manifestations cliniques. C'est le paludisme congénital-infestation qui est retrouvé dans 20 à 30 % des cas. Il est défini comme une parasitémie cliniquement asymptomatique. Il régresse spontanément en deux ou trois jours.

Le paludisme congénital-maladie est plus rare, 0,5 % des nouveau-nés nés de mères possédant une immunité élevée. Le risque est plus fréquent, 10 % des naissances dans les zones hypoendémiques du fait d'une faible immunisation maternelle.

Le fœtus est en général protégé par les anticorps maternels. Dans les six premiers mois de la vie, des anticorps protecteurs d'origine maternelle, les IgG, sont transmis au nouveau-né par voie transplacentaire, puis par le colostrum, mais très peu par le lait.

La présence d'hémoglobine fœtale, HbF, chez le nouveau-né est un facteur supplémentaire de protection. Ces deux facteurs exercent un effet inhibiteur sur le parasite et empêchent sa croissance. Cela explique la faible prévalence du paludisme congénital-maladie chez les nouveau-nés en zone d'endémie, bien qu'ils présentent fréquemment une parasitémie due à une transmission materno-fœtale, mais celle-ci n'est pas suivie d'accès de paludisme. Cependant, ces anticorps sont métabolisés progressivement et bientôt l'enfant peut être soumis au risque d'infection palustre.

Le paludisme congénital-maladie associe une parasitémie persistante chez la mère et le nourrisson et des manifestations cliniques. En moyenne, les symptômes apparaissent entre trois et sept jours après la naissance. Cette durée doit être inférieure à la durée du cycle exoérythrocytaire de *P. falciparum* qui est de sept à quinze jours (GANGA-ZANDZOU *et al.* 2005).

Les principaux signes cliniques retrouvés au cours du paludisme congénital-maladie sont des troubles neurologiques, respiratoires, hématologiques et hémodynamiques. Les troubles neurologiques sont des convulsions, une hypotonie et un coma. Une anémie hémolytique, une leucopénie et une thrombopénie constituent les troubles hématologiques qui entraînent pâleur et ictère. Il y a une détresse respiratoire avec polypnée ou bradypnée. Les troubles hémodynamiques comprennent une cyanose, une bradycardie. De plus, on observe une hyperthermie ; une hépatosplénomégalie, l'hépatomégalie étant plus fréquente ; des troubles de l'alimentation avec le refus de têter et des vomissements. Enfin, un retard de croissance pondérale est souvent retrouvé. Donc, la symptomatologie n'est pas spécifique puisque les signes peuvent évoquer une infection materno-fœtale et ils sont retrouvés également dans les accès palustres de l'enfant et de l'adulte. L'évolution est généralement favorable sous traitement.

Le diagnostic du paludisme congénital-maladie se fait par l'élimination d'une contamination directe précoce (transfusion de sang parasité ou inoculation du parasite par un anophèle infecté) ; par l'identification de la même espèce de *Plasmodium* dès la naissance dans le sang périphérique de la mère et de l'enfant ; et la présence des symptômes cliniques.

Le tableau suivant résume les différents effets de l'infection palustre lors de la grossesse sur la femme enceinte, le fœtus et l'enfant (tableau 8).

Femme enceinte	Fœtus	Nouveau-né
Anémie, maladies fébrile et cérébrale, hypoglycémie, septicémie puerpérale, hémorragie	Avortement spontané. Accouchement prématuré. Retard de croissance	Petit poids de naissance. Fièvre, anémie, splénomégalie.
Mortalité. Accès grave	Mort-né.	Infection congénitale. Mortalité

Tableau 8 : Conséquences du paludisme pendant la grossesse (d'après LAW et KERBER 2006)

TROISIEME PARTIE :

THERAPEUTIQUE ET PROPHYLAXIE

Plusieurs interventions permettent de réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme dans les zones d'endémie. La prophylaxie repose sur la protection individuelle associant une prévention contre les piqûres d'anophèles (moustiquaire, répulsifs,...) et une prophylaxie médicamenteuse ; la lutte collective contre le vecteur (campagne de désinsectisation, pulvérisations d'insecticide) ; et la prise en charge rapide de tous les cas de paludisme. Malgré l'apparition des résistances aux médicaments antipaludiques, la chimioprophylaxie demeure importante.

Le but de la lutte antivectorielle est de réduire la prévalence du paludisme. Les techniques de lutte réduisent soit la densité et la longévité des vecteurs, soit le contact homme-vecteur. Elles peuvent être individuelles ou collectives en associant l'utilisation d'insecticides, l'aménagement de l'environnement, l'éducation sanitaire des populations. Elles sont classées selon la technique (physique, chimique, biologique) et la cible (larves ou adultes).

La lutte antivectorielle est indiquée dans : la lutte contre le paludisme endémique, la prévention contre les épidémies, la prévention des poussées saisonnières de transmission, l'élimination de nouveaux foyers de paludisme, le contrôle de la transmission dans les zones à risque, la réduction de la transmission dans les zones de chimiorésistance.

Aujourd'hui, les nouveaux moyens de lutte antipaludique sont les moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet durable et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT).

En Afrique sub-saharienne, la prévention et la lutte contre le paludisme pendant la grossesse reposent sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, du traitement préventif intermittent (TPI) et la prise en charge de toute infection palustre chez la femme enceinte. Ces différentes stratégies antipaludiques permettent d'améliorer la santé des mères et des nouveau-nés.

1. PROPHYLAXIE GENERALE

1.1 La lutte antivectorielle

1.1.1 Prévention collective

Cette partie est basée sur les travaux de MOUCHET *et al.* 2004 ; PAGES *et al.* 2007 ; CARNEVALE et ROBERT 2009.

La réduction de la densité des vecteurs par la lutte antilarvaire et la lutte contre les adultes consiste à contrôler les gîtes larvaires, à mettre en place des programmes de prévention.

Les opérations de lutte antivectorielle, pour être efficaces, doivent être ciblées. Pour cela, il faut connaître la biologie et l'écologie des anophèles pour identifier facilement leurs gîtes, ainsi que l'épidémiologie du paludisme de la région à la période donnée.

Les méthodes se classent en plusieurs catégories : l'aménagement de l'environnement, la réduction des gîtes larvaires mécaniquement ou chimiquement, l'aspersion intra-domiciliaire ou les pulvérisations spatiales d'insecticide, la lutte biologique et la lutte génétique.

Il serait aussi possible d'utiliser les moustiquaires imprégnées à grande échelle, c'est l'effet masse (CARNEVALE et ROBERT 2009).

L'aménagement de l'environnement consiste en des travaux de drainage par assèchement des points d'eau inutiles. Il faut contrôler les champs de cultures irriguées, la construction de barrages. L'hygiène péri-domestique par des pulvérisations d'insecticides autour des habitations est aussi importante. A cela, s'ajoute le traitement des gîtes larvaires avec des insecticides chimiques.

La lutte biologique utilise des larvicides biologiques (poissons larvivores) ou des bactéries comme *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti).

La lutte génétique, par exemple par des moustiques transgéniques comme le lâcher de mâles stériles dans certaines régions, n'est pas encore applicable aujourd'hui.

Les insecticides

Les différents insecticides de synthèse sont: les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthri-noïdes et les benzoylurées (tableau 9). Ils sont utilisés pour les pulvérisations intra-domiciliaires ou l'imprégnation des moustiquaires. Pour lutter contre les vecteurs endophiles et anthropophiles comme *A. funestus* ou *A. gambiae* qui sont particulièrement redoutables, la méthode principalement utilisée est la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide. Il existe également des insecticides d'origine végétale comme le pyrèthre et ses dérivés, les roténonnes, le géraniol.

Classe	Molécules
Organochlorés	DDT, Lindane, Dieldrine
Organophosphorés	Malathion, Féntrothion, Pirimophos-méthyl, Parathion, Dichlorvos
Carbamates	Bendiocarb, Propoxur, Carbaryl
Pyréthri-noïdes	Alpha Cyperméthrine, Cyfluthrine, Deltaméthrine, Lambdacyhalothrine, Bifenthrine, Perméthrine, Ethofenprox
Benzoylurées	Diflubenzuron, Triflunuron

Tableau 9 : Insecticides de synthèse (d'après MOUCHET *et al.* 2004)

Les organochlorés ont une rémanence excessive entraînant une accumulation dans l'environnement. Le DDT a été remplacé par des insecticides moins toxiques pour l'environnement mais aussi efficaces comme certains carbamates ou les pyréthri-noïdes.

Les organophosphorés présentent une toxicité aiguë élevée mais une faible rémanence. Celle des carbamates est généralement faible. Les pyréthri-noïdes sont très biodégradables. Ils sont les plus utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires. Les benzoylurées sont faiblement toxiques pour l'homme.

Ces produits, pour être utilisés en santé publique, doivent présenter une totale sécurité pour la population et les techniciens de pulvérisation qui doivent porter les équipements appropriés et être formés sur leur manipulation, mais aussi pour l'environnement.

La pulvérisation intra-domiciliaire

Les programmes de pulvérisation consistent à enduire les murs des maisons d'insecticides à effet rémanent. Les produits sont sous forme de poudres mouillables, de concentrés émulsifiables, de suspensions concentrées. Ils permettent de tuer les anophèles. Cependant, certaines espèces ne se reposent pas ou très peu de temps à l'intérieur et vont plutôt dans des abris extérieurs. Actuellement, cette méthode permettant de protéger la communauté est conseillée pour prévenir les épidémies ou les poussées saisonnières lorsque des signes d'alarme (des pluies excédentaires, une augmentation des températures, un déplacement important de populations non immunisées) sont observés. Les traitements doivent être ciblés dans le temps et l'espace pour pouvoir être efficaces et augmenter leur durabilité. La rémanence de l'insecticide utilisé ne doit pas dépasser trois mois. Il faut donc multiplier les opérations. Ce sont généralement ces contraintes qui diminuent l'utilisation de cette technique antivectorielle.

Les pulvérisations spatiales

Cette technique de pulvérisations extra-domiciliaires d'insecticides a une faible activité résiduelle et un coût élevé. Elles sont réservées en cas d'épidémie et sont régulièrement répétées pour empêcher sa progression.

La résistance

On observe, aujourd'hui dans les zones d'endémie palustre, des phénomènes de résistance des anophèles aux insecticides. Cela est souvent dû à l'utilisation massive et anarchique de ces produits pour protéger les champs de cultures. La résistance est définie comme la diminution de la mortalité des populations d'insectes à des doses normalement létales. On distingue deux types de résistance : comportementale et physiologique.

Les résistances de comportement font que le vecteur modifie son mode de vie, par exemple d'un comportement endophile à exophile. Cependant, il n'y a aucune preuve de ce type de résistance.

Les résistances physiologiques se manifestent par l'apparition de mutations chez les anophèles. Elles concernent la détoxification enzymatique des insecticides, la réduction de la pénétration de l'insecticide, leur site d'action et la modification du vecteur devenue insensible.

Ainsi, avant de programmer des opérations de lutte antivectorielle par l'utilisation d'insecticides, il faut connaître et suivre le niveau de sensibilité des vecteurs en cause, identifier les mécanismes en cause si une résistance est observée. Donc, il faut prévoir les insecticides pouvant être utilisés en cas de résistance avérée.

1.1.2 Prévention individuelle

Cette partie est basée sur les travaux de MOUCHET *et al.* 2004 ; GAMBLE *et al.* 2007 ; PAGES *et al.* 2007 ; SORGE *et al.* 2007 ; CARNEVALE et ROBERT 2009 ; EISELE *et al.* 2010.

Différentes méthodes pour se protéger individuellement contre les piqûres des moustiques existent. Elles associent les moustiquaires simples ou imprégnées ; les insecticides dans les maisons sous forme de serpentins, aérosols, diffuseurs thermiques ; les vêtements adaptés imprégnés par des insecticides ou insectifuges ; les répulsifs cutanés sur les parties découvertes du corps. D'autres techniques, plus ou moins efficaces, sont utilisées comme le grillage anti-moustiques ou les rideaux imprégnés aux fenêtres et aux portes, la climatisation et la ventilation.

Les moustiquaires

Les moustiquaires de lit simple, non traitées sont utilisées depuis longtemps pour se protéger des piqûres des vecteurs. Elles constituent une barrière physique. Elles sont d'autant plus efficaces imprégnées d'insecticides car à l'effet mécanique s'ajoute un effet chimique létal pour les moustiques. Ce sont les moustiquaires imprégnées d'insecticides. Dans les régions d'endémie palustre, il est recommandé de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide qui est le moyen de prévention le plus efficace contre les piqûres de moustique.

Les seuls insecticides recommandés pour l'imprégnation sont des pyréthrinoïdes à faible toxicité pour l'homme (deltaméthrine, perméthrine, éthofenprox,...). Ils sont efficaces à faible dose. Ils ne persistent que pendant un certain temps d'où la nécessité de réimprégner régulièrement avec un insecticide, généralement tous les cinq lavages, c'est-à-dire tous les six mois. Malheureusement, la réimprégnation est souvent négligée par les populations locales car elles ne savent pas ou ne peuvent pas ou ne veulent pas.

Actuellement, des moustiquaires pré-imprégnées dites à longue durée d'action sont commercialisées. Elles sont directement imprégnées par la perméthrine pour Olyset net[®] ou la deltaméthrine pour Permanet[®] (SORGE *et al.* 2009). Les propriétés insecticides résistent au lavage et l'efficacité persiste la durée de vie de la moustiquaire, de trois à cinq ans. Elles permettent d'éviter la réimprégnation tous les six mois.

Correctement utilisées, bien entretenues et en généralisant leur usage, les moustiquaires imprégnées d'insecticide permettent de réduire la morbidité et la mortalité palustre en zone d'endémie. Des études ont montré une diminution de 20 % du nombre de décès d'enfants en Afrique et de 50 % de la transmission du paludisme (UNICEF 2011). De plus, leur utilisation pendant la grossesse et la période post-partum ont un effet bénéfique sur la santé des mères et des nouveau-nés, du fait de la réduction du paludisme placentaire, des avortements, de l'insuffisance pondérale à la naissance et de la mortalité infantile. Elles devraient être remises aux femmes enceintes dès le début de la grossesse. Cependant, pour que ces moustiquaires puissent être acceptées par la population, il est nécessaire qu'elles protègent aussi contre les autres insectes nuisibles fréquemment rencontrés dans ces régions (*Culex*), que leur prix soit accessible, qu'il n'y ait pas besoin de réimprégnation ou qu'elle soit facilitée au maximum.

Il existe également des moustiquaires métalliques ou des rideaux imprégnés à disposer aux fenêtres et aux portes des habitations. Ce sont des moyens complémentaires aux moustiquaires imprégnées car leur efficacité dépend de la façon dont ils sont utilisés.

Les répulsifs

Pour protéger les parties découvertes du corps, on applique des répulsifs sur la peau. De nombreux produits existent sur le marché sous forme de spray, de lotion, de crèmes.

Les différentes substances qui peuvent être utilisées sont le citriodiol, l'icaridine, l'IR 3535 (éthylbutylacétylaminopropionate) et le DEET (diéthyl-benzamide). La durée de protection contre les anophèles varie selon le produit utilisé. Le DEET, à une concentration de 30 %, protège pendant six à huit heures. L'adjonction de silicones permet une protection de 12 heures. Il présente parfois une toxicité cutanée. Il est déconseillé avant l'âge de 30 mois. Il est préconisé à des concentrations inférieures ou égales à 35 %. La durée d'efficacité du citriodiol, à une concentration de 30 %, est de l'ordre de six heures. L'IR 3535, à la concentration de 20 %, est efficace pendant quatre à six heures. Il en est de même pour l'icaridine à une concentration de 20 %. Les produits naturels à base d'essences de plantes peuvent être utilisés sans crainte, mais leur efficacité est inférieure aux répulsifs de synthèse. La citronnelle, très populaire, est peu rémanente.

Le choix du répulsif se fait en fonction de la substance active, du dosage, de l'âge des utilisateurs et de l'état physiologique. Chez la femme enceinte, aucun répulsif ne peut être recommandé en toute sécurité en l'absence de données sur la tératogénicité ou non des substances. Comme le risque est plus important en cas d'infection palustre lors d'une grossesse, aujourd'hui on préconise l'utilisation du DEET chez la femme enceinte à une concentration de 20 à 30 %. Les produits à base d'IR 3535, à une concentration de 20 à 35 %, peuvent être utilisés. Les femmes enceintes doivent se protéger des piqûres de moustiques en utilisant l'ensemble des moyens disponibles.

Les applications cutanées ne provoquent pas de réactions indésirables chez les adultes, mais l'utilisation répétée, notamment le DEET, chez les jeunes enfants est déconseillée. On peut les déposer aussi sur les vêtements. Quelques conseils d'usage sont à retenir : ne pas appliquer sur les blessures, les yeux, la bouche, les mains des enfants ; ne pas vaporiser sur le visage ; ne pas mettre plus que nécessaire mais de façon régulière ; mettre uniquement sur la peau découverte ; laver avec de l'eau et du savon lorsqu'il n'est plus nécessaire. Il est important d'éviter les applications massives et répétées sur des longues périodes. Cependant, cette méthode par des répulsifs n'est pas importante dans la prévention dans les zones d'endémie du paludisme car ils sont rarement utilisés de façon continue.

A l'extérieur, aux heures d'activité du vecteur (du crépuscule à l'aube), il faut porter des vêtements longs, amples, pour éviter les piqûres de moustiques. Ils peuvent aussi être imprégnés d'insecticide (Insect-écran[®], Moustifluid[®]). Généralement, ce sont les pyréthrinoïdes tels que la perméthrine qui sont utilisés pour leur relative sécurité et leur efficacité insecticide durant plusieurs lavages.

Les diffuseurs d'insecticide domestiques

La protection passe aussi par la diffusion d'insecticides dans les maisons grâce à des produits sublimés par la chaleur (tortillons fumigènes, plaquette ou solution à chauffer) et les produits vaporisés (aérosols).

Les bombes aérosols sont très populaires dans les pays en voie de développement. Ils se composent d'insecticides pyréthrinoïdes à action rapide n'ayant aucun effet rémanent : kadéthrine, resméthrine, esbiothrine.

Les tortillons fumigènes sont largement utilisés dans les pays pauvres, surtout dans les habitations ne disposant pas d'électricité car ils sont facilement accessibles et bon marché. Ils tiennent sur un support métallique et se consomment lentement en diffusant la substance active pendant six à huit heures. Il existe de très nombreux fabricants, de ce fait l'efficacité et la concentration des produits diffèrent considérablement. Actuellement, ils sont à base d'alléthrine ou de transalléthrine à une concentration variant de 0,1 à 0,3 %.

Les plaquettes thermo-diffusantes sont composées de rectangles de papiers comprimés imprégnés de pyréthrinoïdes à action rapide (alléthrine, esbiothrine, esbiol). Elles sont placées sur une plaque électrique chauffante qui permet la sublimation de l'insecticide.

Il existe un autre moyen préventif efficace qui est l'assainissement péri-domestique. Il consiste à supprimer les gîtes larvaires autour des habitations comme les récipients usagés, les creux d'arbres, les vieux pneus. Par contre, les dispositifs électroniques à ultrasons, les bracelets, les colliers et bandes aux chevilles imprégnés d'insectifuge n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (tableau 10).

Moyens	Efficacité relative
Moustiquaire imprégnée	++++
Pulvérisation intra-domiciliaire	+++
Diffuseur électrique	++
Rideaux aux portes et fenêtres	+
Climatisation. Ventilation	+
Vêtements imprégnés	++
Répulsifs cutanés	++
Tortillon fumigène	+

Tableau 10 : Efficacité des moyens de prévention contre les anophèles (INVS 2010)

La lutte antivectorielle doit être associée aux opérations de santé publique comme l'utilisation de médicaments efficaces, le diagnostic et la prise en charge rapides des malades.

1.2 Chimio prophylaxie

1.2.1 Les antipaludiques

Cette partie est basée sur les travaux de BRYSKIER et LABRO 1988 ; DANIS *et al.* 1991 ; BASCO *et al.* 1994 ; BRASSEUR *et al.* 1995 ; WERY 1995 ; DUBOS *et al.* 2003 ; MOUCHET *et al.* 2004.

Il existe de nombreux antipaludéens qui sont classés en plusieurs familles. Il y a les schizonticides qui agissent sur les formes érythrocytaires avec des médicaments à action rapide (amino-4-quinoléines, amino-alcools, sesquiterpènes), ou à action lente (antifoliques, antifoliniques). Ces derniers sont souvent utilisés en association. De plus, il y a les gamétocytocides qui détruisent les gamétocytes, et quelques antibiotiques (tableau 11).

Famille	Produits	Action	Utilisation courante
Amino-4-quinoléine	Chloroquine (Nivaquine [®])	Schizonticide sanguin	Traitement curatif des accès
	Amodiaquine (Flavoquine [®])		
Amino-8-quinoléine	Primaquine	Gamétocytocide, schizonticide tissulaire	Traitement des rechutes à <i>P. vivax</i> et <i>ovale</i> .
Amino-alcools	Quinine (Quinimax [®])	Schizonticide sanguin	<i>Per os</i> : curatif des accès. IV : accès grave
	Méfloquine (Lariam [®])		Prophylaxie. Curatif des accès.
	Halofantrine (Halfan [®])		Curatif des accès.
	Luméfantrine		Toujours associé à l'artémisinine. Curatif des accès simples.
Sesquiterpènes	Artémisinine (Paluther [®])	Schizonticide sanguin à action rapide.	Curatif des accès simples et graves.
	Artémether		
	Artésunate (Arsumax [®])		
Antifoliques	Sulfadoxine	Schizonticide sanguin à action lente.	Toujours associé aux antifoliniques.
Antifoliniques	Pyriméthamine (Malocide [®])	Schizonticide sanguin à action lente et gamétocytocides.	Toujours associé aux antifoliques (Fansidar [®]).
	Proguanil (Paludrine [®])		Prophylaxie. Associé à la chloroquine.
Analogues de l'ubiquinone	Atovaquone	Schizonticide sanguin	Curatif en association
Antibiotiques	Tétracycline	Schizonticide sanguin	Curatif des accès résistants (souvent associé)
	Doxycycline		
	Clindamycine		

Tableau 11 : Différents médicaments antipaludiques (d'après BOUREE 2006 ; et WERY 1995)

La quinine est le premier des antipaludéens ; elle a été isolée d'une plante. C'est un médicament fiable, bon marché et peu toxique. Elle est toujours largement utilisée pour traiter les accès palustres graves. Elle est rapidement éliminée d'où la nécessité des prises répétées. Les effets indésirables variables sont regroupés sous le terme de cinchonisme : hypoacousie, acouphènes, vertiges, céphalées. Souvent, ce sont les effets auditifs transitoires (acouphènes). Elle peut aussi provoquer des troubles du rythme en cas d'administration intra-veineuse, ainsi qu'une hypoglycémie.

La chloroquine est utilisée depuis longtemps pour traiter les accès et pour la prophylaxie. Sa concentration est élevée dans les hématies parasitées. Elle est bien tolérée à part quelque fois des nausées, des troubles de l'accommodation visuelle, du prurit.

L'amodiaquine est aussi efficace que la chloroquine. Mais, elle présente une toxicité hématologique (neutropénie, agranulocytose) et une toxicité hépatique. Cependant, comme son coût est faible, elle reste très utilisée en zone d'endémie.

La primaquine est la plus utilisée pour éviter les rechutes à *P. vivax*, ainsi que contre les formes hépatiques et les gamétocytes. Elle est déconseillée chez les sujets déficients en G6PD. De plus, elle est toxique, donc est petit à petit abandonnée.

L'halofantrine peut provoquer des effets secondaires comme du prurit, des troubles digestifs. Mais, ce sont surtout les risques de troubles cardiaques graves (troubles du rythme par allongement de l'espace QT) qui limitent son utilisation. Sa prescription nécessite une surveillance de l'électrocardiogramme. De plus, le produit est plus cher par rapport à la chloroquine par exemple.

La méfloquine, ayant une longue demi-vie (trois semaines), présente l'avantage d'une prise hebdomadaire. Elle est surtout active sur les schizontes âgés. Les effets secondaires sont à type de troubles digestifs (nausées, vomissements), neuropsychiques (convulsions, hallucinations), et des vertiges.

La sulfadoxine inhibe la déhydroptéroate synthétase. Elle potentialise la pyriméthamine qui inhibe la déshydrofolate réductase. L'association des deux, le Fansidar[®], a une longue durée d'action. Elle est souvent proposée pour remplacer la chloroquine en cas de résistance. Les effets indésirables peuvent être importants comme une agranulocytose, un syndrome de Lyell qui est une réaction cutanée bulleuse.

Le proguanil est actif sur les stades hépatiques et érythrocytaires. Il n'est utilisé qu'associé avec la chloroquine (Savarine[®]) ou avec l'atovaquone (Malarone[®]). Il est généralement bien toléré. Des nausées, des vomissements, des aphtes ou une alopecie constituent principalement les effets secondaires.

L'artémisinine ou qinghaosu, le dernier des antipaludiques, a été isolé d'une plante. Il existe trois formulations : l'artémisinine (peroxyde), l'artésunate (hémisuccinate) et l'artéméther (éther). Elles ont un large spectre d'action en inhibant la synthèse protéique du *Plasmodium*. Les dérivés de l'artémisinine sont efficaces. Ils agissent rapidement et sont bien tolérés. Ils sont utilisés dans le traitement curatif des accès palustres en zone d'endémie, notamment à *P. falciparum*, résistants aux autres antipaludéens. Du fait de leur courte demi-vie, ces dérivés de l'artémisinine sont associés à des substances ayant une demi-vie longue telles que luméfantine, méfloquine, pipéraquine. Les associations sont conseillées en cas de multirésistance.

Les antipaludiques d'avenir sont donc des associations médicamenteuses. Les produits conseillés en prophylaxie sont la méfloquine, la doxycycline, l'association chloroquine-proguanil, l'association atovaquone-proguanil (GANGA-ZANDZOU *et al.* 2005).

Les associations quinine-tétracycline ou quinine-doxycycline sont utilisées dans les régions de faible sensibilité à la quinine. La chloroquine-proguanil (Savarine[®]) est la plus utilisée en prophylaxie en Afrique.

L'atovaquone-proguanil (Malarone[®]), bien tolérée, est utilisée en prophylaxie et en curatif. Elle est efficace contre les souches résistantes à la chloroquine et à la méfloquine. Mais, son coût est élevé. Les associations artémisinine-luméfántrine (Coartem[®], Riamet[®]) et artémisinine-pipéraqúine (Artequin[®]) sont efficaces et bien tolérées.

Sauf cas particuliers (femmes enceintes), actuellement la chimioprophylaxie n'est plus systématique chez les populations vivant en zones d'endémie, notamment dans les régions à forte transmission du fait du développement de la prémunité. Enfin, la résistance du parasite à certains antipaludiques augmente.

1.2.2 Résistance des *Plasmodium*

Cette partie est basée sur les travaux de LEBRAS 1999 ; MOUCHET *et al.* 2004.

La chloroquine constituait l'antipaludique le plus largement utilisé pour le traitement et la prophylaxie du paludisme car elle présentait une bonne efficacité, un moindre coût et une innocuité. Malheureusement, depuis les années soixante, des souches du parasite ont développé une résistance à la chloroquine. La chloroquino-résistance, touchant principalement *P. falciparum* progresse aujourd'hui dans l'ensemble des pays d'endémie, notamment en Afrique. Cela a entraîné une augmentation de la mortalité liée au paludisme. Non seulement la résistance augmente au niveau géographique, mais aussi au niveau de l'intensité et de la polychimiorésistance, puisque la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, premier substitut à la chloroquine, se développe également.

La chloroquino-résistance est due à une sensibilité diminuée des parasites, à une modification des transferts membranaires, à une diminution de l'accumulation dans les globules rouges parasités à l'origine d'une concentration médicamenteuse inférieure au dosage actif (MOUCHET *et al.* 2004). Un mauvais dosage des antipaludiques, ou des traitements antipaludiques répétés ou intensifs seraient responsables du développement de la résistance. Or, ces cas sont favorisés par l'automédication, fréquemment pratiquée par les populations locales.

La stratégie actuelle, pour ralentir l'apparition de la résistance, est l'utilisation de nouvelles molécules et des associations médicamenteuses. Par exemple, il y a le proguanil seul ou associé à une amino-4-quinoléine (chloroquine, amodiaquine), l'halofantrine, la méfloquine. Aujourd'hui, on conseille surtout la Savarine[®], la Malarone[®] ou le Lariam[®] en prise hebdomadaire. Mais, il faut aussi penser au risque d'effets secondaires. De plus, ces médicaments sont plus chers. Ou alors, sans chimioprophylaxie régulière, il faut traiter rapidement tout accès fébrile.

2. PROPHYLAXIE AU COURS D'UNE GROSSESSE

2.1 Antipaludéens administrables à la femme enceinte

Au vu des conséquences que peut entraîner une infection palustre chez la femme enceinte, des traitements prophylactiques sont mis en place. Mais, certains antipaludiques sont déconseillés (tableau 12). Seules la chloroquine et la quinine, n'étant ni abortives, ni tératogènes, peuvent être utilisées sans condition, aucune autre molécule ou association médicamenteuse n'a pu faire la preuve de son totale innocuité sur la femme enceinte et l'enfant.

Antipaludéens	Grossesse	
	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre
Chloroquine	+	+
Proguanil	+	+
Chloroquine-Proguanil	+	+
Méfloquine	+/-	+
Doxycycline	-	
Atovaquone-Proguanil	+	-

Tableau 12 : Traitement préventif chez la femme enceinte (d'après INVS 2010)

Les associations chloroquine-proguanil (Savarine[®]) et atovaquone-proguanil (Malarone[®]) sont recommandés dans les régions de chloroquino-résistance ; mais, seulement pendant le premier trimestre de grossesse pour le dernier.

La méfloquine (Lariam[®]) est utilisée dans les zones de polychimiorésistance. Elle peut être prescrite durant les deux derniers trimestres de grossesse.

La doxycycline est contre-indiquée pendant toute la grossesse.

2.2 Traitement préventif intermittent : ITPp

Cette partie est basée sur les travaux de BRIAND *et al.* 2008 ; OUEDRAOGO *et al.* 2008 ; CAPAN *et al.* 2010 ; MENENDEZ *et al.* 2010 ; NDYOMUGYENYI et KATAMANYWA 2010 ; VALEA *et al.* 2010.

Toutes les femmes enceintes doivent être protégées contre toute infection palustre. De ce fait, une chimioprophylaxie est indispensable chez la femme enceinte. Au départ, elle était basée sur la chloroquine en prophylaxie continue. Mais, depuis l'apparition de la chloroquino-résistance, il a été nécessaire d'étudier de nouveaux produits.

Différents médicaments (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine, méfloquine, dapsoné-pyriméthamine) ont été comparés sur leur efficacité dans la diminution des effets d'un paludisme gestationnel et selon divers schémas (administration hebdomadaire, mensuelle, en continue ou par intermittence).

Les études

La première a comparé l'incidence de trois schémas prophylactiques sur la parasitémie périphérique et placentaire. Le premier schéma comprend deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine, une administrée pendant le deuxième trimestre, l'autre au début du troisième trimestre. Le deuxième schéma consiste à donner une dose de sulfadoxine-pyriméthamine. Le troisième schéma associe un traitement complet à la chloroquine suivi d'une administration hebdomadaire de chloroquine (MOUCHET *et al.* 2004). Les résultats ont montré un effet significativement meilleur des deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine sur la parasitémie périphérique et placentaire chez la femme enceinte.

Une autre étude au Burkina Faso a comparé l'efficacité de trois schémas de prévention sur la réduction de l'incidence de l'anémie pendant la grossesse. Premièrement, la chimioprophylaxie classique hebdomadaire à la chloroquine consiste à donner un traitement complet (600 mg de chloroquine le premier et deuxième jour et 300 mg le troisième jour) au départ, puis 300 mg par semaine jusqu'à 6 semaines après l'accouchement. Deuxièmement, le traitement préventif intermittent à la chloroquine comprend un traitement complet à la chloroquine à chacune des trois consultations prénatales. Troisièmement, le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine consiste à administrer une cure complète à dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine lors de chacune des trois consultations prénatales (OUEDRAOGO *et al.* 2008). Généralement, la première consultation prénatale a lieu entre la quinzième et la vingt-cinquième semaine de grossesse, la deuxième entre la vingt-huitième et la trente-deuxième semaine, et la troisième entre la trente-troisième et la trente-sixième semaine. Les résultats ont montré que le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine à trois doses était le plus efficace en termes de prévention de l'anémie liée au paludisme maternel. Ces résultats s'expliquent par le fait que les femmes avaient des difficultés à suivre régulièrement la prophylaxie continue (prise hebdomadaire de chloroquine pendant toute la grossesse) et aussi par la résistance croissante du *Plasmodium* à la chloroquine. Le traitement préventif intermittent permet une meilleure observance, et le parasite présente une sensibilité supérieure à la sulfadoxine-pyriméthamine.

Le traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine

Actuellement, le traitement préventif intermittent du paludisme gestationnel consiste à administrer à toutes les femmes enceintes au moins deux doses du traitement curatif d'un antipaludique efficace, la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar[®]). L'Organisation Mondiale de la Santé préconise quatre doses au cours de la grossesse.

Les administrations ont lieu lors des consultations prénatales régulières en commençant dès le deuxième trimestre ou dès les premiers mouvements du fœtus, puis au troisième trimestre de la grossesse. Il faut au minimum un mois d'intervalle entre chaque dose. Le traitement est généralement bien toléré. Un complément en acide folique est conseillé étant donné que la pyriméthamine est un antagoniste de celui-ci.

L'efficacité du traitement préventif intermittent a été démontrée par plusieurs études effectuées dans des pays africains (Burkina Faso, Malawi, Kenya, Mali). Il peut prévenir l'infection palustre chez les femmes enceintes et il permet une amélioration de la santé maternelle et des nouveau-nés.

Les prises de sulfadoxine-pyriméthamine lors des consultations prénatales ont permis une diminution de la prévalence des parasitémiées placentaires, de l'anémie sévère maternelle, du nombre des faibles poids de naissance. Elles ont aussi réduit le taux de mortalité maternelle. Ainsi, le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine est efficace dans la prévention de certaines conséquences du paludisme lors de la grossesse.

De plus, l'utilisation des différents moyens de prévention contre le paludisme comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide associées au traitement préventif par sulfadoxine-pyriméthamine chez les femmes enceintes a réduit de 50 % l'infection palustre, de 28 % le risque d'anémie sévère, de 43 % la prévalence du faible poids de naissance, de 27 % la mortalité périnatale, mais aussi la prévalence des avortements spontanés et les naissances d'enfants mort-nés (INVS 2010). Aujourd'hui, plusieurs pays d'Afrique sub-saharienne ont adopté le traitement intermittent comme prévention du paludisme pendant la grossesse.

Cependant, des zones de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine émergent en Afrique, de ce fait d'autres molécules pour la chimioprophylaxie de la femme enceinte doivent être recherchées. Un essai effectué au Bénin a évalué la méfloquine comme option pour le traitement préventif intermittent. Cet antipaludique est une alternative intéressante en raison de son efficacité, de sa relative innocuité chez la femme enceinte, de sa longue demi-vie qui permet une administration simple (une seule prise lors des consultations prénatales), et aussi de l'absence de résistance au *Plasmodium*. Mais, compte tenu de sa tolérance moyenne et ne sachant pas si elle sera bien acceptée ou non, la méfloquine n'est pas encore recommandée pour le traitement préventif intermittent dans la prophylaxie du paludisme gestationnel (BRIAND *et al.* 2008). D'autres études doivent être réalisées.

3. TRAITEMENT DU PALUDISME MATERNEL

3.1 Schémas thérapeutiques

Cette partie est basée sur les travaux de DANIS *et al.* 1991 ; WERY 1995 ; IMBERT et GENDREL 2001 ; OMS 2007.

Le choix du traitement des accès palustres simples et graves dépend de nombreux facteurs : le parasite (le ou les espèces de *Plasmodium*) ; le malade (son état physiologique, son âge, les affections associées) ; la molécule antipaludique (l'efficacité théorique et la faible toxicité tout en évaluant le rapport bénéfice/risque) ; les intolérances digestives et l'état comateux qui contre-indiquent les formes orales. Il faut aussi tenir compte d'une éventuelle grossesse car tout accès palustre chez une femme enceinte doit être traité en urgence.

Le tableau 13 suivant résume différents traitements des accès simples de paludisme à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant avec la posologie et la durée du traitement.

Antipaludiques	Posologies curatives	
	Adultes (de plus de 60 kg)	Enfants
Chloroquine	25 mg/kg en 3 j	
Quinine	8 mg/kg : 3 prises/j/7j (sans dépasser 25 mg/kg/j)	
Halofantrine	3 prises de 2 cp espacées de 6 h soit 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 h sur 1 j. Puis 2 ^{ème} cure à ½ dose à J7	3 prises de 8 mg/kg espacées de 6 h. Puis 2 ^{ème} cure à ½ dose à J7
Méfloquine	25 mg/kg en 3 prises sur 24 h espacées de 8 h	25 mg/kg en 2 à 3 prises espacées de 6 à 12 h
Amodiaquine	15 mg/kg en 2 prises espacées de 12 h à J1. Puis 10 mg/kg en 2 prises espacées de 12 h à J2 et J3	De plus de 20 kg : 35mg/kg répartis sur 3 j
Artésunate	2 cp 2 fois à J1 soit 4 mg/kg. Puis 1 cp 2 fois de J2 à J5 soit 2 mg/kg.	2 mg/kg 2 fois à J1. Puis mg/kg de J2 à J5
Artéméter	4 mg/kg à J1. Puis 2 mg/kg de J2 à J5	
Artémisinine	20 mg/kg à J1. Puis 10 mg/kg de J2 à J6	
Atovaquone+Proguanil	4 cp à 250 mg/100 mg en 1 prise/j/3j	2 cp à 3 cp pédiatrique/j/3j (en fonction du poids)
Sulfadoxine+Pyriméthamine	2 à 3 cp en une prise, ou 2 à 3 amp en 1 injection IM	En 1 prise ou 1 injection IM : 0,5 à 2 cp ou 0,5 à 2 amp (en fonction du poids)
Artémisinine+Luméfantrine	4 cp dosés à 20 mg/120 mg à H0, H8, H24, H48	A H0, H8, H24, H48 : 1 cp à 3 cp (en fonction du poids)

cp : comprimé ; amp : ampoule ; IM : intramusculaire

Tableau 13 : Posologies de différents traitements antipaludiques (d'après BOUREE 2006 ; et MOUCHET *et al.* 2004)

Le traitement classique de l'accès de primo-invasion et de l'accès simple repose sur la chloroquine. En pratique, surtout en cas de souche chloroquino-résistante, on préconise l'atovaquone-proguanil, l'artéméter-luméfantrine en première intention ; la quinine, la méfloquine en deuxième intention, éventuellement l'halofantrine chez l'adulte. Il existe aussi l'association chlorproguanil-dapsone (Lapdap[®]) pour traiter les infections à souches polyrésistantes.

L'accès simple peut être traité en ambulatoire chez l'adulte avec quelques précautions, une surveillance clinique et parasitologique au troisième, septième et vingt-huitième jour. Mais, il est recommandé d'hospitaliser de manière systématique les enfants compte tenu d'une évolution possible et rapide d'une infection à *P. falciparum* en accès grave, ainsi que les graves conséquences qu'elle entraîne.

Le traitement du paludisme grave qui est une urgence repose sur certains principes : identification des signes de gravité, hospitalisation, utilisation de la quinine par voie intraveineuse, mise en place des mesures de réanimation adaptées. On commence par une dose de charge à 17 mg/kg de quinine en perfusion de 4 heures.

Puis, le traitement d'entretien comprend une dose à 8 mg/kg de quinine toutes les 8 heures en perfusion continue ou en perfusion de 4 heures, soit 1,5 à 2 g/j chez l'adulte. Enfin, le relais par la quinine per os à la posologie identique au traitement de l'accès simple (8 mg/kg en 3 prises/j) se fait dès que possible. La durée totale du traitement est de sept jours. En cas d'hospitalisation, les mesures symptomatiques pouvant être mises en route sont : réanimation hydroélectrolytique, oxygène, intubation trachéale, ventilation assistée, transfusion en cas d'anémie sévère (hémoglobine inférieure à 7 g/dL), éventuellement des antibiotiques. Les doses de charge de quinine sont contre-indiquées chez l'enfant et on surveillera le risque d'hypoglycémie plus élevé chez ce dernier.

La femme enceinte

Plusieurs molécules sont utilisables pendant la grossesse avec prudence pour certaines. La quinine et la chloroquine sont les seules à pouvoir être prescrites quelle que soit l'âge de la grossesse. Les autres médicaments possibles pour traiter l'accès simple à *P. falciparum* sont : l'atovaquone-proguanil, l'artémisinine, la méfloquine, la sulfadoxine-pyriméthamine (tableau 14).

Chez la femme enceinte, la quinine est préconisée en première intention aux doses habituelles par voie orale ou par voie intraveineuse en cas de vomissements et d'accès grave. Il faut faire attention au possible survenu d'une hypoglycémie chez la mère et chez le fœtus.

L'atovaquone-proguanil est prescrit en cas de nécessité. Actuellement, les dérivés de l'artémisinine restent déconseillés au cours du premier trimestre de la grossesse. La méfloquine n'est plus contre-indiquée ; c'est une alternative thérapeutique intéressante, notamment dans la deuxième partie de la grossesse. Une autre option, par exemple en cas de chloroquino-résistante, est la sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) à partir de la deuxième partie de la grossesse. C'est la molécule qui est également utilisée dans le traitement préventif du paludisme gestationnel.

Le paludisme évoque souvent une fièvre puerpérale dans les suites de l'accouchement, de ce fait en l'absence de diagnostic précis, on associe des antibiotiques (érythromycine, clindamycine) aux antipaludiques. Des suppléments de fer peuvent aussi être nécessaires.

Antipaludéens	Grossesse		Allaitement
	1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	
Chloroquine	+	+	+
Quinine	+	+	+
Méfloquine	-	+	+
Atovaquone-Proguanil	+/-	+/-	+/-
Quinine-Clindamycine	+	+	+
Artésunate-Clindamycine	-	+	Aucune donnée
Artéméther-Luméfántrine	-	+	+

Tableau 14 : Traitement curatif recommandé chez la femme enceinte (d'après INVS 2010)

Aujourd'hui, les données cliniques et biologiques manquent pour permettre une utilisation sereine des antipaludiques dans le traitement du paludisme de la femme enceinte. Cependant, les conséquences d'un paludisme non traité sur la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né sont beaucoup plus importantes qu'un hypothétique risque iatrogène. Donc, il faut diagnostiquer et traiter rapidement tous les accès palustres au cours d'une grossesse avec un médicament efficace.

3.2 Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine : ACT

Cette partie est basée sur les travaux de OMS 2007 ; TIONO *et al.* 2009 ; TSHEFU *et al.* 2010 ; FANDEUR et ABANI 2010.

L'une des difficultés de la prise en charge est la résistance grandissante de *P. falciparum* aux antipaludiques courant comme la chloroquine, et des résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine ou à l'amodiaquine apparaissent.

Aujourd'hui, la lutte antipaludique repose sur le développement de nouvelles molécules et d'associations médicamenteuses qui combinent au moins deux schizonticides sanguins. La plupart des pays d'Afrique sub-saharienne préconisent les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) dans leur protocole de prise en charge. Les associations comprennent un dérivé de l'artémisinine (artésunate, artéméther, dihydroartémisinine) et une ou plusieurs autres molécules antipaludiques.

Ces nouveaux traitements sont efficaces et généralement bien tolérés par les patients. Ils réduisent aussi le portage de gamétocytes, donc ils peuvent réduire la transmission du paludisme. Ils améliorent sensiblement et rapidement la guérison.

Les combinaisons actuelles sont : artéméther et luméfantrine (AL) ; artésunate et amodiaquine (AS+AQ) ; artésunate et sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP).

Il existe par exemple artésunate-amodiaquine (Coarsucam[®]), artéméther-luméfantrine (Coartem[®], Riamet[®]), dihydroartémisinine-pipéraquine (Artekin[®]). L'association artésunate et méfloquine n'est pas encore recommandée en Afrique du fait de données insuffisantes (OMS 2010). Généralement, les combinaisons artésunate-amodiaquine et artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine sont utilisés en première intention ; et artéméther-luméfantrine en deuxième intention dans les pays d'endémie.

De plus en plus de pays passent aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine comme politique thérapeutique du paludisme, cela a entraîné une demande accrue de dérivés d'artémisinine avec pour conséquence une pénurie. L'utilisation des combinaisons augmenterait de plus de 10 fois le prix des médicaments. Or, le coût actuel des besoins mondiaux en ACT reste largement supérieur à son financement. Donc, il est nécessaire de trouver des investissements supplémentaires pour améliorer l'accès aux ACT.

4. TRAITEMENT DU PALUDISME CONGENITAL

En cas de paludisme congénital, il faut traiter l'enfant dès la naissance soit par de la quinine injectable ou par voie orale, soit de la chloroquine orale.

La posologie du Nivaquine[®] sirop (chloroquine) est de : 100 mg/j pendant 2 jours, puis 50 mg/j pendant 3 jours, puis 25 mg un jour sur 2 pendant 2 mois. La quinine par voie intraveineuse ou intramusculaire est prescrite à la dose de 25 mg/kg/j pendant 3 jours (BOUREE 2008).

Donc, pour que la lutte antipaludique soit efficace dans la diminution de la morbidité et mortalité liées au paludisme, elle doit associer les méthodes préventives (moustiquaires imprégnées, pulvérisations d'insecticides, chimioprophylaxie) et curatives (prise en charge rapide, médicaments efficaces). Les actions doivent être mises en place à chaque échelon de la société : individu, communauté, gouvernement avec une interaction des mesures collectives et individuelles. Le schéma suivant montre comment chaque action entraîne une réponse dans le but de la réduction de l'incidence du paludisme (figure 17).

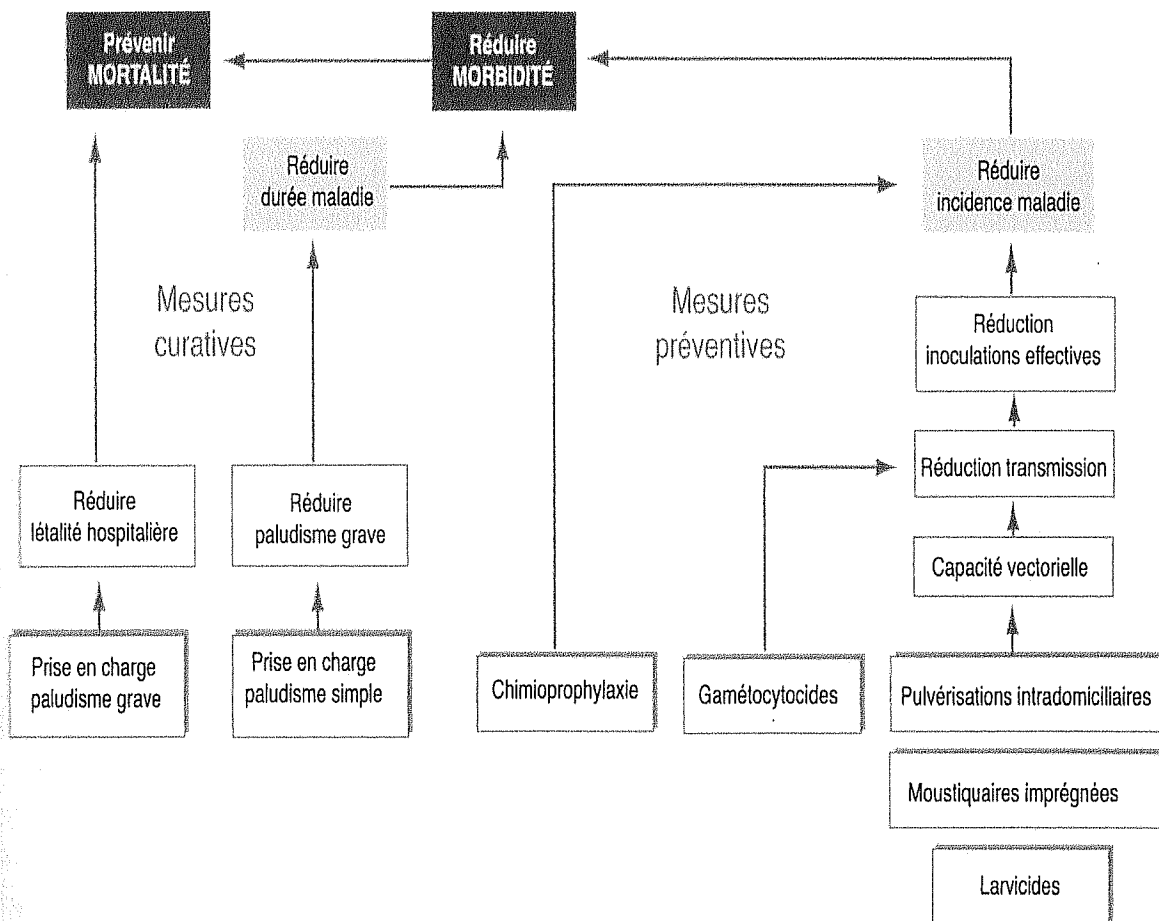


Figure 17 : Objectifs et résultats de la lutte antipaludique (MOUCHET *et al.* 2004)

5. VACCINATION

5.1 Difficultés du développement du vaccin

Cette partie est basée sur les travaux de LEBRAS et MALVY 1998 ; MERCEREAU-PUJALON 2002 ; MOUCHET *et al.* 2004.

Le vaccin contre le paludisme est toujours au stade de la recherche. Sa mise au point risque d'être longue et coûteuse face aux problèmes de la biologie des *Plasmodium*. Le défi est de trouver un vaccin aussi simple et bon marché que possible et assurant une protection face à la diversité des espèces de parasite.

Le développement du vaccin est rendu difficile par la complexité des situations épidémiologiques du paludisme, la complexité biologique du parasite du fait du polymorphisme des différents stades d'évolution, la complexité antigénique du parasite, et des différents mécanismes de co-évolution hôte-parasite.

Le parasite se modifie sans cesse au cours de son cycle biologique dans l'organisme avec plusieurs stades distincts de développement. Chaque stade exprime des antigènes différents, situés à la surface du parasite et ayant chacun un fort polymorphisme. De plus, la structure antigénique varie dans le temps. Les antigènes induisant la protection sont spécifiques du stade plasmodiale, de ce fait il n'y a pas de protection croisée entre les divers stades (anti-sporozoïte, anti-mérozoïte et anti-gamétocyte).

Le génome de *P. falciparum* a été séquencé. Il est extrêmement grand et polymorphe, environ 6000 gènes (MERCEREAU-PUJALON 2002). Il sera donc difficile de sélectionner parmi les milliers d'antigènes possibles, les plus immunogènes pouvant entraîner une réaction immunitaire durable et bien tolérée. Par exemple, un seul clone du parasite contient cinquante copies variables de l'antigène de surface PfEMP1 (*P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein). Or, au cours d'une infection chronique, un nouveau variant de l'antigène de surface est synthétisé par le parasite. La diversité et le polymorphisme antigénique permettent une multiplication parasitaire malgré la présence d'anticorps.

Enfin, il est nécessaire de tenir compte de l'hétérogénéité de la réponse immune de l'homme du fait des différents groupes HLA, des hémoglobines, des divers traits génétiques.

5.2 Les différents vaccins envisagés

Cette partie est basée sur les travaux de MERCEREAU-PUJALON 2002 ; WEBSTER et HILL 2003 ; GACHOT *et al.* 2004 ; CROMPTON *et al.* 2010.

Depuis une vingtaine d'années, une quarantaine de candidats vaccins ont été expérimentés. La plupart sont dirigés contre *P. falciparum* dont la structure moléculaire est de mieux en mieux connue par isolement des protéines antigéniques.

Les deux stratégies majeures suivies actuellement consistent soit à mimer l'immunité acquise (la prémunition) et à accélérer son développement par la vaccination, soit à choisir une étape du cycle parasitaire que l'on souhaite interrompre.

Dans la première stratégie pour reproduire cet état d'immunité, il faut identifier les effecteurs immunitaires et les antigènes impliqués dans son développement. Donc, un vaccin reproduisant la prémunition protégerait *a priori* les personnes du paludisme clinique. Mais, le parasite a développé de nombreux mécanismes d'échappement.

La seconde stratégie cherche à bloquer un stade du cycle biologique du *Plasmodium*. Pour cela, il est nécessaire d'identifier les molécules parasitaires impliquées ou les antigènes produits pour les cibler. La réponse induite sera la production d'anticorps bloquant ou de lymphocyte T cytotoxique.

Les essais effectués sont dirigés contre trois phases : le stade pré-érythrocytaire (sporozoïtes et formes intra-hépatiques), le stade érythrocytaire (formes érythrocytaires asexuées) et le stade sporogonique (formes sexuées).

Voie pré-érythrocytaire

Les vaccins du stade pré-érythrocytaire agissent au niveau des sporozoïtes lors de leur inoculation et au niveau des formes intra-hépatiques. Les antigènes utilisés sont généralement ceux des sporozoïtes dans les hépatocytes, la CSP (circum sporozoïte protein). Cette protéine circumsporozoïtique comprenant l'épitope NANP, est très immunogène. Cette première voie, en empêchant le passage des formes asexuées dans le sang, consiste à empêcher l'infection. Cependant, un tel vaccin prévenant l'infection palustre ne serait efficace que si aucun mérozoïte ne passe effectivement dans le sang. Sinon un accès de primo-invasion aurait lieu du fait qu'il n'existe pas d'immunité croisée entre les formes hépatiques et les formes érythrocytaires. Un vaccin recombinant, utilisant un antigène hybride de la protéine CSP fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B, a été expérimenté.

Voie érythrocytaire

Les vaccins contre les formes érythrocytaires asexuées ciblent en particulier les mérozoïtes au niveau du cycle sanguin. Plusieurs antigènes peuvent être utilisés comme ceux des mérozoïtes, MSP 1,2,3,4 (merozoïte surface protein) ou des antigènes des hématies. Mais, étant donné la taille du génome de *P. falciparum*, il est difficile d'identifier les parties à modifier pour rendre les souches inoffensives dans le but de les utiliser comme vaccins atténués. Cette deuxième voie, en bloquant la pénétration du mérozoïte dans les globules rouges, empêche le cycle érythrocytaire et réduit la parasitémie. Ce serait un vaccin prévenant la morbidité qui est intéressant pour les populations les plus vulnérables (jeunes enfants, femmes enceintes).

Les quelques antigènes des stades sanguins asexués qui ont été expérimentés comme vaccins sont : le SPf66 ; une combinaison de trois protéines de surface MSP1, MSP2, et RESA (ring infected erythrocyte surface antigen) ; AMA-1 (apical membrane antigen 1) ; EBA-175 (erythrocyte binding antigen), SERA (serine rich antigen) (LE BRAS et MALVY 1998).

Le vaccin de Pattaroyo, le SPf66 (synthetic polypeptid *P. falciparum* 66), est un polypeptide synthétique qui associe trois antigènes du stade asexué (Pf83, Pf35, Pf55) et deux séquences NANP de la protéine circumsporozoïtique. Il n'a pas fait preuve de son efficacité lors des essais effectués en Afrique.

Voie sporogonique

Un vaccin contre les stades sexués, les gamétocytes, cherche à bloquer le cycle sporogonique chez le vecteur. Cette troisième voie, en induisant une immunité contre les formes sexuées, stopperait leur évolution chez le moustique. Un tel vaccin devrait en théorie prévenir la transmission du paludisme et protéger ainsi la population. Il y a par exemple le vaccin Pfs25, un antigène du stade sexué, qui a été testé.

Actuellement, ces différentes stratégies sont poursuivies en même temps. Cependant, aucun des candidats vaccins n'a présenté une immunogénicité suffisante pour provoquer une protection durable. Les essais se sont révélés jusqu'à présent décevants ou la plupart sont encore en évaluation.

Une des tendances est d'essayer de mettre au point un vaccin polyvalent qui combine différents antigènes. Le but est de couvrir les différentes formes du parasite et toutes les espèces de *Plasmodium* humain. Mais, le risque est d'avoir d'une séquence vaccinale insuffisante pour chaque antigène ciblé.

5.3 Etat actuel de la question- Avancées en 2011 ?

Cette partie est basée sur les travaux de BADAUT *et al.* 2010 ; INSTITUT PASTEUR 2010.

Des chercheurs ont franchi une première étape importante vers l'élaboration d'un vaccin anti-paludique pour les femmes enceintes par la compréhension du mécanisme de l'immunité acquise lors des grossesses successives.

En identifiant la protéine impliquée dans l'adhésion au placenta, on vise à bloquer l'adhérence des hématies infectées. Le but est de cibler la poche de fixation à la chondroïtine sulfate A (CSA) responsable de l'adhésion des globules rouges parasités aux cellules du placenta. Les mécanismes moléculaires d'adhésion, importants lors de la grossesse, ont été décryptés. Cela comprend la découverte du rôle de var2CSA dans la colonisation placentaire par *P. falciparum*. Mais, elle est de grande taille, d'une structure complexe, et elle présente un polymorphisme important (VALENTE *et al.* 2010). De ce fait, il a seulement été synthétisé des domaines de liaisons spécifiques, c'est-à-dire des parties de la protéine impliquées dans l'adhésion (BROLIN *et al.* 2010).

L'identification des deux molécules ainsi que des mécanismes qui permettraient d'inhiber leur interaction, donc en empêchant les globules rouges infectés d'adhérer aux cellules placentaires, est une avancée dans la recherche d'un vaccin contre le paludisme gestationnel.

Un candidat-vaccin MSP3 présente un certain intérêt. Les anticorps dirigés contre la molécule MSP3 (merozoïte surface protein) sont produits par les populations exposées. De plus, il a été démontré que l'antigène MSP3 ne varie pas d'une souche de parasite à l'autre. L'effet des anticorps anti-MSP3 est associé à une protection contre la maladie. Lors d'étude sur les réponses anticorps contre des antigènes MSP3, il a été observé cette corrélation qui influence l'évolution de l'infection chez des adultes et des enfants en zone d'endémie. Un essai de phase I a été concluant chez des volontaires sains (INSTITUT PASTEUR 2010).

Donc, en attendant le vaccin, il est indispensable de continuer la lutte antipaludique en appliquant toutes les mesures décrites : prévention contre les piqûres de moustiques, lutte antivectorielle, prévention et lutte contre les épidémies ou les poussées saisonnières de transmission, protection des groupes les plus vulnérables, prise en charge de tous les cas, développement de nouvelles molécules antipaludiques ou d'associations médicamenteuses.

De nombreux programmes peuvent être mis en place pour réunir les actions de la lutte antipaludique pour qu'elles soient efficaces tout en essayant de limiter les difficultés pouvant être rencontrées dans les pays d'Afrique sub-saharienne.

6. DISCUSSION

Cette partie est basée sur les travaux de MOUCHET *et al.* 2004 ; LAW et KERBER 2006 ; UNEKE 2008 ; OMS 2010 ; UNICEF 2010.

La morbidité et la mortalité palustres sont dues à de multiples facteurs. Le paludisme affecte le développement économique et social des pays d'endémie. Or, beaucoup de ces états, notamment en Afrique sub-saharienne sont en voie de développement et les difficultés financières y sont importantes.

On estime que la maladie coûte au continent africain près de dix milliards de dollars par an, directement au niveau individuel ou collectif ou indirectement par la perte des ressources humaines. Les dépenses individuelles et publiques sont associées à la prévention contre l'infection et au traitement des cas de paludisme. Cela comprend les moustiquaires imprégnées d'insecticide, les médicaments, le transport aux structures sanitaires individuellement ; et la lutte antivectorielle, l'entretien des services de santé, l'éducation des populations, la recherche collectivement. Mais, la maladie est également associée à une perte de productivité et de revenu due à l'infection et aux décès. De plus, les enfants touchés par des accès graves peuvent avoir des séquelles neurologiques pouvant limiter leur scolarité. Ainsi, le développement économique des régions d'endémie palustre est étroitement lié au paludisme. Ses conséquences économiques sont importantes alors que la maladie pourrait être maîtrisée pour une partie de ce qu'elle coûte grâce à des programmes efficaces de lutte antipaludique.

Les interventions concernent les mesures préventives et la lutte antivectorielle, l'implication des communautés et des gouvernements, l'amélioration des infrastructures sanitaires, le diagnostic rapide, l'augmentation des personnes ayant accès à un traitement antipaludique efficace tant au niveau prophylactique que curatif, la prévention des épidémies.

Tout d'abord, la lutte antivectorielle doit être planifiée et adaptée aux variations épidémiologiques du paludisme dans les différentes régions. Or, souvent ces pays en développement n'ont pas les moyens de mettre en œuvre des pulvérisations spatiales et des aspersion intra-domiciliaires d'insecticides, du fait de problèmes de coût et de disponibilité. Ces actions relèvent des administrations qui doivent organiser la distribution des insecticides.

De même, une implication plus importante des gouvernements est nécessaire pour renforcer les infrastructures médicales généralement insuffisantes dans ces zones reculées et appauvries. Cela permet d'améliorer l'accès de toutes les populations aux soins de santé primaires, notamment de traiter efficacement tous les cas palustres. Les malades doivent avoir accès à des soins appropriés et d'un coût abordable.

Ensuite, il faut augmenter le nombre de personnes ayant accès aux mesures de protection telles les moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Enfin, une attention toute particulière doit être portée aux femmes enceintes et aux jeunes enfants. Il faut améliorer l'accès des femmes lors de la grossesse au traitement préventif intermittent et traiter rapidement chaque cas. Pour cela, il est nécessaire de sensibiliser les communautés face aux problèmes que peut entraîner le paludisme chez le femme enceinte.

En mobilisant les ressources des communautés nationale et internationale, il est possible de mettre en place des partenariats pour promouvoir ces techniques de lutte dans toutes les régions d'endémie palustre.

Programmes lors de la grossesse

Sachant que les mesures de prévention peuvent réduire la prévalence des effets de l'infection palustre chez la femme enceinte, il faut insister sur leur mise en œuvre. Cependant, plusieurs problèmes peuvent être responsables du manque de prise en charge des femmes enceintes, par exemple, nombreuses d'entre elles n'ont pas accès aux soins médicaux et aux méthodes de prévention efficaces, en particulier dans les régions rurales reculées d'Afrique. De plus, les consultations prénatales sont souvent tardives et peu fréquentes pendant lesquelles les praticiens peuvent hésiter à prescrire le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine par manque de connaissances. Ou encore, les structures sanitaires manquent d'antipaludiques efficaces, de moustiquaires imprégnées d'insecticide, de services de laboratoire pour le diagnostic. Enfin, le suivi de ces femmes est quelque fois compliqué.

Différents programmes existent en Afrique comme les programmes de Santé Maternelle Néonatale et Infantile (SMNI), la Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant (PCIME), l'initiative Pour une grossesse à moindre risque. L'intégration de ces derniers aux programmes de lutte contre le paludisme permet d'améliorer l'accès aux interventions efficaces dans le but de réduire la morbidité et la mortalité maternelle et néonatale.

Mais, pour cela il faut un système de santé fort, une définition précise des responsabilités et une collaboration complète de chaque programme. Des liens peuvent aussi être établis avec d'autres interventions telles la lutte contre le VIH.

Les actions reposent sur le financement et le renforcement du système de santé en général, l'association du traitement préventif intermittent aux moustiquaires imprégnées d'insecticide comme mesures prophylactiques. Il faut augmenter les consultations prénatales et les soins postnatals. Les communautés doivent se mobiliser, organiser des campagnes de communication pour essayer de changer les comportements. On peut également faire participer les accoucheuses traditionnelles.

Les moustiquaires

Il a été montré que les moustiquaires, notamment celles imprégnées d'insecticide, étaient une méthode préventive efficace. Malheureusement, le prix des moustiquaires peut poser problème car il varie énormément d'une région à l'autre, jusqu'à quinze dollars. De ce fait, elles sont souvent inaccessibles aux personnes exposées qui font partie des populations les plus pauvres de la planète.

Afin de rendre abordable les moustiquaires imprégnées d'insecticide, les gouvernements africains veulent réduire ou abolir les droits de douane et les taxes sur les moustiquaires imprégnées, le tulle et les insecticides. D'autres actions veulent une distribution gratuite de moustiquaires imprégnées d'insecticide ou très subventionnées. Le développement des entreprises locales fabricant des moustiquaires permet de diminuer les prix. Enfin, il faut continuer les campagnes d'éducation pour promouvoir leur utilisation, leur réimprégnation, et montrer les moustiquaires imprégnées durables.

L'accès aux traitements

Les individus atteints doivent avoir accès à un traitement efficace en moins de 24 heures et aussi près que possible du domicile. Là encore une implication des politiques est indispensable pour avoir des centres de santé dans les zones rurales. Mais, ces infrastructures sanitaires doivent disposer de médicaments efficaces ainsi que des stocks suffisants, de personnel compétent pour le diagnostic et les soins. Des liens doivent s'établir entre les services de santé et les communautés, car souvent les patients en Afrique vont voir des praticiens traditionnels et achètent directement les antipaludéens au lieu de consulter un médecin. De ce fait, ils retardent la prise en charge du paludisme.

Les médicaments sont achetés localement dans des boutiques ou chez des vendeurs locaux. Or, aujourd'hui, les contrefaçons sont nombreuses sur les marchés africains. Fréquemment, ce sont soit des sous-dosages en substances actives, soit ils sont dépourvus de principes actifs, soit ce ne sont pas des antipaludiques. Il est absolument nécessaire de sécuriser les circuits de distribution des médicaments.

Un autre problème est l'observance du traitement antipaludique. Généralement, peu de patients terminent correctement leur traitement. Cela vient du fait qu'ils ne respectent pas les prises médicamenteuses, qu'ils se trompent dans les doses, notamment les mères pour les prises pédiatriques, ou qu'ils y associent d'un traitement traditionnel, ou qu'ils oublient une prise et arrêtent l'administration en cas de rejets comme des vomissements. Pour améliorer le respect de l'observance, plusieurs actions peuvent être mises en place. Cela comprend la disposition de formulations pédiatriques, de conditionnements correspondants à la durée précise du traitement devant être la plus courte possible. Il faut expliquer clairement aux patients l'utilisation des médicaments et leurs possibles effets indésirables. Enfin, les praticiens et les vendeurs en pharmacie doivent être formés à une prescription rationnelle des antipaludiques, en particulier des associations à base d'artémisinine. Ces traitements combinés coûtant plus chers, les pays africains doivent trouver les financements suffisants pour améliorer leur accès à toute la population.

Madagascar

Pour expliquer les problèmes de coût des traitements, prenant l'exemple de Madagascar. C'est un pays de grande pauvreté où 70 % de la population vit en dessous du seuil de pauvreté, soit avec moins de un dollar par jour. Le taux de mortalité maternelle et infantile est élevé. Près de la moitié des enfants souffrent de malnutrition. Le salaire minimum du Malgache moyen est de 100 000 Ariary, soit 36 € par mois (taux janvier 2012, 1 € = 2766,9 Ariary). Cette somme lui permet à peine de subvenir à ses besoins mensuels comprenant l'alimentation, le loyer, l'électricité, et si de plus il doit payer son traitement en cas de maladie.

Antipaludéens	Prix unitaire en euro (par cp ou par amp)	
	France	Madagascar
Fansidar [®] 500/25 mg cp	0,7 €	3,7 €
Malarone [®] 250/100 mg cp	4,9 €	5,4 €
Malarone [®] 62,5/25 mg cp	1,5 €	1,6 €
Nivaquine [®] 100 mg cp	0,03 €	0,05 €
Nivaquine [®] 25mg/5ml sirop	4,1 €	4,7 €
Paludrine [®] 100 mg cp	0,4 €	0,4 €
Quinimax [®] 125 mg cp	0,3 €	0,7 €
Quinimax [®] 500 mg cp	0,9 €	1,1 €
Quinimax [®] 125mg/1ml amp	4 €	0,6 €
Quinimax [®] 250mg/2ml amp	2,5 €	0,8 €
Savarine [®] 200/100 mg cp	0,8 €	0,8 €

cp : comprimé ; amp : ampoule

Tableau 15 : Comparatif des prix d'antipaludéens en France et à Madagascar

Les prix en France ont été fournis par un grossiste pharmaceutique (CERP, janvier 2012) parmi les antipaludéens disponibles. Les prix à Madagascar résultent d'une moyenne dans des officines de la ville de Majunga (janvier 2012). Ce tableau montre que les antipaludiques courants sont sensiblement plus chers à Madagascar qu'en France, à l'exception des Quinimax[®] injectables ; ces derniers sont des produits remboursables en France (tableau 15).

De plus, il existe des antipaludiques qui ne sont pas référencés en France et qui ne sont disponibles que dans les pays d'endémie palustre (tableau 16). Généralement, ce sont des associations avec des dérivés de l'artémisinine.

Antipaludéens	Molécules	Prix unitaire en euro (par cp, amp)
Artecom [®]	dihydroartémisinine+pipéraquline+triméthoprime	1 €
Artefan [®] 20/120 mg	artéméther+luméfantrine	0,5 €
ASAQ [®]	artésunate+amodiaquine	0,12 €
Asunate [®] 100 plus Denk	sulfametoxy-pyrazine+pyriméthamine+artésunate	0,7 €
Asunate [®] 200 plus		1 €
Falcimon [®] enf, ad	artésunate +amodiaquine	0,2 €
Paluther [®] 40 mg	artéméther	1,7 €
Paluther [®] 80 mg		2,6 €

cp : comprimé ; amp : ampoule ; enf : enfant ; ad : adulte

Tableau 16 : Autres antipaludiques référencés à Madagascar

On peut comparer le coût d'un traitement d'un accès palustre simple chez un adulte de 60 kg vivant à Madagascar. L'antipaludique le moins cher est toujours disponible et le traitement de trois jours revient à 2,5 € (tableau 17).

Mais, compte tenu de l'augmentation de la chloroquino-résistance, il est intéressant d'utiliser les nouvelles molécules et les associations médicamenteuses. Par contre, à ce niveau, le coût du traitement revient extrêmement cher pour un Malgache moyen. Par exemple, un traitement comprenant un dérivé de l'artémisinine (Artefan[®] 20/120) coûte 8 € pour la cure complète, ce prix représente plus du quart des revenus mensuels moyens du patient. Le traitement de trois jours par la Malarone[®] 250/100 revient à une soixantaine d'euros correspondant à près du double du salaire moyen malgache (tableau 17).

Ce petit comparatif des prix des antipaludiques montre à quel point les populations des pays d'endémie palustre comptant parmi les plus pauvres du monde, comme Madagascar, peuvent se retrouver démunies face au paludisme. De ce fait, l'implication des gouvernements est d'autant plus importante pour la mise en place des mesures préventives et de prise en charge comme la distribution gratuite ou très subventionnée des moustiquaires imprégnées d'insecticide et de médicaments (les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine), ainsi que pour l'amélioration des services de santé au niveau équipements, personnels et thérapeutiques.

Antipaludéens	Posologie	Coût du traitement curatif
Nivaquine [®] 100 mg bt 10 à 0,05 €/cp	25 mg/kg/3 j (soit 45 cp)	2,5 €
Fansidar [®] 500/25 mg bt 3 à 3,7 €/cp	3 cp en une prise	11,1 €
Artefan [®] 20/120 mg bt 8 à 0,5 €/cp	4 cp à H0, H8, H24, H48 (soit 16 cp)	8 €
Paluther [®] 80 mg bt 6 à 2,6 €/amp	4 mg/kg à J1. 2 mg/kg de J2 à J5 (soit 3+6 amp)	31,2 €
Malarone [®] 250/100 mg bt 12 à 5,4 €/cp	4 cp en 1 prise/j/3j (soit 12 cp)	64,8 €

Tableau 17 : Coûts du traitement curatif d'un accès simple chez un adulte

CONCLUSION

Aujourd'hui plus que jamais, les efforts de lutte contre le paludisme doivent s'intensifier. Ce travail a montré les différentes conséquences de l'infection palustre chez les populations les plus fragiles face aux accès, comme les femmes enceintes et les jeunes enfants. La prise de conscience du problème du paludisme gestationnel est déjà un grand pas en avant pour la mise en œuvre de stratégies antipaludiques adaptées. Le but était de décrire les interventions déjà appliquées et les initiatives pouvant encore être mises en place. Les partenariats internationaux, la responsabilisation des pouvoirs publics des pays d'endémie face au problème restent importants pour avoir des structures de santé compétentes au service de la population.

La nouvelle initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé, Tester Traiter Suivre (TTS), consiste à tester chaque cas suspect, à traiter chaque cas diagnostiqué et le suivre par des systèmes solides de surveillance du paludisme. De ce fait, elle permettra l'élaboration de programmes nationaux et internationaux de prévention et de lutte.

Donc, pour faire face au problème actuel du paludisme, l'Afrique a besoin de la solidarité des pays les plus riches grâce aux aides internationales ou bilatérales. Ainsi, peut-être un jour on arrivera à maîtriser la maladie à défaut de l'éradiquer complètement.

BIBLIOGRAPHIE

- AVRIL M , TRAORE B, COSTA F.TM, LEPOLARD C, GYSIN J. Placenta cryosections for study of the adhesion of *P. falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A in flow conditions. *Microbes and Infections* 2004 ; 6: p249-254
- BADAUT C, BERTIN G, RUSTICO T, FIEVET N, MASSOUGBODJI A, GAYE A, DELORON P. Towards the rational design of a candidate vaccine against pregnancy associated malaria: conserved sequences of the DBL6 domain of VAR2CSA. *PLoS ONE* 2010 ; 5(6): e11276
- BALAKA B, AGBERE A.D, BONKOUNGOU P, KESSIE K, ASSIMADI K, AGBO K. Paludisme congénital, maladie à *P. falciparum* chez le nouveau-né à risque infectieux. *Archives de Pédiatrie* 2000 ; 7: p243-248
- BASCO L.K, RUGGERI C, LEBRAS J. Molécules antipaludiques. Masson 1994 ; 364 p
- BATWALA V, MAGNUSSEN P, NUWAHA F. Are rapid diagnostic tests more accurate in diagnosis of *P. falciparum* malaria compared to microscopy at rural health centers? *Malaria Journal* 2010 ; 9: 349-355
- BERRY A, IRIATR X, MAGNAVAL J-F. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 ; 416: p65-69
- BOUREE P. Aide-mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale. Médecines-sciences Flammarion 2008 ; p126-138
- BOUREE P. Aspects actuels du paludisme. *Revue Francophone des Laboratoires* 2006 ; 385: p25-37
- BOUREE P, BISARO F, COUZIGOU C. Paludisme et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008 ; 402: p63-69
- BOUYOU-AKOTET M.K, IONETE-COLLARD D.E, MABIKA-MANFOUMBI M, KENDJO E, MATSIEGUI P-B, MAVOUNGOU E, KOMBILA M. Prevalence of *P. falciparum* infection in pregnant women in Gabon. *Malaria Journal* 2003 ; 2: p18-23
- BRIAND V, DENOEUDE L, MASSOUGBODJI A, COT M. Efficacy of intermittent preventive treatment versus chloroquine prophylaxis in Benin. *Journal Infectious Diseases* 2008 ; 198(4): p594-601
- BROLIN K.JM, PERSSON K.EM, WAHLGREN M, ROGERSON S.J, CHEN Q. Differential recognition of *P. falciparum* VAR2CSA domains by naturally acquired antibodies in pregnant women from a malaria endemic area. *PLoS ONE* 2010 ; 2: e9230

- BRYSKIER K, LABRO M.T. Paludisme et médicaments. Arnette 1988 ; 276p
- Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. InVS 2010 ; n°21-22
- CAPAN M, MONBO-NGOMA G, MAKRISTATHIS A, RAMHARTER M. Anti-bacterial activity of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: comparative in vitro study of sulphadoxine- pyrimethamine, mefloquine, and azithromycin. Malaria Journal 2010; 9: p303-307
- CARNEVALE P, ROBERT V. Les anophèles: biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle. IRD 2009 ; 391p
- CHABASSE D, DANIS M, GUIGUEN C, RICHARD-LENOBLE D, BOTTEREL F, MIEGEVILLE M. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Elsevier Masson 2010 ; p42-67
- CROMPTON P.D, PIERCE S.K, MILLER L.H. Progrès et défis dans le développement de vaccin contre le paludisme. The Journal of Clinical Investigation 2010 ; 120(12): 4168-4178
- DANIS M, MOUCHET J, AMBROISE-THOMAS P, BASCO L.K, BAUDON D, CAMUS D, CARNEVALE P, CHARMOT G, DEI-CAS E, GENTILINI M, GUIGUERDE TR, LAGARDERE B, LE BRAS J, MAZIER D, NOZAIS J-P, RICHARD-LENOBLE D, WERY M, WOLFF M. Paludisme. Ellipses 1991 ; 240p
- DATRY A, NOZAIS J-P, DANIS M. Traité de parasitologie médicale. Pradel 1996 ; p99-136
- DELAUNAY P, FAURAN P, MARTY P. Les moustiques d'intérêt médical. Revue Francophone des Laboratoires 2001 ; 338: p27-33
- DELUOL A-M, LEVILLAYER H, POIROT J-L. Diagnostic du paludisme. Développement et Santé 1998 ; 138
- DESAI M, TER KUÏLE F.O, NOSTEN F, McGREADY R, ASAMOA K, BRABIN B, NEWMAN R.D. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. Lancet Infectious Diseases 2007 ; 7(2): p93-104
- Département International et Tropical. Grossesse, moustiques et maladies vectorielles. InVS 2009 [[http:// www.invs.sante.fr/DITAlerte](http://www.invs.sante.fr/DITAlerte) 02/12/2010]
- DUBOS F, DELATTRE P, DEMAR M, CARME B. Efficacité et tolérance de la méfloquine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* du nourrisson et de l'enfant. Archives de Pédiatrie 2003 ; 10: p25-30
- EISELE T.P, LARSEN D, STEKETEE R.W. Protective efficacy of interventions for preventing malaria mortality in children in *P. falciparum* endemic areas. International Journal of Epidemiology 2010 ; 39: p88-101
- E. PILLY. Maladies infectieuses et tropicales. CMIT Vivactis plus 2010 ; 22^e Ed: p411-417

- FALADE C.O, TONGO O.O, OGUNKUNLE O.O, ORIMADEGUN A.E. Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2001 ; 4(7): p448-453
- FANDEUR T, ABANI M. Associations à base d'artémisinine subventionnées pour l'Afrique. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2010 ; 40: p611-616
- FLICK K, SCHLANDER C. Le paludisme chez la femme enceinte. *Revue Francophone des Laboratoires* 2001 ; 338: p19-21
- GACHOT B, BRUNEEL F, PAYS J-F. Paludisme. *Doin* 2004 ; 110p
- GAMBLE C, EKWWARU J.P, TER KUILE F.O. Insecticide- treated nets for preventing malaria in pregnancy. *Base de données des analyses documentaires Cochrane* 2007 ; 4^e Ed: CD003755
- GANGA-ZANDOU P.S, KUISSI NGUEMA E, MEGNIER M, BONGO ONDIMBA E.L. Paludisme congénital. *Archives de Pédiatrie* 2005 ; 12: p1164-1165
- GUILLAUME V. Parasitologie sanguine. *De Boeck* 2009 ; p60-97
- GUYATT H.L, SNOW R.W. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2001 ; 95: p569-574
- HAY S.I, COX J, ROGERS D.J, RANDOLPH S.E, STERN D.I, SHANKS G.D, MYERS M.F, SNOW R.W. Climate change and the resurgence of malaria in the East Africa highlands. *Nature* 2002 ; 415: p905-909
- IMBERT P, GENDREL P. Traitement du paludisme. *Archives de Pédiatrie* 2001 ; 8(2): p272-274
- INSTITUT PASTEUR [[http:// www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr) 02/12/2010]
- KALILANI L, MOFOLO I, CHAPONDA M, ROGERSON S.J, MESHNICK S.R. The effect of timing and frequency of *P. falciparum* infection during pregnancy on the risk of low birth weight and maternal anemia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2010 ; 104: p416-422
- LACROIX R, MUKABANA W.R, GOUAGNA L.C, KOELLA J.C. Malaria infection increases attractiveness of humans to mosquitoes. *PLoS Biology* 2005 ; 3(9): e298
- LAW N.J, KERBER K. Opportunities for Africa's newborns: practical data, policy and programmatic support for newborn care in Africa. *Partnership for Maternal Newborn and Child Health* 2006 ; 250p
- LEBRAS M, MALVY D. Vaccination antipaludique: acquis et controverses. *La Revue du Praticien* 1998 ; 48: p291-295
- LEBRAS J. Chimiorésistance à *P. falciparum*. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1999 ; 29(3): p274-281

- LEFEVRE T, GOUAGNA L.C, DABIRE K.R, ELGUERO E, FONTENILLE D, COSTANTINI C, THOMAS F. Evolutionary lability of odour-mediated host preference by the malaria vector *A. gambiae*. *Tropical Medicine and International Health* 2009 ; 14(2): p228-236
- MCGREADY R, WHITE N.J, NOSTEN F. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of *P. falciparum* malaria in pregnancy 1998 to2009 : a systemic review. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010 ; 118(2): p123-131
- MENENDEZ C, BARDA A, SIGAUQUE B, SANZ S, APONTE J.J, MABUNDA S, ALONSO P.L. Malaria prevention with IPTp during pregnancy reduces neonatal mortality. *PLoS ONE* 2010 ; 5(2): e9438
- MERCEREAU-PUIJALON O. Vaccins contre le paludisme. Ed scientifiques et médicales Elsevier 2002 ; p79-102
- MOUCHET J, CARNEVALE P, COOSEMANS M, JULVEZ J, MANGUIN S, RICHARD-LENOBLE D, SIRCOULON J. Biodiversité du paludisme dans le monde. John Libbey Eurotext 2004 ; 428p
- MOULINIER C. Parasitologie et mycologie médicales: éléments de morphologie et de biologie. *EM internationales* 2003 ; p127-143
- NDYOMUGYENYI R, KATAMANYWA J. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: do frequent antenatal care visits ensure access and compliance to IPTp in Ugandan rural communities? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2010 ; 104: p536-540
- NOSTEN F. Paludisme et grossesse: un dilemme thérapeutique. *Médecine/Sciences* 2009 ; 25(10) : p867-869
- NOSTEN F, TER KUILE F, MAELANKIRR L, DECLUDT B, WHITE N.J. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991 ;85: p424-429
- OKOKO B.J, ENWERE G, OTA M.O.C. The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Tropica* 2003 ; 87: p193-202
- OMS. Directives pour le traitement du paludisme. Ed OMS 2007 ; 268p
- OMS. World malaria report 2008. Ed OMS ; 190p
- OUEDRAOGO A, BOUGOUMA E.C, KESSIE K, ASSIMADI K, AGBO K. Impact comparative de 3 schémas de prévention du paludisme pendant la grossesse sur l'anémie maternelle associée à l'infection palustre au Burkina Faso. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2008 ; 8 : p180-186
- PAGES F, ORLANDI-PRADINES E, CORBEL V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité et protection individuelle. *Médecines et Maladies Infectieuses* 2007 ; 37: p153-161
- PAYS J.F. Cycle exoérythrocytaire asexué des plasmodiums humains : une découverte laborieuse. *Bulletin de la Société Pathologie Exotique* 2010 ; 103(4) : p272-279

- PIOLA P, NABASUMBA C, TURYAKIRA E, DHORDA M, LINDEGARDH N, NYEHANGANE D, SNOUNOU G, ASHLEY E.A, McGREADY R, NOSTEN F, GUERIN P.J. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine compared with quinine in pregnant women with uncomplicated *P. falciparum* malaria: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases* 2010 ; 10(11): p762-769
- POILANE I, JEANTILS V, CARBILLON L. Découverte fortuite de paludisme à *P. falciparum* au cours de la grossesse : à propos de deux cas. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2009 ; 37 : p824-826
- PROUX S, HKIRIJARCON L, NGAMNGONKIRI C, McCONNELL S, NOSTEN F. Paracheck-Pf®: a new, inexpensive and reliable rapid test for *P. falciparum* malaria. *Tropical Medicine and International Health* 2001; 6(2): p99-101
- ROGERSON S.J, HVIID L, DUFFY P.E, LEKERF G, TAYLOR D.W. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infectious Diseases* 2007; 7(2): p105-117
- ROMERO R, ESPINOZA J, KUSANOVIC J.P, GOTSCH F, HASSAN S, EREZ O, CHAIWORAPONG T, MAZOR M. The preterm parturition syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 113: p17-42
- SORGE F, IMBERT P, LAURENT C, MINODIER P, BANERJEE A, KHELFAOUI F, GUERIN N, GENDREL D. Children arthropod bites protective measures: insecticides and repellents. *Archives de Pédiatrie* 2007; 14: p1442-1450
- TIONO A.B, DICKO A, NDUBUBA D.A, AGBENYEGA T, PITMANG S, AWOBUSUYI J, PAMBA A, DUPARC S, GOH L-E, HARRELL E, CARTER N, WARD S.A, GREENWOOD B, WINSTANLEY P.A. Chlorproguanil-dapsone-artesunate versus chlorproguanil- dapsone: a randomized, double-blind, phase III trial in African children, adolescents and adults with uncomplicated *P. falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2009; 81(6): p969-977
- TSHEFU A.K, GAYE O, KAYENTAO K, THOMPSON R, BHATT K.M, SESAY S.S, BUSTOS D.G, TJITRA E, BEDU-ADDO G, BORGHINI-FUHRER I, DUPARC S, SIK SHIN C, FLECKENSTEIN L. Efficacy and safety of a fixed-dose oral combination of pironaridine-lumefantrine in children and adults with uncomplicated *P. falciparum* malaria: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375: p1457-1467
- UNEKE C.J. Diagnosis of *P. falciparum* malaria in pregnancy in sub-Saharan Africa: the challenges and public health implications. *Parasitology Research* 2008; 102: p333-340
- VALEA I, TINTO H, DRABO M, HUYBREGTS L, HENRY M.C, ROBERFROID D, GUIGUEMDE R, KOLSTEREN P, D'ALESSANDRO U. Intermittent preventive treatment of malaria with sulfadoxine-pyrimethamine during pregnancy in Burkina Faso: effect of adding a third dose to the standard two-dose regimen on low birth weight, anaemia and pregnancy outcomes. *Malaria Journal* 2010; 9: p324-331

- VALENTE B, CAMPOS P.A, DE ROSARIO V.E, SIVEIRA H. Natural frequency of polymorphisms linked to the chondroitin 4-sulfotransferase genes and its association with placental malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2010; 104: p687-689
- VANDENBROEK N. Anaemia in pregnancy in developing countries. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1998; 105: p385-390
- WEBSTER D, HILL A.US. Progress with new malaria vaccines. Bulletin of the WHO 2003; 81(12): p902-906
- WERY M. Protozoologie médicale. De Boeck 1995 ; 273p
- WHITTY C.JM, EDMONDS S, MUTABINGWAT K. Malaria in pregnancy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2005; 112: p1189-1195
- [http:// www.rbm.who.int/](http://www.rbm.who.int/) [18/12/2010]
- [http:// www.impact-malaria.com](http://www.impact-malaria.com) [20/12/10]

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
SOMMAIRE.....	7
INTRODUCTION.....	8
PREMIERE PARTIE : EPIDEMIOLOGIE.....	9
1. LE PALUDISME DANS LE MONDE.....	10
1.1 Répartition.....	10
1.2 Faciès et typologie en Afrique sub-saharienne.....	14
1.3 Facteurs modifiant la transmission.....	17
2. LES VECTEURS.....	19
2.1 Classification et biologie générale des moustiques.....	19
2.2 Biologie des anophèles.....	22
2.3 La transmission vectorielle.....	26
3. LES PARASITES.....	28
3.1 Classification.....	29
3.2 Cycle chez l'homme.....	30
3.3 Cycle chez l'anophèle.....	35
3.4 Spécificités de <i>P. falciparum</i>	37
4. CLINIQUE.....	38
4.1 Symptomatologie dans les accès simples.....	38
4.2 Paludisme grave.....	41
4.3 Complications.....	45
4.4 Immunité acquise: la prémunition.....	46
5. DIAGNOSTIC.....	46
5.1 Diagnostic clinique.....	47
5.2 Diagnostic biologique.....	47
5.2.1 Paramètres biologiques modifiés.....	47
5.2.2 Identification des différents stades du <i>Plasmodium</i>	48
5.2.3 Méthodes de diagnostic.....	49
5.2.4 Avantages et inconvénients des différentes méthodes.....	53

DEUXIEME PARTIE: PALUDISME AU COURS D'UNE GROSSESSE.....	54
1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	55
1.1 Prévalence.....	55
1.2 Réaction immunologique chez la femme enceinte.....	56
1.3 Transmission materno-fœtale.....	58
2. CONSEQUENCES DU PALUDISME SUR LA GROSSESSE.....	59
3. CONSEQUENCES SUR LE FŒTUS.....	60
4. PALUDISME CONGENITAL.....	61
TROISIEME PARTIE: THERAPEUTIQUE ET PROPHYLAXIE.....	63
1. PROPHYLAXIE GENERALE.....	64
1.1 La lutte antivectorielle.....	64
1.1.1 Prévention collective.....	64
1.1.2 Prévention individuelle.....	67
1.2 Chimio prophylaxie.....	70
1.2.1 Les antipaludiques.....	70
1.2.2 Résistance des <i>Plasmodium</i>	72
2. PROPHYLAXIE AU COURS D'UNE GROSSESSE.....	73
2.1 Antipaludéens administrables à la femme enceinte.....	73
2.2 Traitement préventif intermittent: ITPp.....	73
3. TRAITEMENT DU PALUDISME MATERNEL.....	75
3.1 Schémas thérapeutiques.....	75
3.2 Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine: ACT.....	78
4. TRAITEMENT DU PALUDISME CONGENITAL.....	79
5. VACCINATION.....	80
5.1 Difficultés de développement du vaccin.....	80
5.2 Les différents vaccins envisagés.....	80
5.3 Etat actuel de la question-Avancées en 2011?.....	82
6. DISCUSSION.....	83
CONCLUSION.....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	90
TABLE DES MATIERES.....	96
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	98
TABLE DES TABLEAUX.....	99

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Répartition du paludisme dans le monde	10
Figure 2 : Répartition épidémiologique mondiale du paludisme.....	13
Figure 3 : Stabilité du paludisme en Afrique.....	15
Figure 4 : Faciès épidémiologiques en Afrique.....	17
Figure 5 : Morphologie générale du moustique.....	20
Figure 6 : Différences entre les genres de la famille des <i>Culicidae</i>	21
Figure 7 : Cycle biologique des anophèles.....	24
Figure 8 : Interaction de l'homme et de l'anophèle dans le cycle palustre.....	28
Figure 9 : Formes invasives du <i>Plasmodium</i>	31
Figure 10 : Pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte.....	33
Figure 11 : Cycle biologique du <i>Plasmodium</i>	36
Figure 12 : Fièvre irrégulière lors de l'accès palustre.....	39
Figure 13 : Périodicité des accès palustre.....	40
Figure 14 : Structure du placenta humain.....	56
Figure 15 : Frottis de placenta parasité.....	57
Figure 16 : Physiopathologie du paludisme lors d'une grossesse.....	61
Figure 17 : Objectifs et résultats de la lutte antipaludique.....	79

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Zones épidémiologiques	12
Tableau 2 : Caractéristiques des espèces de <i>Plasmodium</i>	41
Tableau 3 : Critères de gravité de l'accès compliqué.....	44
Tableau 4 : Différences entre les accès graves de l'enfant et de l'adulte.....	44
Tableau 5 : L'aspect du frottis et de l'hématie parasitée par les quatre <i>Plasmodium</i>	50
Tableau 6 : Aspect du <i>Plasmodium</i> à divers stades sur frottis mince.....	51
Tableau 7 : Avantages et inconvénients des méthodes diagnostiques.....	53
Tableau 8 : Conséquences du paludisme pendant la grossesse.....	62
Tableau 9 : Insecticides synthétiques.....	65
Tableau 10 : Efficacité des moyens de prévention contre les anophèles.....	69
Tableau 11 : Différents médicaments antipaludiques.....	70
Tableau 12 : Traitement préventif chez la femme enceinte.....	73
Tableau 13 : Posologies de différents traitements antipaludiques.....	76
Tableau 14 : Traitement curatif recommandé chez la femme enceinte.....	77
Tableau 15 : Comparatif des prix d'antipaludéens en France et à Madagascar.....	86
Tableau 16 : Autres antipaludiques référencés à Madagascar.....	87
Tableau 17 : Coûts du traitement curatif d'un accès simple chez un adulte.....	88

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Nina RAHANTANIRINA

**Paludisme à *Plasmodium falciparum* et grossesse en zone d'endémie
(Afrique sub-saharienne)**

100 pages

Le paludisme demeure un problème de santé publique majeur. Il touche de nombreux pays dans le monde, particulièrement les régions tropicales et subtropicales défavorisées. C'est un fléau en Afrique sub-saharienne qui compte 90 % du paludisme mondial.

D'après les estimations actuelles, il y a environ 300 à 400 millions d'infections palustres par an et le nombre de décès imputables à cette maladie s'élève à plus d'un million par an. Les populations les plus vulnérables sont les enfants et les femmes enceintes chez lesquelles la physiopathologie de l'infection palustre est spécifique. Le paludisme à *Plasmodium falciparum*, espèce parasitaire la plus dangereuse, entraîne des risques particuliers sur une grossesse. Il agit sur la santé de la mère, sur celle du fœtus et sur celle du nouveau-né.

Les moyens de lutte antipaludique qui existent actuellement sont la chimioprophylaxie et la lutte antivectorielle contre les moustiques *Anopheles*. La prévention et le traitement de l'infection chez les femmes enceintes vivant en zone d'endémie est primordiale. Le vaccin étant toujours au stade de la recherche, les mesures préventives restent essentielles. Le paludisme a également un impact sur la croissance économique et sociale des pays africains en voie de développement. L'accès au traitement demeure souvent problématique pour ces populations pauvres. Des partenariats peuvent être mis en place pour améliorer l'accès aux mesures préventives et curatives efficaces pour chaque individu atteint grâce à des services de santé compétents.

Mots-clés : Paludisme – Grossesse – Physiopathologie – Prévention – Thérapeutique.

Parasitologie

Université de LIMOGES
Faculté de Pharmacie
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
2 rue du Docteur Marcland
87 025 LIMOGES CEDEX