

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 décembre 2023

Par Alice TESSIER

Née le 7 novembre 1996 à Colombes

Le paludisme chez la femme enceinte

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur des Universités

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités

M. Nicolas GREZIS, Docteur en Pharmacie

Présidente du jury

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 décembre 2023

Par Alice TESSIER

Née le 7 novembre 1996 à Colombes

Le paludisme chez la femme enceinte

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur des Universités

M. Bertrand COURTIOUX, Professeur des Universités

M. Nicolas GREZIS, Docteur en Pharmacie

Présidente du jury

Juge

Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

Mme KENE MALAHA Angéladine	Épidémiologie, statistique, santé publique
M. NASSER Mohamad	Pharmacognosie, botanique et mycologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

A Monsieur Bertrand Courtioux,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Merci pour votre écoute, votre patience et votre disponibilité. Merci pour vos conseils et vos corrections apportés tout au long de ce travail. Merci pour les enseignements de parasitologie.

A Madame Catherine Fagnère,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour vos enseignements, votre disponibilité et votre bienveillance auprès des étudiants.

A Monsieur Nicolas Grezis,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci de m'avoir fait rejoindre votre équipe à la pharmacie du Progrès depuis quelques années maintenant. Merci pour vos encouragements et votre soutien, pour votre disponibilité et votre écoute. Merci pour la confiance que vous m'accordez depuis le départ et ce que vous m'avez appris.

A vous papa et maman,

Merci de m'avoir permis de faire les études que je voulais et pour votre accompagnement dans ma réussite. Merci pour votre soutien chaque jour et vos mots encourageants, merci d'avoir toujours cru en moi. Vous êtes formidables.

Merci à toi maman d'avoir supporté tous ces instants de révisions où je venais chez toi, merci d'avoir fait en sorte que je passe un maximum de temps à réviser pendant que toi tu faisais tout le reste, merci d'avoir pris sur toi et supporté que je m'étale partout sans rien dire.

Merci à toi papa d'avoir fait régulièrement le chemin jusqu'à Limoges juste pour un week-end pour t'assurer que je ne manquais de rien, m'apporter un peu de distraction et des petits plats préparés avec amour.

A mes sœurs, Déborah et Paloma,

Un grand merci pour votre soutien et votre écoute pendant toutes ces années, vos visites à Limoges, les invitations chez vous ou les sorties pour me changer les idées. Merci pour tous ces moments partagés et tous ceux à venir, pour vos appels réguliers, merci d'être toujours là pour moi. Vous êtes juste géniales !

A mes grands-parents,

Papy Gérard et mamie Odile,

Merci d'avoir toujours été présents pour moi. Merci pour votre soutien et tous les moments passés ensemble. Nos dimanches barbecue / pétanque sont inoubliables.

Pépé Jean-Pierre et mamie Françoise,

Merci pour votre soutien et vos appels réguliers. Même si nous ne sommes pas tous prêts je pense souvent à vous et je sais que c'est réciproque. Merci pour tous ces instants partagés.

Vous êtes des grands-parents juste géniaux !!

A tous les autres membres de ma famille,

Merci **Nadège, Baptiste, Valentin, tonton Claude et tata Françoise, tatie Denise,** même si vous n'êtes pas tout près je sais que vous pensez à moi. Merci d'avoir toujours pris de mes nouvelles. Merci pour tous ces moments partagés.

A mes beaux-parents, Dominique et Béatrice,

Merci de toujours m'accueillir à bras ouverts et de toujours prendre de mes nouvelles. Vous êtes de formidables beaux-parents.

Un grand merci à toi Béatrice, ma belle maman préférée de m'avoir supportée quand je venais réviser chez toi de très tôt le matin jusqu'à très tard le soir. De m'avoir toujours soutenue et encouragée. Merci d'avoir toujours été fière de moi quand je t'annonçais les résultats de tout ce que j'avais « raté ». Tu es vraiment super !

A mes beaux-frères et belles-sœurs, Benoît, Wilfried, Romain, Aurélie, Amaury, Marie, Laure et Jo,

Merci d'être vous, vous êtes tous supers. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous !

A mes neveux et nièces, Logan, Noah, Ilyana, Arthur et Sacha,

Merci pour votre joie de vivre, c'est toujours un plaisir de passer du temps à vos côtés ! Grâce à vous je suis une tata heureuse !

A mes collègues de la pharmacie du Progrès,

A ceux partis et ceux arrivés, **Bénédicte, Marie-Claire, Régine, Valérie, Laurent, Nicole, Amandine, Aurélie, Axelle, Lucille, Peggy, Béatrice, Guylaine et Marine.** Merci de m'avoir accueillie parmi vous depuis un bon moment maintenant. Merci de m'avoir appris plein de choses, d'avoir répondu et de répondre encore à mes multiples questions. Merci pour votre disponibilité et votre écoute. Un grand merci à toi Laurent pour le covoiturage et ton écoute. Merci à toi Nicole, pour ton écoute et tes nombreux conseils ! Vous êtes tous supers !

A mes copines de la faculté, Julie, Maëlle, Charlotte, Valentine et Amandine,

Merci à vous les copines. Grâce à vous les journées paraissaient beaucoup moins longues et les révisions un peu moins pénibles. Vous êtes formidables, je suis ravie d'avoir croisé votre chemin, merci d'avoir été présentes à chaque moment et de l'être encore maintenant.

A mes copains et copines de lycée, Denisa, Amélie, Carla et Mathieu,

Merci pour tous ces moments passés ensemble depuis le lycée. Merci d'être toujours là aujourd'hui même si on ne se voit plus beaucoup.

A toi, Manon, ma copine d'amour,

Au départ une copine du lycée ... puis on est parti ensemble à Limoges pour faire notre PACES. Merci pour tout ! Merci d'avoir été là pour nos débuts à Limoges ... pas des plus faciles. Si tu n'avais pas été là je ne serais probablement pas restée le premier soir. A ton soutien, ton écoute et ta présence chaque jour. Merci pour ta joie de vivre et ta bonne humeur. Merci pour ces après-midi entières de révisions, pour nos soirées « N'oubliez pas les paroles ». On n'habitait pas ensemble mais c'était tout comme. Sans toi ces années à Limoges n'auraient pas été pareilles !

A toi Estelle,

Merci de m'avoir encouragée à terminer cette thèse. Merci d'être là pour moi, d'être toujours à l'écoute. Parfois on fait des rencontres formidables comme ça été le cas il y a 2 ans. On ne se connaît pas depuis si longtemps mais tu fais tellement pour moi, tu es toujours disponible et prête à rendre service. Tu es une copine au top !

A mes chats, Lyma et Smecta,

Merci pour toute l'affection que vous me portez. Un peu collants parfois mais toujours à la recherche de câlins. Vous êtes mes bébés d'amour, sans vous la maison serait bien vide !

Enfin, à toi mon amour, Alexis,

Merci de me supporter depuis maintenant 10 ans. Merci de m'avoir encouragée et soutenue chaque jour, d'avoir toujours cru en moi. Merci d'avoir pris du temps pour me faire réciter les cours chaque fois que je te le demandais même si tu n'en avais pas vraiment envie. Merci d'avoir pris le temps de relire ma thèse et tous les autres documents que j'ai rendu pendant mes études. Merci d'avoir toujours tout fait pour que je puisse me consacrer un maximum à mes études. Merci pour tous les moments passés ensemble et pour tous ceux à venir. Merci d'être toi, merci d'être là, promis tu n'entendras bientôt plus parler de cette thèse. Je t'aime si fort !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AES : Accident d'Exposition au Sang
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
COVID : Corona Virus Disease
CRP : C-Reactive Protein
CSA : Chondroïtine Sulfate A
DEET : N,N-diéthyl-m-toluamide
GSK : GlaxoSmithKline
HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope
I-CAM : Intercellular Cell Adhesion Molecule-1
IgG : Immunoglobuline G
IR 3535 : N-acétyl-N-butyl- β -alaninate d'éthyle
IV : Intraveineuse
LAMP : Loop-mediated isothermal Amplification
MDO : Maladie à Déclaration Obligatoire
MGG : May-Grünwald-Giemsa
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P. : *Plasmodium*
PCR : Polymerase Chain Reaction
PfEMP1 : *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein-1
PfHRP2 : *P. falciparum* Histidin Rich Protein 2
QBC : Quantitative Buffy Coat
RCIU : Retard de Croissance In-Utéro
TDR : Test de Diagnostic Rapide
TPI : Traitement Préventif Intermittent
UV : Ultraviolet
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO : World Health Organization

Table des matières

Introduction	18
I. Le paludisme	19
I.1. Epidémiologie	19
I.1.1. Quelques définitions	19
I.1.1.1. Le paludisme autochtone	19
I.1.1.2. Le paludisme d'importation	19
I.1.2. Le paludisme dans le monde	19
I.1.3. Le paludisme en France	21
I.2. Le vecteur du paludisme : l'anophèle	21
I.2.1. Classification taxonomique et morphologie de l'anophèle	21
I.2.2. Biologie de l'anophèle femelle	22
I.2.2.1. La phase aérienne	23
I.2.2.2. La phase aquatique	24
I.3. <i>Plasmodium</i> humain et répartition géographique	24
I.3.1. <i>Plasmodium falciparum</i>	24
I.3.2. <i>Plasmodium vivax</i>	26
I.3.3. <i>Plasmodium ovale</i>	28
I.3.4. <i>Plasmodium malariae</i>	29
I.3.5. <i>Plasmodium knowlesi</i>	31
I.4. Cycle de développement du <i>Plasmodium</i>	33
I.4.1. Reproduction asexuée chez l'Homme	33
I.4.1.1. Cycle hépatocytaire	34
I.4.1.2. Cycle érythrocytaire	34
I.4.2. Reproduction sexuée chez l'anophèle	35
I.5. Clinique	35
I.5.1. Accès palustre simple	35
I.5.2. Accès palustre grave	36
I.6. Diagnostic	39
I.6.1. Diagnostic d'orientation	39
I.6.1.1. Interrogatoire	39
I.6.1.2. Clinique et biologie	39
I.6.2. Diagnostic biologique	40
I.6.2.1. Frottis mince	41
I.6.2.2. Goutte épaisse	42
I.6.2.3. Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques	42
I.6.2.4. QBC malaria test® (Quantitative Buffy Coat)	43
I.6.2.5. Biologie moléculaire	43
II. Le paludisme pendant la grossesse	45
II.1. Modifications physiologiques au cours de la grossesse	45
II.1.1. Modifications métaboliques	45
II.1.2. Modifications cardiovasculaires	45
II.1.3. Modifications hématologiques	45
II.1.4. Modifications urinaires et rénales	46
II.1.5. Modifications respiratoires	46
II.1.6. Modifications gastrointestinales et hépatobiliaires	46

II.1.7. Modifications endocriniennes	47
II.2. Epidémiologie du paludisme chez la femme enceinte	47
II.3. Physiopathologie du paludisme chez la femme enceinte	49
II.3.1. L'immunité de la femme enceinte	49
II.3.2. Le passage transplacentaire.....	49
II.3.3. Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta.....	50
II.3.4. Les conséquences d'une infection palustre sur la grossesse.....	51
II.4. Le paludisme congénital	54
II.4.1. Définition	54
II.4.2. Les différentes formes de paludisme congénital	55
II.4.2.1. Le paludisme congénital infestation	55
II.4.2.2. Le paludisme congénital maladie	55
II.4.3. Traitement du paludisme congénital	56
III. Prophylaxie et traitement du paludisme au cours de la grossesse.....	57
III.1. Prophylaxie du paludisme chez la femme enceinte.....	57
III.1.1. Les mesures de protection individuelle antivectorielle	58
III.1.1.1. Les répulsifs cutanés	58
III.1.1.2. Les vêtements.....	59
III.1.1.3. Les moustiquaires	60
III.1.1.4. Les autres moyens de protection antivectorielle.....	60
III.1.2. Chimio prophylaxie médicamenteuse antipaludique	60
III.1.2.1. Association d'atovaquone et de proguanil – MALARONE®.....	61
III.1.2.2. Méfloquine – LARIAM®.....	62
III.1.2.3. Doxycycline – DOXYPALU®.....	63
III.1.2.4. Chloroquine – NIVAQUINE®.....	64
III.1.3. Prévention collective.....	64
III.1.3.1. La distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action	65
III.1.3.2. La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent.....	65
III.1.3.3. Les autres mesures de prévention collective	65
III.1.4. Traitement préventif intermittent	66
III.2. Traitement du paludisme chez la femme enceinte	66
III.2.1. Traitement de l'accès palustre simple	68
III.2.1.1. Quinine – QUINIMAX®	69
III.2.1.2. Association d'atovaquone et de proguanil – MALARONE®.....	70
III.2.1.3. Méfloquine – LARIAM®.....	70
III.2.1.4. Médicaments à base d'artémisinine	70
III.2.1.4.1. L'armoise annuelle, <i>Artemisia annua</i>	71
III.2.1.4.2. Les molécules dérivées de l'artémisinine.....	72
III.2.1.4.2.1. Association d'artéméther et de luméfanthrine – RIAMET®.....	73
III.2.1.4.2.2. Association d'arténimol et de pipéraquline – EURARTESIM®	74
III.2.1.5. Chloroquine – NIVAQUINE®.....	74
III.2.2. Traitement de l'accès palustre grave	75
III.2.2.1. Artésunate – MALACEF®	75
III.2.2.2. Quinine – QUINIMAX®	76
III.2.3. Traitement présomptif d'urgence ou traitement de réserve	77
III.3. Le vaccin antipaludique.....	78

Conclusion	80
Références bibliographiques	81
Serment De Galien.....	86

Table des illustrations

Figure 1 : Situation des pays avec des cas autochtones entre 2000 et 2021 (5).....	20
Figure 2 : Photo d'un anophèle femelle prenant son repas sanguin (9)	21
Figure 3 : Cycle biologique de l'anophèle (10)	23
Figure 4 : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> (16).....	25
Figure 5 : Frottis mince des formes parasitaires de <i>Plasmodium falciparum</i> coloré au MGG (18).....	25
Figure 6 : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> (20).....	26
Figure 7 : Formes parasitaires de <i>Plasmodium vivax</i> dans un frottis mince de sang périphérique coloré au MGG (22)	27
Figure 8 : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium ovale</i> (9)	28
Figure 9 : <i>Plasmodium ovale</i> dans un frottis mince de sang périphérique coloré au MGG (×1000) (24)	29
Figure 10 : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium malariae</i> (9)	30
Figure 11 : Microscopie optique d'une infection à <i>Plasmodium malariae</i> sur un frottis mince de sang périphérique coloré au MGG (X 1000) (25)	30
Figure 12 : Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium knowlesi</i> (27)	31
Figure 13 : Morphologie microscopique de <i>Plasmodium knowlesi</i> dans un frottis sanguin mince coloré au MGG (29)	32
Figure 14 : Cycle de développement des <i>Plasmodium</i> (30)	33
Figure 15 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme (8)	41
Figure 16 : Pourcentage de femmes enceintes ayant été vues dans une clinique prénatale au moins une fois et ayant reçu un TPI, par dose en Afrique subsaharienne, 2010 – 2020.....	48
Figure 17 : Structure du placenta humain (49).....	51
Figure 18 : Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta (45)	53
Figure 19 : Recommandations pour la prévention du paludisme (54)	57
Figure 20 : Formules développées des insecticides utilisés dans les répulsifs cutanés pouvant être utilisés chez la femme enceinte (57)	59
Figure 21 : Formules chimiques de l'atovaquone et du proguanil (60)	61
Figure 22 : Formule chimique de la méfloquine (60)	62
Figure 23 : Formule chimique de la doxycycline (60)	63
Figure 24 : Formule chimique de la chloroquine (60)	64
Figure 25 : Formules chimiques de la sulfadoxine et de la pyriméthamine (60)	66
Figure 26 : Recommandations pour le traitement du paludisme (65)	68
Figure 27 : Formule chimique de la quinine (60).....	69

Figure 28 : Formule chimique de l'artémisinine (60)	70
Figure 29 : Illustration d' <i>Artemisia annua</i> (Armoise annuelle) (67)	71
Figure 30 : Formules chimiques de l'artéméther et de la luméfantrine (60)	73
Figure 31 : Formules chimiques de l'arténimol et de la pipéraquline (60)	74
Figure 32 : Formule chimique de l'artésunate (60).....	75

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification taxonomique de l'anophèle (10–12)	22
Tableau 2 : Critères du paludisme grave d'importation à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'adulte (33).....	37
Tableau 3 : Critères du paludisme grave d'importation à <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'enfant (33).....	38
Tableau 4 : Molécules utilisées dans le traitement présomptif d'urgence (traitement de réserve) du paludisme (53,65).....	77

Introduction

Le paludisme, aussi appelé malaria, est une maladie parasitaire largement répandue dans le monde et qui représente un problème majeur de Santé Publique. Il s'agit d'une maladie principalement transmise à l'Homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre anophèle infecté. Il existe quelques cas de transmission transfusionnelle, materno-fœtale ou faisant suite à un AES (Accident d'Exposition au Sang). Le parasite transmis est un *Plasmodium* (*P.*). On en distingue cinq espèces différentes qui peuvent être transmises à l'Homme.

Le paludisme peut être mortel chez l'Homme en l'absence ou retard de diagnostic ou en cas de prise en charge non adaptée. Généralement les patients guérissent de l'infection après l'instauration rapide d'un traitement antipaludique approprié.

La femme enceinte est un sujet vulnérable à diverses infections et notamment le paludisme. Cette maladie peut causer de graves retentissements pour la mère ainsi que pour le nouveau-né à venir. Diverses actions sont mises en place afin de diminuer le taux d'infection palustre au cours de la grossesse.

Il s'agit d'une parasitose que l'on peut prévenir grâce à la prophylaxie antipaludique. Au niveau mondial, différentes actions de prévention sont mises en œuvre par diverses organisations. Depuis plusieurs années les méthodes diagnostiques et les protocoles thérapeutiques ont largement évolué. Ces 2 éléments ont contribué à faire reculer progressivement l'incidence mondiale du paludisme ainsi que son taux de mortalité. L'objectif étant une éradication totale de la maladie dans les années à venir. Il est observé une apparition progressive de chimiorésistance des anophèles aux insecticides utilisés en prévention et des différentes espèces plasmodiales aux traitements antipaludiques disponibles. L'apparition de ce phénomène perturbe les moyens mis en œuvre jusqu'à aujourd'hui en vue d'une éradication totale du paludisme.

I. Le paludisme

I.1. Epidémiologie

I.1.1. Quelques définitions

I.1.1.1. Le paludisme autochtone

Le paludisme autochtone se définit comme la présence de formes parasitaires de *Plasmodium* sur le frottis sanguin ou la goutte épaisse d'un patient n'ayant pas voyagé en zone d'endémie dans les 12 derniers mois précédents le début des signes cliniques.

Dans les zones d'endémie, il s'agit des infections palustres contractées localement. En France métropolitaine, il peut s'agir d'une infection palustre faisant suite à une transfusion, à une greffe, à un AES, à une transmission materno-fœtale ou une contamination par un moustique infecté qui a été importé (on parle de « paludisme d'aéroport »). (1)

I.1.1.2. Le paludisme d'importation

A la différence du paludisme autochtone, le paludisme d'importation se définit comme la présence de *Plasmodium* sur le frottis sanguin ou la goutte épaisse d'un patient ayant séjourné en zone d'endémie où les parasites ont été inoculés par un anophèle infecté. Dans les régions où le paludisme ne circule pas, il s'agit des cas qui sont contractés dans les zones où l'intensité de transmission est élevée mais dont les symptômes se manifestent seulement après le retour de voyage. Dans les régions endémiques, il s'agit des cas où les *Plasmodium* sont inoculés lors de voyages dans une autre région endémique. (1)

I.1.2. Le paludisme dans le monde

Le paludisme est la première maladie parasitaire car elle touche plus de la moitié de la population mondiale. (2,3)

Selon le rapport de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2021, au cours de l'année 2020, 241 millions de cas de paludisme ont été recensés dans le monde dans 84 pays endémiques. Parmi ces cas, il y a eu 627 000 décès. Mondialement, l'Afrique est le continent le plus touché avec plus de 95 % des cas de paludisme et 96 % des décès. Quatre pays d'Afrique représentent la moitié des cas de paludisme dans le monde : le Nigéria, la République Démocratique du Congo, l'Ouganda et le Mozambique. L'Asie du Sud-Est représente quant à elle 2 % des cas de paludisme dans le monde avec 79 % des cas de cette région recensés en Inde.

Les personnes les plus à risque sont les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, les personnes âgées, les migrants et les voyageurs. En Afrique, l'OMS estime que 80 % des décès liés au paludisme sont des enfants de moins de 5 ans et que les 20 % restants concernent majoritairement des enfants de 5 à 10 ans et des femmes enceintes. (2-5)

D'après les chiffres publiés par l'OMS, au cours de ces vingt dernières années, le nombre de cas de paludisme décroît progressivement grâce aux différents moyens mis en

place pour lutter contre l'épidémie. Le nombre de décès recule également grâce à l'évolution des techniques diagnostiques et thérapeutiques. Cependant, on observe en 2020 une augmentation du nombre de cas et de décès comparativement aux dernières années (en 2019 : 227 millions de cas dont 558 000 décès). Cette évolution est imputée à la pandémie de la COVID-19 (Corona Virus Disease) impactant les actions de prévention et de lutte contre le paludisme, les délais et les moyens de diagnostic et la prise en charge des patients impaludés en raison de la forte occupation des établissements de santé pour des cas de COVID-19. L'OMS estime qu'environ les deux tiers des décès du paludisme en 2020 résultent des perturbations liées à la COVID-19. La majeure partie des cas supplémentaires a été enregistrée en Afrique. (2,4)

L'OMS met en place différentes actions dans les régions du monde les plus touchées dans le but de réduire davantage le nombre de contamination et de décès liés au paludisme. Il s'agit de la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme, adoptée en mai 2015 et qui se déroule de 2016 à 2030. Ces actions sont principalement la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides et la pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides. Par rapport aux données de 2015, l'objectif est de faire reculer l'incidence et la mortalité de : 40 % en 2020, 75 % en 2025 et 90 % en 2030. Progressivement, les anophèles développent des résistances à ces insecticides freinant ainsi les actions de prévention de l'OMS.

Grâce aux différentes actions mises en place, certains pays du monde ont réussi à éradiquer le paludisme. En 2000, seulement 6 pays du monde recensaient moins de 100 cas annuels alors qu'en 2021, c'était le cas de 27 pays du monde. En 2000, 4 pays recensaient moins de 10 cas autochtones, en 2021, il y avait 25 pays. Selon l'OMS, le paludisme est éradiqué d'un pays si pendant 3 années consécutives il n'y a aucun cas de paludisme autochtone rapporté. (2,5)



Figure 1 : Situation des pays avec des cas autochtones entre 2000 et 2021 (5)

Source : World malaria report 2022 – World Health Organization (WHO)

I.1.3. Le paludisme en France

Le paludisme a été éradiqué en France métropolitaine, le dernier cas recensé était en Corse en 1973. En France métropolitaine et à la Réunion, on recense essentiellement des cas de paludisme d'importation. En France métropolitaine, on dénombre environ 5 500 cas chaque année, secondaires à des voyages dans des régions endémiques. Il s'agit du paludisme d'importation responsable d'une dizaine de décès par an. Ce sont principalement des voyageurs de retour d'Afrique, infectés par *P. falciparum*. Seules la Guyane et Mayotte sont des zones endémiques où des cas de transmission de paludisme sont décrits. (1,3,6,7)

En France Métropolitaine, seul le paludisme autochtone est une MDO (Maladie à Déclaration Obligatoire). Dans les départements d'Outre-Mer, le paludisme autochtone et le paludisme d'importation sont des MDO. (8)

I.2. Le vecteur du paludisme : l'anophèle



Figure 2 : Photo d'un anophèle femelle prenant son repas sanguin (9)

I.2.1. Classification taxonomique et morphologie de l'anophèle

Le vecteur du paludisme est un anophèle femelle. Sa classification taxonomique est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Classification taxonomique de l'anophèle (10–12)

Embranchement	<i>Arthropoda</i>
Classe	<i>Insecta</i>
Sous-classe	<i>Pterygota</i>
Ordre	<i>Diptera</i>
Sous-ordre	<i>Nematocera</i>
Famille	<i>Culicidae</i>
Sous-famille	<i>Anophelinae</i>
Genre	<i>Anopheles</i>

Par cette classification taxonomique, on peut décrire la morphologie de l'anophèle. Il s'agit d'un animal invertébré pourvu de 6 longues pattes articulées (arthropode), avec un corps divisé en 3 parties : la tête, le thorax et l'abdomen (insecte). Cet insecte dispose d'ailes (ptérygote) au nombre de deux (diptère) et de longues antennes (nématocère). (10,12)

La famille des Culicidés regroupe l'ensemble des moustiques. Seuls les moustiques femelles du genre anophèle sont vecteurs de *Plasmodium*. (10–12)

I.2.2. Biologie de l'anophèle femelle

On dénombre environ 500 espèces d'anophèles différentes réparties dans le monde entier à l'exception de certaines régions du globe comme les zones polaires. Chaque espèce circule dans une région géographique qui lui est propre en fonction des conditions climatiques. Parmi ces espèces, il y en a seulement 60 qui sont vectrices du paludisme chez les différents mammifères dont l'Homme. (10,12)

Cet arthropode n'est pratiquement pas actif au cours de la journée, il a une activité crépusculaire et nocturne, du coucher jusqu'au lever du soleil. Il est actif seulement si les conditions climatiques permettent une température supérieure à 18°C, ce qui explique pourquoi on ne retrouve ces espèces que dans certaines régions du monde. Lorsque les températures sont optimales, les protozoaires du genre *Plasmodium* se multiplient plus rapidement, ainsi, leur transmission est favorisée. (9,10)

Lors de la piqûre, l'anophèle injecte dans le derme de l'Homme sa salive contenant des parasites et différentes protéines salivaires. Celles-ci permettent d'inhiber l'agrégation plaquettaire, d'avoir une action anticoagulante et de provoquer une vasodilatation des vaisseaux, l'ensemble favorisant la fluidification du sang et permettant le repas sanguin. (12)

L'anophèle est un insecte holométamobole (à métamorphose complète). Son développement se fait en 4 stades : l'œuf, la larve, la nymphe puis l'anophèle adulte (aussi appelé imago). Le cycle biologique est divisé en deux parties : une phase aquatique et une phase aérienne. (10,12)

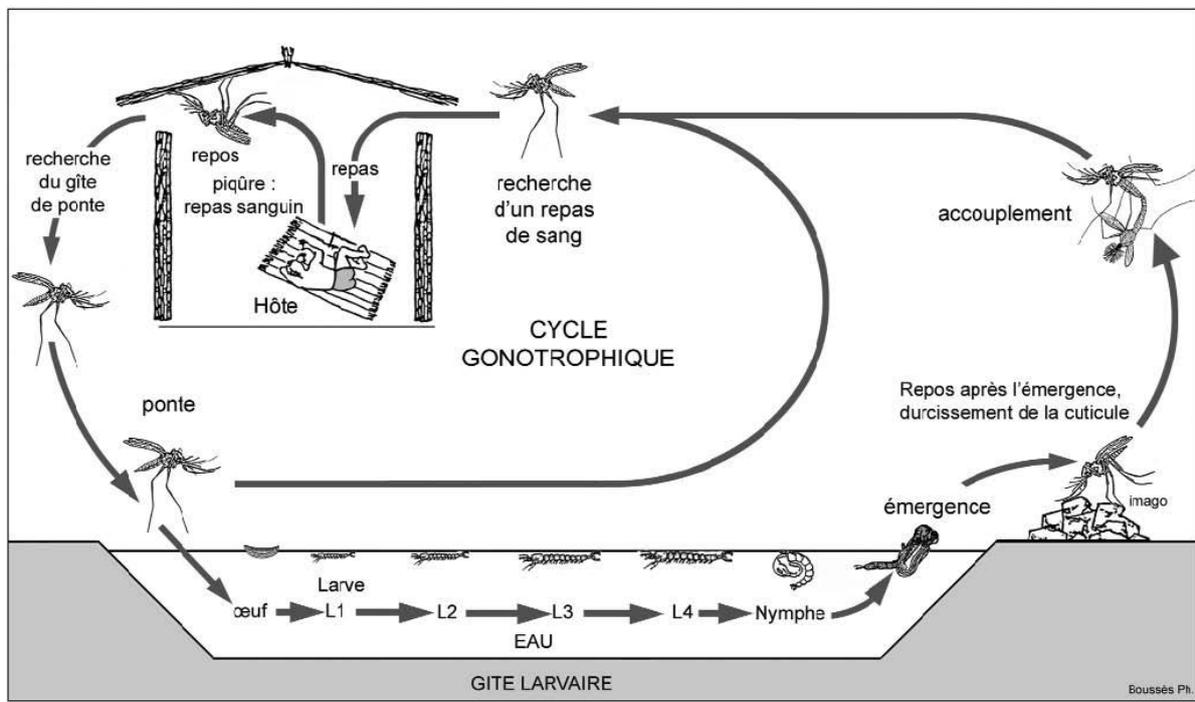


Figure 3 : Cycle biologique de l'anophèle (10)

I.2.2.1. La phase aérienne

Cette phase concerne uniquement le stade adulte de l'anophèle, aussi appelé stade imaginal. Celui-ci comprend l'ensemble de la vie du moustique adulte : l'accouplement, la recherche de nourriture, la recherche de l'hôte pour le repas sanguin et la ponte des œufs. (10)

Chez les anophèles, seule la femelle est hématophage, elle pique l'Homme afin de se nourrir de sang et permettre la maturation de ses œufs. Elle se nourrit également de nectar de végétaux lui donnant l'énergie nécessaire pour voler. Contrairement à la femelle, l'anophèle mâle ne pique pas l'Homme et se nourrit exclusivement de sécrétions de végétaux. (12,13)

C'est au cours de ce repas sanguin que le moustique s'infecte en piquant un Homme porteur du paludisme et en ingérant les plasmodies sous forme de gamétocytes. Ainsi, l'anophèle se retrouve infecté, les protozoaires du genre *Plasmodium* y poursuivent leur développement et leur maturation puis le moustique devient contaminant. La transmission de l'infection à un Homme sain se fait lors d'un repas sanguin ultérieur pendant lequel l'anophèle relargue de la salive contenant des parasites sous forme de sporozoïtes. L'Homme sain se retrouve alors infecté. (14)

Généralement, l'anophèle femelle ne s'accouple qu'une seule fois au cours de sa vie et conserve les spermatozoïdes dans la spermathèque, lui permettant de pondre régulièrement des œufs. L'accouplement est plutôt nocturne. (10,12)

La phase aérienne comprend, chez l'anophèle femelle, le cycle gonotrophique (ou trophogonique) qui se subdivise en 3 phases : la recherche de l'hôte pour le repas sanguin avec la piqûre, la période de repos au cours de laquelle l'anophèle femelle adulte digère et les œufs mûrissent et la recherche du gîte aquatique pour la ponte des œufs. Ce cycle se poursuit pendant toute la vie de l'anophèle femelle soit 3 à 4 semaines. (10,12)

I.2.2.2. La phase aquatique

La phase aquatique concerne le moustique du stade d'œuf à celui de nymphe. Il s'agit des stades pré-imaginaux.

Le repas sanguin permet la maturation des œufs qui sont ensuite pondus isolément à la surface de l'eau. L'œuf croît exclusivement en milieu aquatique, à la surface de l'eau. A chaque ponte, il y a entre 50 et 300 œufs qui se développent pour devenir des larves. Celles-ci évoluent selon 4 phases (L1, L2, L3 et L4) au cours desquelles elles croissent progressivement pendant une à deux semaines jusqu'à devenir des nymphes. La nymphe devient adulte en quelques jours (1 à 5 jours). La maturation de l'œuf à la nymphe se fait en milieu aquatique dans des eaux stagnantes. La larve et la nymphe vivent à la surface de l'eau et ont une respiration aérienne. L'adulte, quant à lui vit exclusivement en milieu aérien. C'est pourquoi les anophèles se situent principalement à proximité de points d'eau. (10,12)

I.3. Plasmodium humain et répartition géographique

Le paludisme se manifeste chez l'Homme à la suite de la piqûre d'un anophèle femelle pendant laquelle, le moustique transmet des parasites du genre *Plasmodium*. Il s'agit de parasites protozoaires hématozoaires qui se développent successivement chez l'anophèle femelle, l'hôte définitif et chez l'Homme, l'hôte intermédiaire. Le genre *Plasmodium* appartient à l'embranchement des sporozoaires, à l'ordre des *Haemosporidae* et à la famille des *Plasmodiidae*.

Il en existe de nombreuses espèces, on en compte cinq impliquées dans les infections palustres chez l'Homme. Quatre espèces sont strictement humaines : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. La cinquième, *P. knowlesi*, est impliquée dans le paludisme des grands singes et est transmise accidentellement à l'Homme, on parle de zoonose. (15)

I.3.1. Plasmodium falciparum

Il s'agit de l'espèce la plus répandue dans le monde. Celle-ci circule principalement en Amérique centrale et du Sud, en Asie et en Afrique. (15)

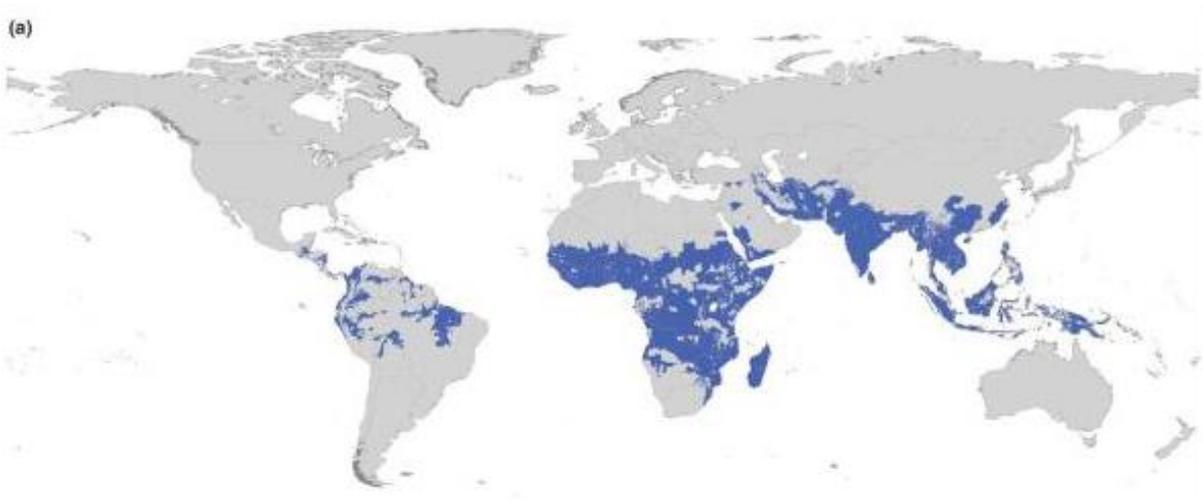


Figure 4 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium falciparum* (16)

Lorsque la température extérieure passe en dessous de 18°C, l'activité de l'anophèle responsable des infections à *P. falciparum* cesse et ainsi, la transmission s'arrête.

L'incubation dure sept à douze jours mais peut aller jusqu'à 2 mois après la piqûre de l'anophèle.

En microscopie optique, on peut constater que la taille des globules rouges parasités n'est pas modifiée par rapport aux hématies saines. Toutes les hématies peuvent être parasitées qu'elles soient jeunes ou plus âgées. De plus, plusieurs protozoaires peuvent infecter le même érythrocyte. Ainsi, la parasitémie est généralement élevée, supérieure à 10 % (la parasitémie désigne le pourcentage d'hématies infectées). A la coloration par le May-Grünwald Giemsa (MGG), plusieurs observations sont caractéristiques d'une infection à *P. falciparum* :

- Présence de tâches de Maurer au niveau du cytoplasme des globules rouges,
- Les trophozoïtes ont une forme caractéristique en « bague à chatons »,
- Les gamétocytes ont également un aspect particulier en forme de croissant. (3,15,17)

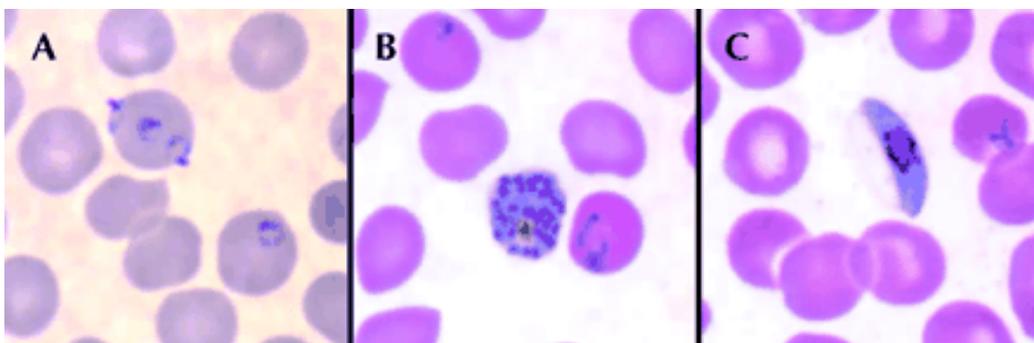


Figure 5 : Frottis mince des formes parasitaires de *Plasmodium falciparum* coloré au MGG (18)
 A. Trophozoïtes jeunes en forme de « bague à chatons », B. Schizonte mature, C. Gamétocytes en forme de croissant.

Cliniquement, les infections à *P. falciparum* sont les plus graves. Celles-ci se caractérisent par une fièvre tierce maligne (pic de fièvre toutes les 48 heures). Il y a des risques de complications vasculaires et neurologiques (neuropaludisme) qui peuvent être mortelles. Lors du développement de *P. falciparum* chez l'Homme, il n'y a pas de formation d'hypnozoïtes dans le foie et donc pas de reviviscence tardive de l'infection. (17)

Progressivement, cette espèce développe de nombreuses résistances aux différents antipaludiques utilisés à des fins curatives et préventives ainsi qu'aux insecticides utilisés à visée préventive. (15)

1.3.2. *Plasmodium vivax*

Plasmodium vivax est la seconde espèce responsable du paludisme dans le monde. Cette espèce de *Plasmodium* circule dans des zones similaires à celles de *P. falciparum*. Ainsi, cette espèce est principalement retrouvée en Amérique Centrale et du Sud, dans les îles de l'Océan Indien, en Afrique et en Asie. (15,17,19)

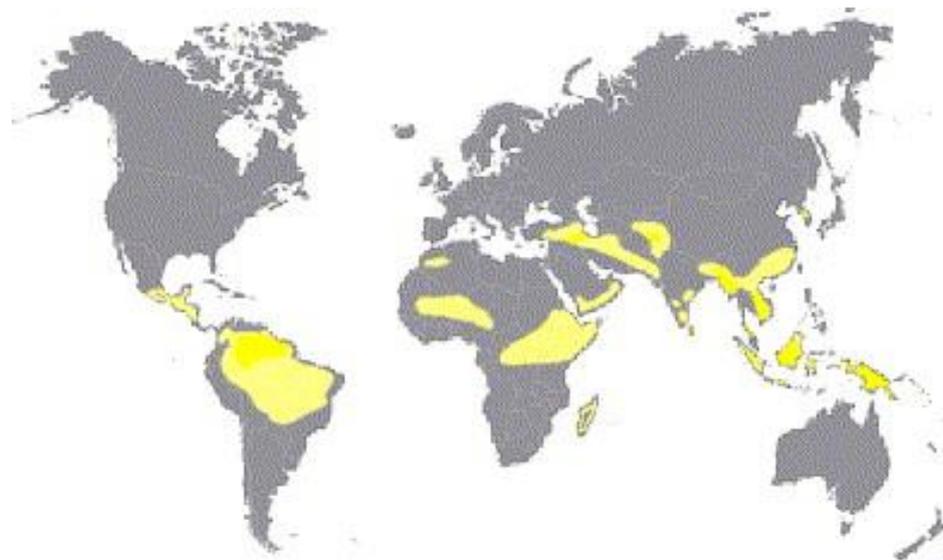


Figure 6 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium vivax* (20)
(l'intensité de la transmission est liée à l'intensité de la couleur)

Ce *Plasmodium* circule beaucoup en raison de sa capacité de transmission élevée. En effet, *P. vivax* se multiplie rapidement chez l'Homme avec l'obtention de gamétocytes mâles et femelles 7 jours après l'infection. La durée d'incubation est de 11 à 15 jours. Le cycle hépatocytaire se déroule en 8 jours avec la libération de mérozoïtes qui vont envahir les globules rouges. C'est le début de la fièvre. (17,19)

De plus, lors de la phase hépatocytaire du cycle de développement parasitaire, des hypnozoïtes se logent dans les hépatocytes et y restent en dormance ; une reviviscence de l'infection peut être observée jusqu'à 5 ans après la primo-infection à *P. vivax* avec la libération de formes sanguines et une nouvelle possibilité de transmission de l'infection à un anophèle

sain. Cette reviviscence se traduit cliniquement par les mêmes symptômes que la primo-infection. (15,19)

Ce sont généralement les jeunes hématies (réticulocytes) qui sont parasitées. Ainsi la parasitémie est faible et ne dépasse pas les 2 %. Sur le frottis, à la coloration de Giemsa, les globules rouges parasités sont arrondis et beaucoup plus gros que les hématies saines. Les trophozoïtes sont de forme amiboïde. On observe, à la surface des globules rouges parasités de nombreuses granulations que l'on appelle « granulation de Schüffner ». Les schizontes occupent quasiment la totalité de l'hématie parasitée, présentent un aspect en « corps de rosace » et renferment entre 12 et 24 mérozoïtes. Les formes sexuées (les gamétocytes) sont de forme arrondie. Toutes les formes parasitaires de *P. vivax* se retrouvent simultanément dans le sang périphérique. (3,19,21)

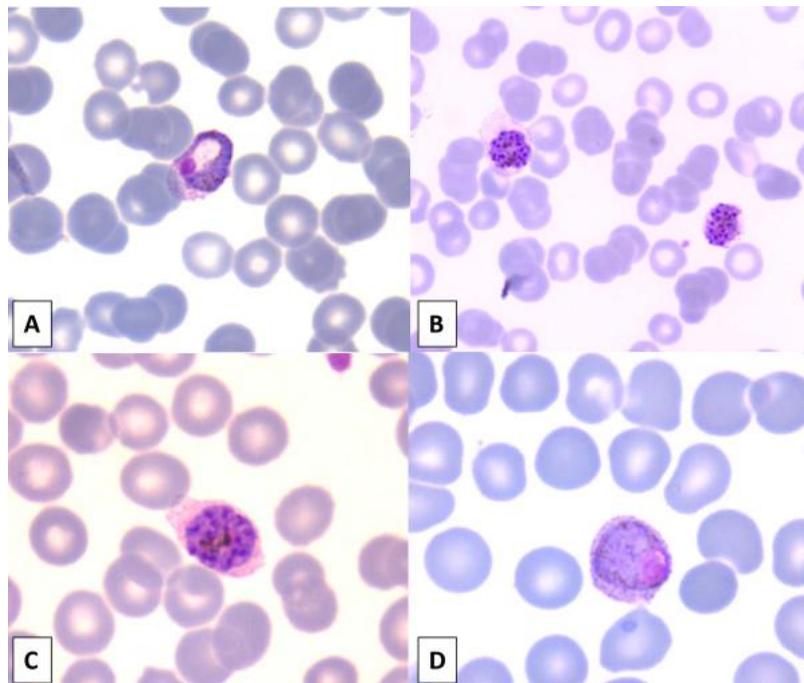


Figure 7 : Formes parasitaires de *Plasmodium vivax* dans un frottis mince de sang périphérique coloré au MGG (22)

- A. Trophozoïte amiboïde dans un globule rouge élargi avec des granulations de Schüffner ;
- B. Schizontes immatures avec des amas de pigment brun remplissant presque les globules rouges ;
- C. Schizonte mature avec mérozoïtes ; D. Macrogamétocyte.

Contrairement aux infections à *P. falciparum*, la parasitémie est très faible, ainsi, les infections à *P. vivax* restent bénignes dans la majorité des cas et provoquent une fièvre tierce bénigne (le pic de fièvre se produit toutes les 48 heures). Parfois, il peut y avoir aussi une splénomégalie et une anémie chez l'enfant. (17,19)

I.3.3. *Plasmodium ovale*

Il s'agit de l'espèce de *Plasmodium* la moins répandue et la moins impliquée dans les infections palustres. *P. ovale* circule principalement en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest. On le retrouve plus rarement dans les îles Pacifiques de l'Asie. (15,17,23)



Figure 8 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium ovale* (9)

La durée d'incubation est environ de deux semaines. Morphologiquement, *P. ovale* se rapproche de *P. vivax*. Dans le sang périphérique, on peut observer toutes les formes parasitaires simultanément. Ce sont majoritairement les réticulocytes qui sont infectés, leur taille augmente légèrement par rapport aux hématies saines. Leur forme est ovale avec des contours effilochés. Lors de l'observation microscopique d'un frottis sanguin coloré au Giemsa, les trophozoïtes jeunes sont en anneau, on distingue des granulations de Schüffner sur les trophozoïtes âgés et sur les gamétocytes. Les schizontes ont un aspect en rosace et renferment 4 à 16 mérozoïtes. (17,21,23)

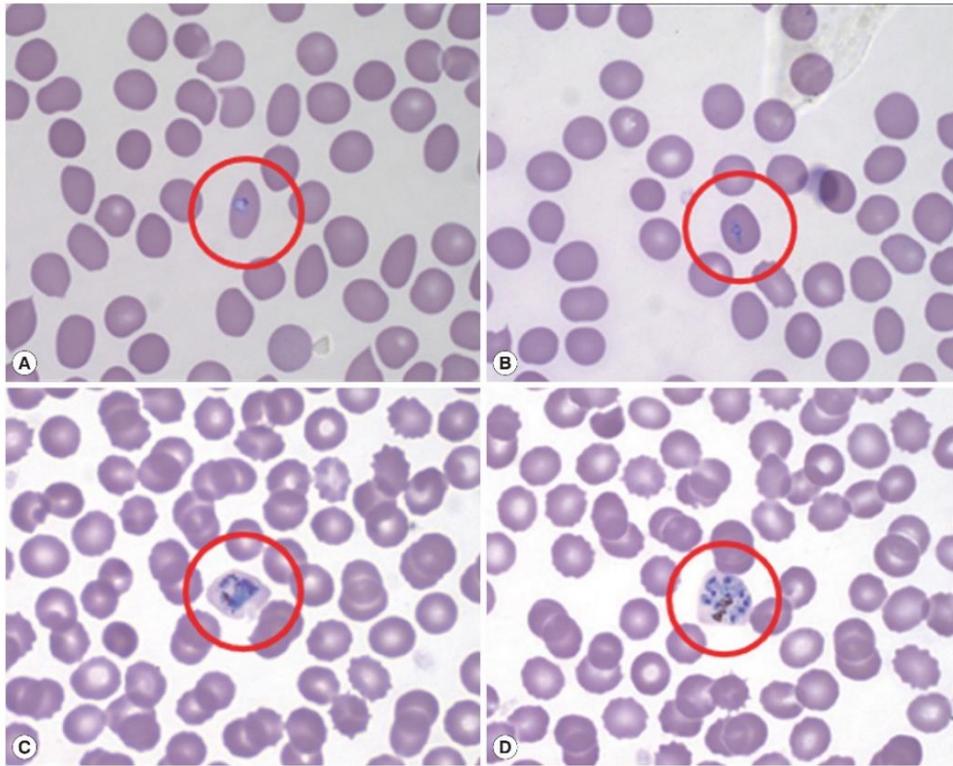


Figure 9 : *Plasmodium ovale* dans un frottis mince de sang périphérique coloré au MGG ($\times 1000$) (24)
 A. et B. Trophozoïtes dans les érythrocytes déformés ; C. Trophozoïtes parasitant les érythrocytes hypertrophiés ; D. Schizonte précoce.

La parasitémie est faible et inférieure à 2 %, ainsi les infections à *P. ovale* sont généralement bénignes et se caractérisent par une fièvre tierce bénigne (la schizogonie érythrocytaire s'opère en 48 heures). Comme pour *P. vivax*, lors de la phase hépatocytaire chez l'Homme, certains sporozoïtes vont rester en dormance dans les hépatocytes, sous forme d'hypnozoïtes jusqu'à 4 voire 5 ans après la primo-infection. Ceux-ci seront à l'origine d'une reviviscence de l'infection palustre avec des symptômes similaires lors de leur réactivation. (15,17,23)

1.3.4. *Plasmodium malariae*

Plasmodium malariae siège principalement en Afrique centrale, en Amérique centrale et du Sud, en Asie du Sud-Est et dans les îles de l'océan Pacifique et de l'océan Indien. (9,17)

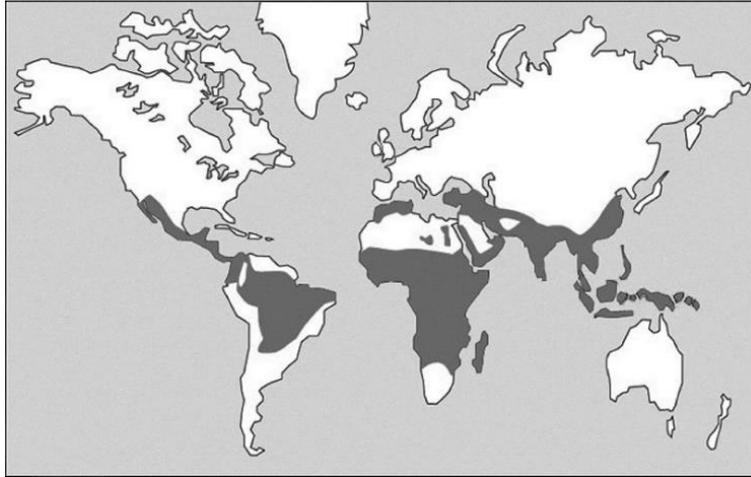


Figure 10 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium malariae* (9)

La durée d'incubation est de 2 à 3 semaines. La phase hépatocytaire dure environ 15 jours. Contrairement aux infections palustres à *P. vivax* et à *P. ovale*, il n'y a pas d'hypnozoïtes et donc pas de reviviscence de l'infection ultérieure. Dans ce cas, ce sont plutôt les hématies âgées qui sont parasitées. La parasitémie est faible, elle ne dépasse pas 1 %. (9,17,21)

Toutes les formes parasitaires peuvent être retrouvées simultanément dans le sang périphérique. Le volume des globules rouges parasités est égal à ceux qui ne le sont pas. Sur les frottis sanguins, les trophozoïtes âgés se présentent généralement en forme de bande. Les schizontes présentent un aspect en rosette, ils occupent l'ensemble du globule rouge et renferment 6 à 12 mérozoïtes. (17,21,25)

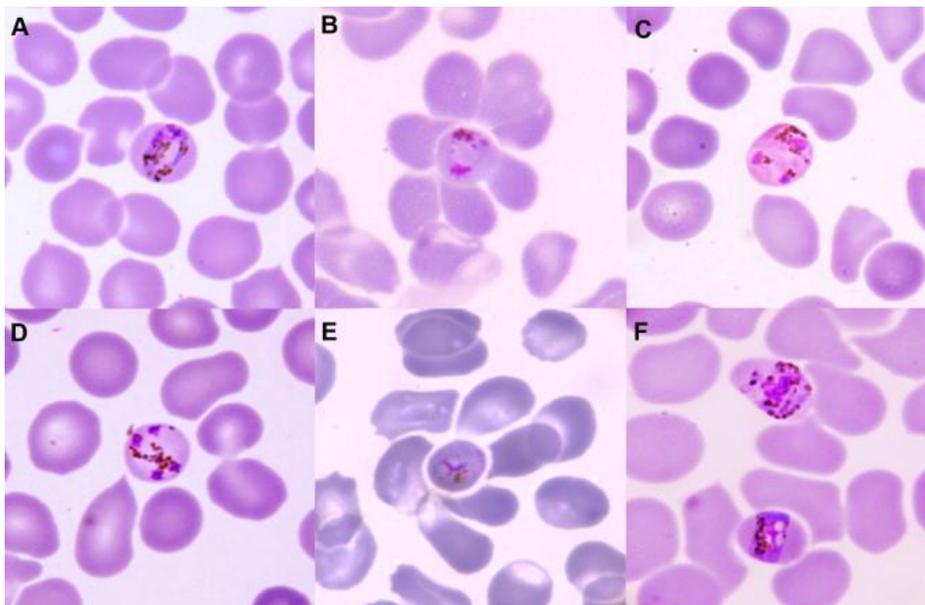


Figure 11 : Microscopie optique d'une infection à *Plasmodium malariae* sur un frottis mince de sang périphérique coloré au MGG (X 1000) (25)

A. trophozoïte ; B. trophozoïte avec rosette ; C. et D. schizonte ; E. trophozoïte entouré de rosette ; F. deux trophozoïtes dont un en forme de bande.

Cliniquement, le paludisme à *P. malariae* se manifeste par une fièvre quarte bénigne (rupture des globules rouges et libération des mérozoïtes toutes les 72 heures) et peut engendrer des complications rénales. (15,17)

1.3.5. *Plasmodium knowlesi*

Cette espèce de *Plasmodium* parasite préférentiellement les grands singes. Il s'agit d'une zoonose qui a été décrite pour la première fois en 1931 chez le singe. Cependant, au cours de ces dernières années, *P. knowlesi* a été retrouvé dans le cas d'infection palustre humaine. Le premier cas recensé dans la population humaine remonte à 1965.

Morphologiquement, les formes parasitaires sont proches des espèces décrites précédemment, c'est la raison pour laquelle, les infections palustres à *P. knowlesi* chez l'Homme ont d'abord été imputées à d'autres espèces de *Plasmodium*. Ce parasite n'est reconnu dans les infections palustres humaines que depuis le début des années 2000. Il s'agit donc de la cinquième espèce à pouvoir parasiter l'Homme. (26,27)

La transmission de ce parasite se fait à l'Homme par la piqûre d'un anophèle femelle qui s'est infecté par *P. knowlesi* en prenant son repas sanguin sur un singe porteur de ces plasmodies. L'augmentation de la population et la déforestation entraînent un rapprochement des grands singes et des Hommes à l'origine d'une multiplication des contaminations humaines. (26,27)

Le moustique vecteur de cette infection est un anophèle femelle du groupe *Anopheles leucosphyrus*. Ce sont des anophèles arboricoles que l'on retrouve principalement dans les forêts d'Asie du Sud-Est. (26,28)

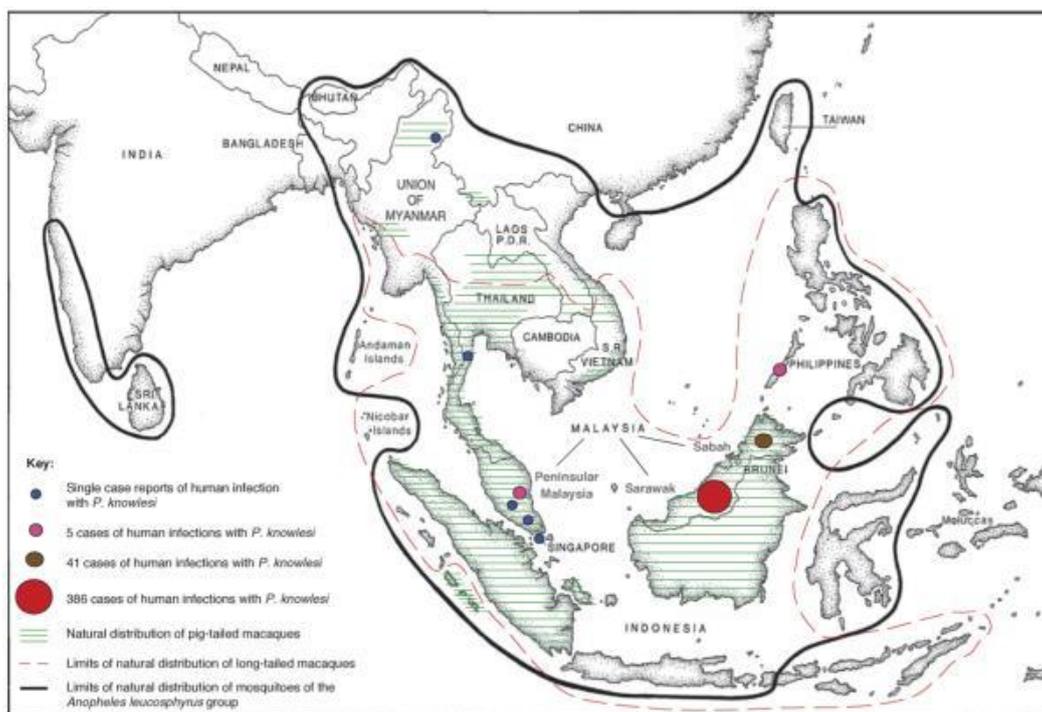


Figure 12 : Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium knowlesi* (27)

En ce qui concerne les formes parasitaires, lors de l'identification microscopique sur les frottis sanguins :

- Les trophozoïtes jeunes de *P. knowlesi* ont une forme d'anneau et ressemblent morphologiquement à ceux de *P. falciparum*.
- Les trophozoïtes âgés, les schizontes sanguins en forme de bandelette (« bande équatoriale ») et les gamétocytes sont quant à eux proches de *P. malariae*. (27)

Au cours des TDR (Tests de Diagnostic Rapide), une infection à *P. knowlesi* peut être confondue par une infection à *P. vivax* en raison d'une certaine proximité génétique. (27)

Lors des infections palustres à *P. knowlesi*, il n'y a pas d'hypnozoïte dans le foie et donc pas de reviviscence de l'infection après la contamination.

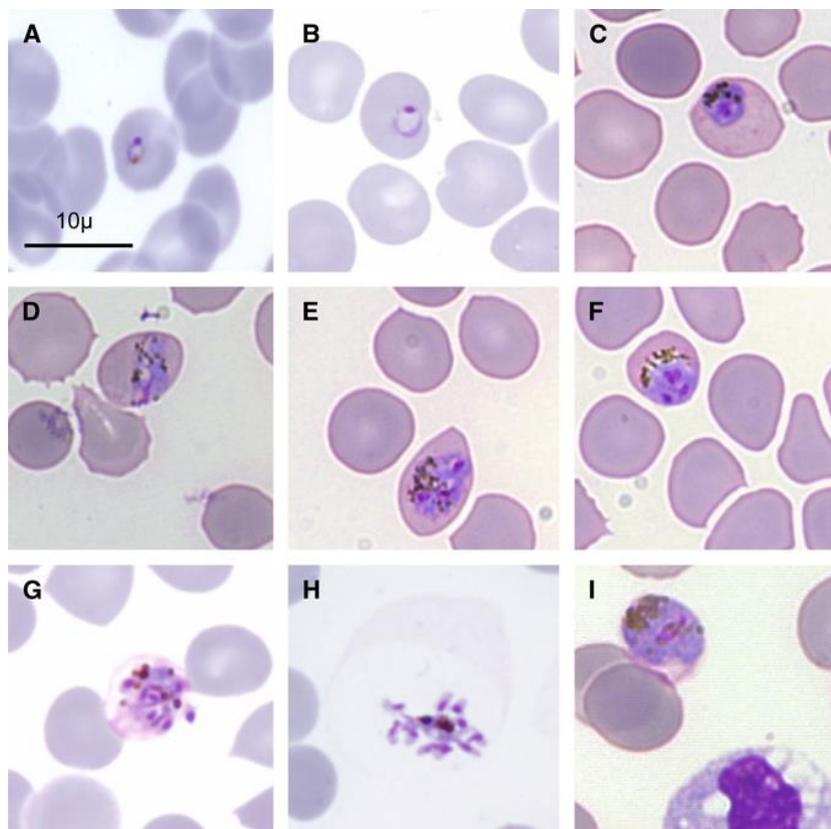


Figure 13 : Morphologie microscopique de *Plasmodium knowlesi* dans un frottis sanguin mince coloré au MGG (29)

A, B. jeunes trophozoïtes ; C. trophozoïte tardif ; D. forme de bande équatoriale ; E, F, G. schizontes ; H. mérozoïtes ; I. gamétocyte.

Sur le plan clinique *P. knowlesi* suit un cycle érythrocytaire de 24 heures, ainsi, une fièvre quotidienne est décrite. Généralement, l'infection reste assez bénigne bien que des formes graves et parfois mortelles aient été rapportées. (26,28)

I.4. Cycle de développement du *Plasmodium*

Les parasites du genre *Plasmodium* se développent selon un cycle parasitaire hétéroxène. Au cours de ce cycle on peut distinguer deux hôtes :

- L'anophèle femelle, l'hôte définitif chez lequel les *Plasmodium* se multiplient par reproduction sexuée (sporogonie),
- L'Homme, l'hôte intermédiaire où le développement des parasites se fait par reproduction asexuée (schizogonie). On distinguera un cycle hépatocytaire et un cycle érythrocytaire. (30)

Le cycle parasitaire est similaire quelle que soit l'espèce de *Plasmodium* à la cause de l'infection mais diffère d'une espèce à l'autre en termes de durée.

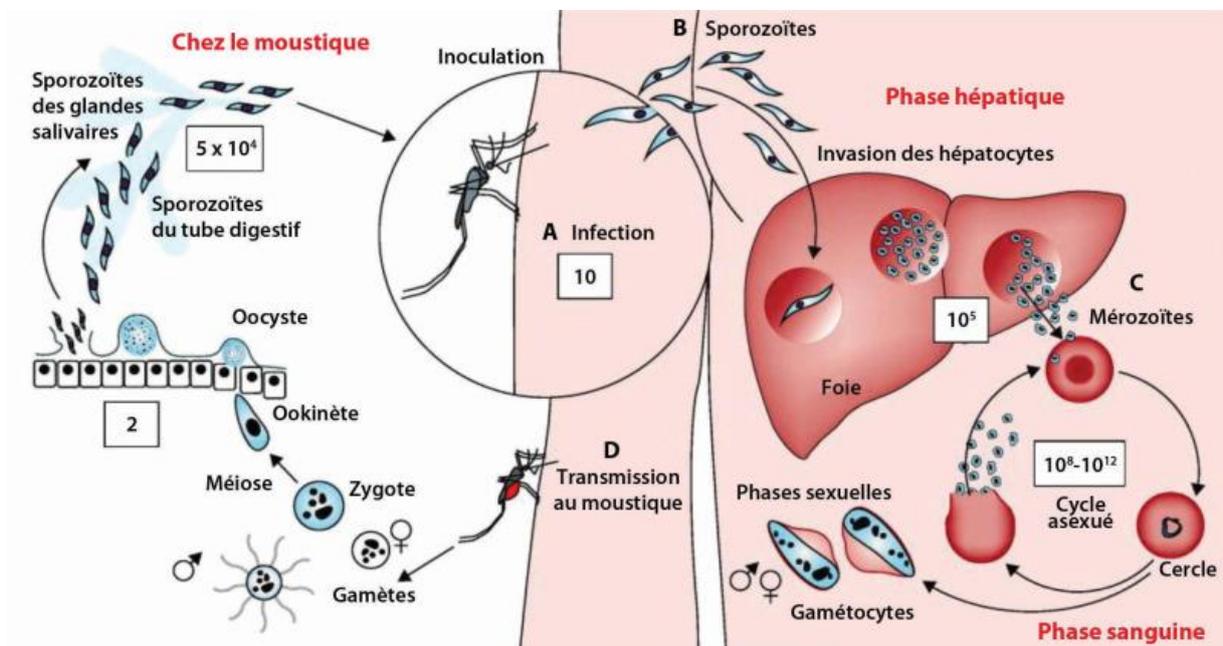


Figure 14 : Cycle de développement des *Plasmodium* (30)

I.4.1. Reproduction asexuée chez l'Homme

Chez un anophèle femelle infecté, les plasmodies siègent au niveau des glandes salivaires sous forme de sporozoïtes. Ainsi, lorsque le moustique pique l'Homme et prend son repas sanguin, il lui inocule, dans les capillaires sanguins du derme, des sporozoïtes. Ceux-ci gagnent la circulation sanguine et lymphatique et sont véhiculés vers le foie. L'Homme se retrouve alors infecté. (30)

I.4.1.1. Cycle hépatocytaire

Aussi appelée phase exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire, cette phase du cycle est asymptomatique. Elle dure de 7 à 21 jours en fonction de l'espèce de *Plasmodium* en cause.

Les sporozoïtes mobiles, migrent par voie sanguine et lymphatique vers le foie. Une partie d'entre eux est détruite par les macrophages. Les sporozoïtes restants sont pourvus de protéines de surface leur permettant de reconnaître spécifiquement des récepteurs situés à la surface des hépatocytes. Ainsi, les sporozoïtes se lient aux cellules du foie et les envahissent.

Dans les hépatocytes, les sporozoïtes subissent une étape de maturation, appelée schizogonie hépatocytaire (ou schizogonie pré-érythrocytaire), pour former des schizontes hépatiques dans lesquels se développent de nombreux mérozoïtes. Finalement, au bout d'une à trois semaines, les hépatocytes éclatent et libèrent, dans la circulation sanguine les mérozoïtes. A ce stade, les hépatocytes ne peuvent pas être de nouveau envahis puisque les mérozoïtes n'ont pas les mêmes protéines de surface que les sporozoïtes et que celles-ci ne reconnaissent pas les récepteurs présents à la surface des hépatocytes. (30)

Lors d'infection à *P. vivax* ou à *P. ovale* uniquement, certains sporozoïtes peuvent rester latents dans les hépatocytes pendant plusieurs mois voire années sous forme d'hypnozoïtes. La schizogonie hépatocytaire et la libération de mérozoïtes est retardée. Ceci se traduit cliniquement par une réactivation des symptômes plusieurs mois ou années après l'infection. Lorsque les hypnozoïtes se réactivent, la schizogonie hépatocytaire se produit et le cycle se poursuit. Ce phénomène n'existe pas dans les infections à *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. (17,31)

I.4.1.2. Cycle érythrocytaire

Les mérozoïtes libérés depuis le foie dans la circulation sanguine reconnaissent spécifiquement, grâce à leurs protéines de surface, les récepteurs présents à la surface des hématies. Les mérozoïtes pénètrent dans les érythrocytes et se différencient en trophozoïtes. Ces formes parasitaires peuvent évoluer différemment.

Certains d'entre eux subissent à leur tour une étape de maturation, appelée schizogonie érythrocytaire et évoluent en schizontes érythrocytaires (ou schizontes sanguins). Ces derniers se multiplient abondamment dans les hématies entraînant leur rupture. Des mérozoïtes contenus dans les schizontes se retrouvent de nouveau dans la circulation sanguine et peuvent envahir de nouveaux globules rouges sains et poursuivre classiquement ce cycle érythrocytaire. Cette phase du cycle dure entre 24 et 72 heures en fonction de l'espèce de *Plasmodium* responsable de l'infection. C'est à ce moment que les premiers symptômes vont apparaître avec un accès fébrile. En fonction de l'espèce de *Plasmodium* en cause, on parlera de fièvre quotidienne, de fièvre tierce ou de fièvre quarte. (17,30)

Quelques trophozoïtes immatures asexués évoluent vers la formation de gamétocytes mâles (microgamétocytes) et de gamétocytes femelles (macrogamétocytes). Il s'agit de la gamétocytogénèse. Ce sont des formes parasitaires sexuées présentes dans la circulation sanguine. Une partie de ces gamétocytes est détruite par la rate. Les autres restent dans la circulation sanguine pendant une dizaine de jours et peuvent être aspirés par un anophèle femelle sain lors de son repas sanguin chez l'Homme. Cet anophèle se retrouve à son tour infecté par des parasites du genre *Plasmodium*. (30)

I.4.2. Reproduction sexuée chez l'anophèle

Cette phase aussi appelée sporogonie dure une à trois semaines.

Un anophèle sain pique un Homme infecté et aspire avec son repas sanguin les gamétocytes mâles et femelles présents dans la circulation sanguine de l'Homme. L'anophèle est à son tour infecté. Dans son estomac, ces formes se différencient, par gamétogénèse, en gamètes mâles (microgamètes) et femelles (macrogamètes). Une heure après l'ingestion, s'en suit une étape de fécondation du gamète femelle par le gamète mâle au cours de laquelle les deux noyaux fusionnent pour former un zygote diploïde. Environ cinq heures après l'ingestion, la fécondation est suivie d'une méiose aboutissant au bout de quelques heures à la formation d'un ookinète. Ces formes sont mobiles, elles quittent le milieu stomacal pour rejoindre la partie externe de l'estomac du moustique pour échapper à la digestion et se différencier en oocyste. Dans ces derniers, les sporozoïtes s'y multiplient, responsables de leur croissance et finalement de leur rupture. Ainsi, les sporozoïtes sont libérés en périphérie de l'estomac de l'anophèle. Ces formes infectantes migrent par l'hémolymphe dans les glandes salivaires du moustique et seront transmises à l'Homme lors d'un prochain repas sanguin. (10,17,30)

I.5. Clinique

Les signes cliniques d'une primo-infection palustre sont peu spécifiques, c'est pourquoi « toute fièvre ou antécédents de fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre depuis moins de trois mois doit être considérée comme un paludisme jusqu'à preuve du contraire ». (3,15)

I.5.1. Accès palustre simple

Au départ, une infection au paludisme passe inaperçue, les plasmodies se développent au niveau hépatocytaire de façon asymptomatique. Il s'agit de la phase d'incubation dont la durée varie selon l'espèce de *Plasmodium* responsable de l'infection.

C'est au cours de la phase d'invasion que les premiers signes cliniques vont apparaître. Ceux-ci vont se manifester entre une semaine et plusieurs mois après la piqûre de l'anophèle, lorsque les parasites atteignent les globules rouges et s'y multiplient entraînant leur rupture. Cliniquement la rupture des hématies se traduit par un accès fébrile. Au départ, la fièvre est supérieure à 37,5 °C, d'apparition brutale et s'accompagne généralement d'une asthénie, de myalgies, de maux de tête ainsi que de troubles digestifs (on parle d'« embarras gastrique fébrile »). (3,32)

Si aucun traitement n'est mis en place au cours de la phase d'invasion ou s'il y a une reviviscence palustre à partir des hypnozoïtes restés latents dans les hépatocytes, l'accès palustre simple se manifeste par une triade « frissons – chaleurs – sueurs » d'apparition régulière et qui dure à chaque fois une dizaine d'heure. La phase de frissons se caractérise par une sensation de froid accompagnée de frissons, de céphalées, de vomissements et de forte fièvre pendant 1 à 2 heures. Ensuite, la phase de chaleurs est marquée par une forte

fièvre pendant 1 à 4 heures. Enfin, la phase de sueurs avec une forte transpiration pendant 2 à 4 heures avec une chute de la fièvre.

En fonction de l'espèce de *Plasmodium* impliquée dans l'infection palustre, l'accès palustre se manifeste de façon périodique avec un pic de fièvre survenant à intervalle de temps compris entre 24 et 72 h (en fonction de la durée de la schizogonie érythrocytaire) :

- Pour *P. knowlesi*, la fièvre s'observe toutes les 24 heures, c'est une fièvre quotidienne,
- Pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, le pic de fièvre se manifeste toutes les 48 heures, on parle de fièvre tierce,
- Pour *P. malariae*, l'accès fébrile survient toutes les 72 heures, on la qualifie de fièvre quarte. (3,15,32)

L'hémolyse qui se produit au cours de la schizogonie érythrocytaire entraîne une anémie hémolytique progressive. L'anémie devient de plus en plus importante à mesure que de plus en plus de globules rouges sont détruits.

L'hémoglobine libérée par l'hémolyse est transformée en bilirubine dans le foie puis éliminée par voie rénale entraînant une hémoglobinurie et une coloration des urines.

Au cours d'une infection palustre la rate détruit en partie les hématies parasitées pour faire régresser la parasitémie, cependant, le nombre d'érythrocytes diminue davantage, aggravant l'anémie et entraînant une splénomégalie. (15)

Si un patient présente une fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie palustre, alors un diagnostic parasitologique doit être réalisé en urgence afin de confirmer ou d'infirmer au plus vite une infection au paludisme. La prise en charge d'une infection palustre est primordiale afin d'éviter une évolution vers un paludisme grave pouvant entraîner le décès du patient. (3)

I.5.2. Accès palustre grave

Tous les accès palustres simples à *Plasmodium spp.* peuvent évoluer vers un accès palustre grave en l'absence de diagnostic rapide et de prise en charge adaptée. Cependant, c'est généralement *P. falciparum* qui est retrouvé lors d'accès palustres graves. En France, 15 % des infections palustres sont des accès palustres graves. (8)

Bien que toutes les personnes infectées puissent développer un paludisme grave, celui-ci est d'autant plus à craindre chez les patients immunodéprimés (exemple : co-infection VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) – paludisme), les personnes aux âges extrêmes de la vie, les femmes enceintes, les voyageurs et les migrants. (3,32)

Selon l'OMS, le paludisme grave se définit comme une infection à *P. falciparum* (ou à une autre espèce plasmodiale) et l'apparition d'au moins une des manifestations cliniques ou biologiques décrites dans les tableaux ci-dessous. (8)

Tableau 2 : Critères du paludisme grave d'importation à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte (33)

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	Hyperparasitémie : > 4% (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique
Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4% (car rarement > 2%), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

§ Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2%, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

*noradrénaline ou adrénaline

Tableau 3 : Critères du paludisme grave d'importation à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant (33)

Pronostic	Critères cliniques et ou biologiques	Fréquence
+++ +	Défaillance neurologique incluant : - Obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+++ +++
+++	- Troubles de conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15	+++
+++	- Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+	- Convulsions répétées (> 1/24h)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : - Signes cliniques de détresse respiratoire aiguë - Polypnée d'acidose de Küssmaul - Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire	+++
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : - < 1 an : PAS < 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique - > 1 an : PAS < 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	+ +
+++	Hémorragie : saignement anormal défini cliniquement	±
++	Ictère : clinique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 %	+++
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+++
+++	Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou excès de base < -8 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35	+++
+++	Hyperlactatémie : > 5 mmol/l	++
±	Hyperparasitémie : > 10 % (voir texte long)	+
++	Insuffisance rénale : diurèse < 0,5 ml/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation	+

PAS : pression artérielle systolique

Si *Plasmodium vivax* : risque d'anémie important.

L'atteinte cérébrale à *P. falciparum* est la plus redoutée, il s'agit du neuropaludisme (aussi appelé accès pernicieux). D'apparition progressive, celui-ci se manifeste par une fièvre élevée accompagnée de troubles digestifs, de troubles de la conscience, d'une hypotonie et de convulsions pouvant mener jusqu'au coma voire au décès du patient. Ainsi, « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autres signes de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ». (15)

Le neuropaludisme peut s'accompagner d'une défaillance multiviscérale touchant dans la plupart des cas la rate, les poumons, le foie ou les reins et d'une anémie grave d'installation progressive. L'anémie est secondaire à la schizogonie érythrocytaire répétée et à la destruction massive des globules rouges sains et parasités par la rate. Cliniquement, l'anémie se manifeste par une asthénie, une tachycardie et des difficultés respiratoires. (15,32)

Les hématies parasitées vont adhérer aux cellules endothéliales présentes dans les capillaires sanguins et aux hématies non parasitées. Il s'y forme progressivement une accumulation d'hématies parasitées et saines et de plaquettes sanguines, obstruant

partiellement les capillaires sanguins entraînant un ralentissement du flux circulatoire. Par conséquent, l'irrigation et l'oxygénation des tissus sont diminuées causant une hypoxie tissulaire. S'en suit la glycolyse anaérobie à l'origine d'une acidose lactique et d'un dysfonctionnement des différents organes. Cette acidose se manifeste par des douleurs, des troubles digestifs (nausées, vomissements) et des troubles respiratoires. (8,15,32)

En l'absence de diagnostic et d'instauration d'un traitement efficace, un neuropaludisme peut être fatal en deux à trois jours. Lors d'une prise en charge adaptée, lorsque l'évolution est favorable, la guérison se fait dans la majorité des cas sans séquelle chez l'adulte. Cependant, chez l'enfant, des séquelles neurologiques peuvent persister dans 15 % des cas. (15,32)

I.6. Diagnostic

Le diagnostic du paludisme est une urgence et doit être fait rapidement afin de limiter la gravité, de réduire le risque de décès et d'éviter au maximum la transmission. L'OMS recommande d'effectuer une recherche diagnostique dès qu'il y a une suspicion d'infection palustre. Selon l'OMS, le résultat du diagnostic parasitologique doit pouvoir être obtenu en 2 heures après réception du prélèvement sanguin. (2,34)

Le diagnostic du paludisme doit de préférence être fait avant qu'un quelconque traitement antipaludique soit instauré afin d'éviter une altération morphologique des formes parasitaires et de fausser le diagnostic microscopique. Cependant, chez les personnes à risque ou face à une suspicion de paludisme grave, alors le traitement sera instauré avant l'identification parasitaire. (3)

I.6.1. Diagnostic d'orientation

I.6.1.1. Interrogatoire

Face à une suspicion d'une infection palustre, l'interrogatoire est essentiel. En effet, chaque espèce de *Plasmodium* siège dans une aire géographique donnée permettant d'aiguiller le diagnostic en fonction du pays duquel le patient revient. Le lieu du séjour est une donnée capitale. Il est important de demander au patient s'il a suivi et respecté la chimioprophylaxie antipaludique au cours de son séjour. (35)

I.6.1.2. Clinique et biologie

Quelle que soit l'espèce de *Plasmodium* en cause, l'infection se manifeste par un accès fébrile. D'après l'OMS, toute fièvre supérieure à 37,5 °C ou tout antécédent de fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre doit être considérée comme une infection au paludisme. Cependant, une fièvre isolée est peu spécifique, un diagnostic parasitologique est nécessaire. (34)

Face à une suspicion de paludisme, « si une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral sont observés chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre, alors l'infection doit être considérée comme un neuropaludisme à *P. falciparum* » jusqu'au résultat du diagnostic, en raison de la gravité d'une telle contamination. (15,35)

En ce qui concerne les signes biologiques d'orientation, une thrombopénie (nombre de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 par μL de sang) accompagnée d'une anémie hémolytique en présence de fièvre doivent faire suspecter une infection palustre. (3,36)

I.6.2. Diagnostic biologique

D'après les recommandations de l'OMS, les méthodes diagnostiques de référence pour la recherche d'une infection palustre sont la microscopie optique et les TDR. (37)

Les examens microscopiques sont le frottis mince et la goutte épaisse. Ces deux techniques diagnostiques nécessitent un prélèvement de sang périphérique chez le patient et permettent de mettre en évidence les formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium*. Il s'agit soit d'un prélèvement veineux, soit du prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt. L'analyse microscopique est la technique de référence dans le cadre de la recherche d'une infection palustre puisqu'elle permet l'identification de plasmodies, le diagnostic d'espèce et l'appréciation de la parasitémie. La microscopie optique est également utile pour suivre l'évolution de l'infection lorsque le traitement antipaludique a été instauré. (34,38)

Les principaux objectifs du diagnostic parasitaire sont d'identifier ou non la présence de *Plasmodium* dans le prélèvement et de déterminer si l'espèce plasmodiale est *P. falciparum* puisqu'il s'agit de l'espèce la plus redoutée dans les infections palustres. (39)

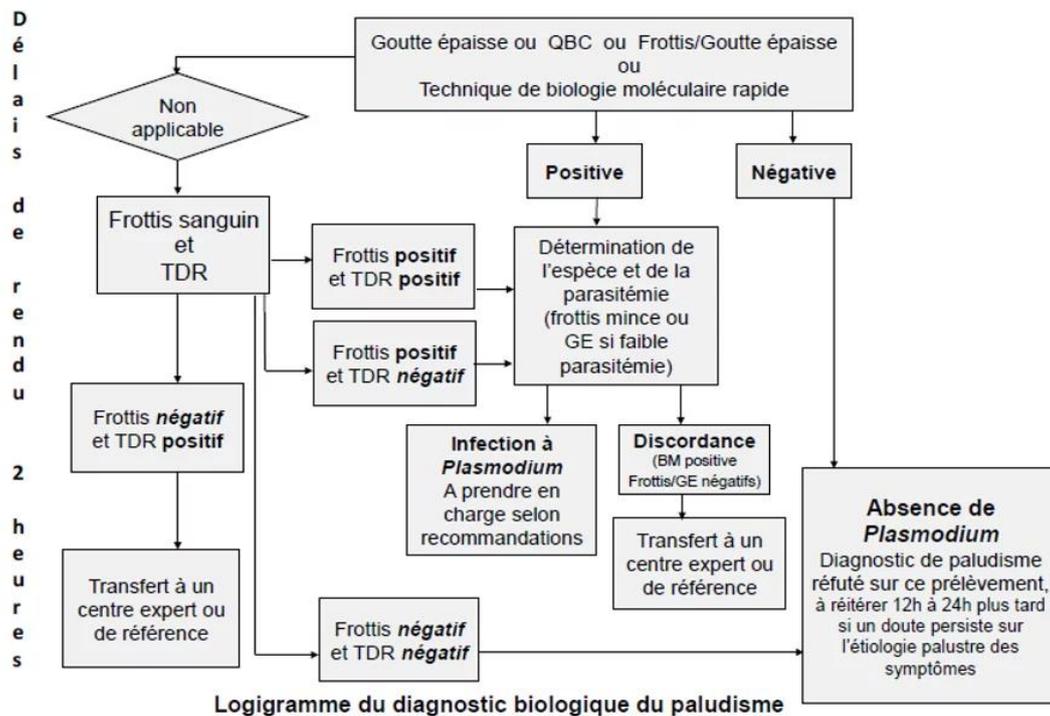


Figure 15 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme (8)

Source : Centre National de Référence du paludisme, diagnostic

I.6.2.1. Frottis mince

Il s'agit d'un diagnostic microscopique qui consiste à rechercher la présence des différentes formes parasitaires dans les globules rouges. Le frottis mince est rapide à réaliser, c'est le diagnostic de référence pour la recherche d'une infection palustre. (3,35)

Une petite quantité de sang est déposée sur une lame en plastique puis étirée avec une autre lame. Ensuite, le frottis est coloré avec la coloration au MGG, puis celui-ci est observé au microscope optique en immersion (grossissement x 1000). Les plasmodies intra-érythrocytaires y sont recherchées. Si une infection palustre est décelée, alors l'espèce plasmodiale est identifiée en fonction des caractéristiques morphologiques des différentes formes parasitaires.

Enfin, le frottis permet aussi de quantifier la parasitémie. Lorsque celle-ci est supérieure à 3 % dans le cadre d'une infection à *P. falciparum*, alors, il s'agit d'un critère de gravité. (3,35,38)

Bien que cette méthode soit rapide et facile à mettre en œuvre, lorsque la parasitémie est trop faible, le frottis mince ne permet pas toujours d'identifier la présence de plasmodies dans le sang périphérique du patient. Ainsi, la détection de l'infection peut être trop tardive ou impossible. (40)

I.6.2.2. Goutte épaisse

Comme pour le frottis mince, la goutte épaisse est une technique de diagnostic microscopique pour la recherche d'une infection palustre.

On prélève une petite quantité de sang que l'on met sur une lame de façon à former une grosse goutte. Une hémolyse mécanique est réalisée pour rompre les globules rouges et mettre en évidence leur contenu (les éventuelles formes parasitaires). Ensuite on fait une coloration au MGG puis l'observation microscopique en immersion (grossissement x 1000). Cette méthode est plus longue à mettre en œuvre que le frottis mince, c'est pourquoi elle n'est pas réalisée en première intention lors d'une suspicion de paludisme. (3,40)

Par cette méthode, les formes parasitaires sont davantage concentrées ce qui permet de les identifier plus facilement et de rendre la lecture plus rapide. De plus, il est possible d'estimer la parasitémie. Cependant, en raison de l'hémolyse mécanique, leur morphologie est altérée et l'identification de l'espèce est délicate. (3,40)

I.6.2.3. Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques

Ces tests sont généralement utilisés lorsque les résultats des analyses microscopiques sont trop longs à obtenir ou s'ils reviennent négatifs alors que le patient présente un tableau clinique évocateur d'une infection palustre. Ceci peut être le cas lorsqu'un traitement antipaludique a été instauré en urgence chez un patient avant de réaliser le diagnostic parasitologique. (3,34)

Ce sont des tests antigéniques immunochromatographiques qui permettent de rechercher les protéines spécifiques et communes de chaque espèce de *Plasmodium*. Les TDR sont réalisés au moyen de différents supports : des cassettes, des bandelettes ou des cartes réactionnelles. (36)

En raison de la gravité d'une infection à *P. falciparum*, il convient de rechercher en priorité son implication dans une infection palustre. On utilise des TDR permettant de mettre en évidence la protéine plasmodiale spécifique des formes sanguines de cette espèce : PfHRP2 (*P. falciparum* Histidin Rich Protein 2). Progressivement, les formes parasitaires de *P. falciparum* acquièrent des mutations et ne produisent plus cette protéine empêchant la détection de l'infection palustre avec ces tests et retardant la prise en charge du patient. Des recherches sont en cours afin d'élaborer de nouveaux TDR pour que ces mutations ne constituent pas un obstacle pour le diagnostic rapide d'une infection palustre.

Ces TDR doivent aussi détecter des protéines pan-malariques, communes des 5 espèces plasmodiales impliquées dans le paludisme chez l'Homme : l'aldolase et la lactate déshydrogénase. Pour *P. vivax*, certains TDR permettent de mettre en évidence une aldolase spécifique de cette espèce. (3,36,41)

Ces tests peuvent conduire à faire un diagnostic d'espèce pour les infections à *P. falciparum* et *P. vivax*, cependant, ils ne permettent pas de distinguer l'espèce dans le cas de paludisme à *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*.

Les TDR permettent de fournir un résultat rapidement et peuvent être réalisés n'importe où, ils ne nécessitent pas de structures ou de techniciens expérimentés pour les interpréter. Ainsi, ces tests peuvent être réalisés en zone d'endémie. (34,36)

Ces tests peuvent amener au diagnostic de faux positifs et de faux négatifs. On obtient des faux négatifs lorsque la parasitémie est trop faible et par conséquent indétectable par cette technique de diagnostic. Si le résultat du TDR est négatif alors que le tableau clinique du patient est évocateur d'une infection palustre, alors il vaut mieux avoir recours aux méthodes de microscopie optique et de réitérer le TDR le lendemain lorsque la parasitémie aura augmentée. Ces tests peuvent mettre du temps à se négativer même après l'instauration du traitement antipaludique, on ne les utilise donc pas pour suivre l'évolution de l'infection et l'efficacité du traitement. (36)

I.6.2.4. QBC malaria test® (Quantitative Buffy Coat)

C'est une autre technique de diagnostic d'infection palustre qui permet de concentrer les hématies parasitées. Pour se faire, un prélèvement sanguin est effectué, une goutte de sang est mise au contact d'un colorant fluorescent (l'acridine orange) qui permet de marquer l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) des plasmodies. L'ensemble est placé dans une centrifugeuse. Puisque les hématies parasitées comportent moins d'hémoglobine et sont par conséquent moins denses que les hématies saines, elles se retrouvent concentrées au-dessus de ces dernières. Enfin, la recherche des formes parasitaires se fait à l'aide d'un microscope UV (ultraviolet), les trophozoïtes apparaissent en vert fluorescent. (3,35,36)

C'est une méthode rapide à réaliser permettant de mettre en évidence la présence de plasmodies. Cependant le diagnostic d'espèce est impossible et la réalisation du QBC malaria test® est onéreuse. (36)

I.6.2.5. Biologie moléculaire

Pour le diagnostic du paludisme, on peut avoir recours à la biologie moléculaire qui présente une très bonne sensibilité et une excellente spécificité permettant de mettre en évidence une infection au paludisme, de fournir un diagnostic d'espèce et d'identifier des infections mixtes. (36)

La biologie moléculaire regroupe le diagnostic par PCR (Polymerase Chain Reaction, Réaction en Chaîne par Polymérase) et la technologie LAMP (Loop-mediated isothermal Amplification, amplification isotherme médiée par les boucles).

La PCR est très longue à mettre en œuvre c'est la raison pour laquelle ce n'est pas une technique de référence pour le diagnostic du paludisme en urgence. La technologie LAMP est plus rapide à réaliser et semble plus adaptée au diagnostic d'urgence mais ne permet pas d'aboutir à l'identification de l'espèce. (3,36)

Par la biologie moléculaire, il n'est pas possible d'apprécier la parasitémie et de juger de la gravité de l'infection. De plus, malgré l'instauration du traitement les patients peuvent rester positifs pendant plusieurs jours, on n'utilise donc pas la biologie moléculaire pour suivre l'évolution de l'infection. Les techniques de biologie moléculaire nécessitent l'utilisation de matériel spécifique et onéreux et ne sont donc pas réalisées en première intention face à une suspicion de paludisme. (3,36)

II. Le paludisme pendant la grossesse

II.1. Modifications physiologiques au cours de la grossesse

Généralement une grossesse dure 39 semaines soit 41 semaines d'aménorrhées. On parlera d'accouchement prématuré lors d'une naissance avant les 37 semaines de grossesse. Chez la femme enceinte, il est observé des modifications anatomiques et physiologiques diverses qui évoluent tout au long de la grossesse afin de permettre le bon développement et la croissance du fœtus. Ces modifications sont normales et temporaires puisque celles-ci régressent au terme de la grossesse. (42)

II.1.1. Modifications métaboliques

Il y a une augmentation du métabolisme basal de 15 à 30 % au cours de la grossesse. $\frac{1}{4}$ de cette augmentation permet de pallier à l'intensification de l'activité cardiaque et de l'activité pulmonaire maternelle. Les $\frac{3}{4}$ permettent de répondre aux besoins énergétiques de l'unité fœto-placentaire.

Au cours des 2 premiers trimestres il y a une accumulation des réserves chez la mère. Au 3^{ème} trimestre ces réserves seront utilisées par le fœtus pour qu'il puisse poursuivre correctement son développement. (42,43)

II.1.2. Modifications cardiovasculaires

Il y a une intensification de l'activité cardiaque. Le volume sanguin total augmente de 30 % vers la 20^{ème} semaine puisque la circulation utéro-placentaire se met en place. Il y a conjointement une augmentation du débit cardiaque de 30 à 50 % dès la 6^{ème} semaine pour atteindre un maximum aux alentours de la 24^{ème} semaine de grossesse. Après l'accouchement, le débit cardiaque chute progressivement jusqu'à un retour à la normale vers la 6^{ème} semaine après l'accouchement (débit cardiaque normal : environ 5 litres par minute). Cette augmentation du débit cardiaque est associée à :

- Une augmentation progressive de la fréquence cardiaque de 15 à 25 % jusqu'au 3^{ème} trimestre soit une majoration de 10 à 15 battements par minute (70 battements par minute dans des conditions physiologiques normales),
- Une diminution de la pression artérielle de l'ordre de 20 à 30 % au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse qui se normalise à partir du 3^{ème} trimestre (pression artérielle normale : 120/80 mmHg). (42,43)

II.1.3. Modifications hématologiques

Dès le début de la grossesse, le volume plasmatique augmente de 30 à 40 %. A partir de la 12^{ème} semaine, le volume globulaire augmente d'environ 20 % grâce à la synthèse d'érythropoïétine. Le volume plasmatique augmente plus précocement que le volume globulaire, par conséquent, pendant un temps les globules rouges sont dilués dans le plasma, créant une hémodilution à l'origine d'une anémie physiologique.

A partir du 2^{ème} trimestre, l'augmentation du taux d'œstrogènes entraîne une augmentation du nombre de globules blancs. Cette hyperleucocytose physiologique et l'augmentation de la vitesse de sédimentation peuvent masquer les signes d'une infection lors d'une prise de sang. La protéine C réactive (CRP, C-Reactive Protein) est inchangée pendant la grossesse et sert de référence pour déceler tout état inflammatoire.

Pour la synthèse de l'hème permettant la formation d'hémoglobine, les besoins en fer sont augmentés. Pour la synthèse d'ADN et de nouveaux érythrocytes maternels et fœtaux, les besoins en acide folique (vitamine B9) et en cobalamine (vitamine B12) sont eux aussi augmentés. C'est pourquoi une supplémentation en fer (de 30 à 60 mg par jour selon l'OMS) et en acide folique est recommandée au cours de la grossesse. En ce qui concerne la vitamine B12, elle est normalement apportée par une alimentation équilibrée, aucune supplémentation n'est recommandée.

Les facteurs de la coagulation sont augmentés et la fibrinolyse diminue ce qui aboutit à un état d'hypercoagulabilité majorant le risque thromboembolique chez la femme enceinte qui persiste jusqu'à 6 semaines après l'accouchement. (42,43)

II.1.4. Modifications urinaires et rénales

A partir de la 6^{ème} semaine de grossesse, la taille et le poids des reins augmentent jusqu'à l'accouchement. Le débit rénal et le débit de filtration glomérulaire évoluent de la même façon que le débit cardiaque. Ainsi, le débit plasmatique rénal augmente entraînant une diminution des taux d'urée, d'acide urique et de créatinine et le taux de filtration glomérulaire augmente progressivement de 30 à 50 %. La fonction rénale se normalise dans les 2 mois suivants l'accouchement. (42,43)

II.1.5. Modifications respiratoires

Chez la femme enceinte, les besoins en oxygène sont augmentés de 20 à 30 % afin de répondre aux besoins maternels, fœtaux et placentaires. Le débit sanguin pulmonaire et la fréquence respiratoire augmentent (environ 16 cycles supplémentaires par minute). Ainsi, une légère dyspnée peut être ressentie au cours de la grossesse. (42,43)

II.1.6. Modifications gastrointestinales et hépatobiliaires

Il y a une augmentation de l'appétit et donc des apports alimentaires puisque la femme enceinte a besoin en moyenne de 200 kcal de plus par jour.

Il y a un relâchement des fibres musculaires lisses qui conduit à un ralentissement de la motilité gastro-intestinale. L'utérus appuie sur le rectum et le côlon distal. Ces éléments sont à l'origine des nausées et des vomissements (au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse), de reflux gastro-œsophagiens et peuvent causer une constipation.(42,43)

Le taux de phosphatases alcalines augmente progressivement à partir du 3^{ème} trimestre puisque le placenta en produit. La progestérone entraîne une hypotonie de la vésicule biliaire ralentissant ainsi la vidange et entraînant une stase de bile. Le taux élevé d'œstrogènes

entraîne une augmentation de la concentration en cholestérol. Ces éléments favorisent la survenue d'une lithiase biliaire. (42,43)

II.1.7. Modifications endocriniennes

Les modifications hormonales sont nombreuses et le taux de plusieurs hormones augmente : l'HCG (Hormone Chorionique Gonadotrope), la prolactine, l'ocytocine, ... Le taux d'œstrogènes et de progestérone augmente très tôt au cours de la grossesse, puis, vers la 10^{ème} semaine, la quantité de ces hormones augmente davantage car le placenta en produit. Ce dernier produit de nombreuses autres hormones au cours de la grossesse dont les taux se normalisent après l'accouchement. (42)

II.2. Epidémiologie du paludisme chez la femme enceinte

Le paludisme chez la femme enceinte est un problème majeur de santé publique, principalement en Afrique subsaharienne. Il s'agit de la parasitose la plus fréquente au cours de la grossesse. L'OMS recense 38 pays en Afrique dans lesquels la transmission du paludisme est d'intensité moyenne à forte. Dans ces pays, il y a eu 40 millions de femmes enceintes en 2021, selon l'OMS. 13,3 millions d'entre elles ont contracté le paludisme au cours de leur grossesse (soit environ 32 %), ce qui représente environ une grossesse sur trois. Une femme enceinte sur quatre présente des signes d'infection palustre à l'accouchement.

Cette infection au cours de la grossesse peut engendrer de graves conséquences pour la mère, le fœtus et le nouveau-né en fonction de l'intensité de transmission ainsi que du niveau de prémunition de la mère. Les femmes primipares sont plus vulnérables que les femmes multipares en raison de la faible immunité vis-à-vis du paludisme au cours de la première grossesse.

Une grossesse devient pathologique si une femme enceinte contracte le paludisme. Le paludisme gestationnel peut conduire à un avortement, un retard de croissance in-utéro (RCIU), un accouchement prématuré avec un petit poids de naissance du nouveau-né, un paludisme congénital voire le décès de la mère, du fœtus ou du nouveau-né. Ces infections palustres ont entraîné en Afrique un faible poids de naissance pour 822 000 nouveau-nés. Selon l'OMS, chaque année, dans les pays d'Afrique subsaharienne, le paludisme gestationnel est la cause du décès de 200 000 nourrissons et 10 000 femmes enceintes. (5,44–46)

Depuis 2012, dans les régions d'Afrique dans lesquelles l'intensité de transmission du paludisme est d'intensité moyenne à forte, l'OMS recommande aux femmes enceintes d'avoir recours au Traitement Préventif Intermittent (TPI). Ce TPI s'administre à partir du second trimestre de la grossesse selon un schéma à 3 doses minimum. Selon le rapport mondial 2021 de l'OMS, de plus en plus de femmes enceintes se rendent au moins une fois aux consultations prénatales et reçoivent au moins une dose de TPI. D'après les courbes ci-dessous, on peut remarquer que les femmes enceintes ont eu d'avantage recours au TPI depuis 2010. En effet, en 2010, seulement 1 % des femmes enceintes avaient reçu les 3 doses de TPI tandis qu'en

2020, elles étaient 32 %. Cependant on peut constater une légère baisse depuis 2019 imputée à la pandémie de la COVID-19 qui a impacté les actions de prévention de lutte contre le paludisme en raison de la forte occupation des établissements de santé pour des cas de COVID-19. Ce recours au TPI permet de réduire considérablement les faibles poids de naissance et ainsi de diminuer le taux de mortalité natale et infantile. (4,5,44)

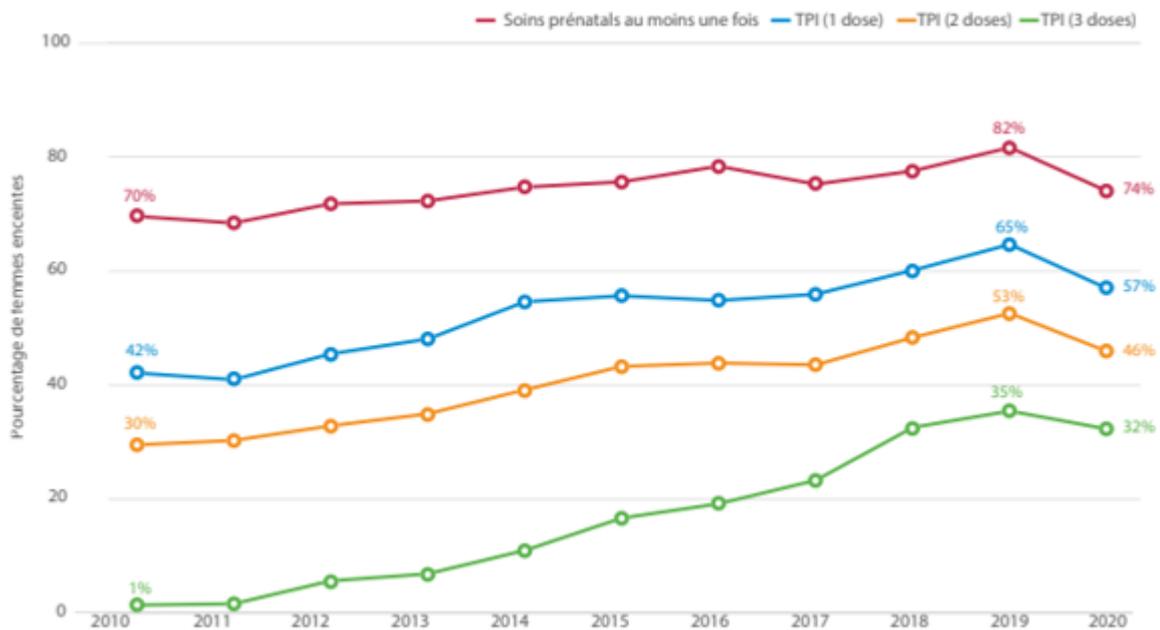


Figure 16 : Pourcentage de femmes enceintes ayant été vues dans une clinique prénatale au moins une fois et ayant reçu un TPI, par dose en Afrique subsaharienne, 2010 – 2020

Source : Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Pour les personnes non-immunes qui voyagent dans des régions impaludées, un suivi strict de la chimioprophylaxie antipaludique est essentiel. En complément du TPI pour les personnes exposées en permanence et de la chimioprophylaxie antipaludique pour les voyageurs, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action est également recommandée pendant la grossesse. La distribution des moustiquaires imprégnées fait partie du programme mondial de lutte contre le paludisme mis en place par l'OMS. D'après le rapport mondial 2021 de l'OMS, en Afrique subsaharienne, en 2020, 49 % des enfants de moins de 5 ans et des femmes enceintes dormaient sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action (contre seulement 3 % de cette même population en 2000). (4)

Tous les *Plasmodium* humains peuvent être responsables d'une infection palustre au cours de la grossesse mais le plus redouté est *P. falciparum* en raison de sa capacité à envahir le placenta. Compte tenu des risques importants pour la mère, le fœtus et le nouveau-né, l'observance des moyens de prévention disponibles par les femmes enceintes est essentielle. En cas d'une suspicion d'une infection palustre au cours de la grossesse, le diagnostic doit être établi au plus vite et le traitement initié dans les plus brefs délais.

II.3. Physiopathologie du paludisme chez la femme enceinte

II.3.1. L'immunité de la femme enceinte

D'une manière générale, la grossesse s'accompagne d'un état d'immunodépression chez la femme enceinte. Le fœtus est le résultat d'une association de 50 % des gènes de la mère et de 50 % de ceux du père. Les gènes paternels constituent un élément étranger chez la mère. Une grossesse correspond donc à une greffe semi-allogénique pour la mère. Pour que la grossesse soit menée au terme et que la mère ne rejette pas le fœtus, il y a une modulation du système immunitaire maternel. Celui-ci s'affaiblit pour ne pas produire d'anticorps dirigés contre le fœtus. Ainsi, la mère est plus vulnérable aux diverses infections puisqu'elle se situe dans un état d'immunodépression. La grossesse peut donc réactiver un paludisme latent ou favoriser la survenue d'accès graves. (45,47)

Les formes parasitaires vont envahir les globules rouges lors de la schizogonie érythrocytaire. Les hématies parasitées par les parasites du genre *Plasmodium falciparum* expriment à leur surface une protéine membranaire PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein-1) synthétisée par *P. falciparum*. Normalement, au niveau de l'endothélium vasculaire, il y a des récepteurs I-CAM (Intercellular cell adhesion molecule-1) et CD36 reconnus spécifiquement par le ligand PfEMP1. Ce ligand se fixe sur les récepteurs et pénètre au sein de l'endothélium vasculaire. Pour développer une immunité vis-à-vis du paludisme, une exposition répétée est requise. Dans les zones d'endémie palustre, le système immunitaire rencontre régulièrement des antigènes inoculés au cours de piqûres d'anophèles porteurs du paludisme et synthétise des anticorps de type IgG (Immunoglobuline G) afin de lutter contre l'infection. Ces anticorps inhibent la liaison de la protéine PfEMP1 aux récepteurs I-CAM et CD36 empêchant les hématies parasitées d'envahir l'endothélium vasculaire. Les conséquences d'une infection palustre au cours de la grossesse sont fonction du degré de prémunition. Les femmes enceintes voyageuses sont alors plus vulnérables et présentent plus de risques de développer une forme grave de paludisme que les femmes enceintes immunes vivant annuellement en zone d'endémie. (44,45,47)

II.3.2. Le passage transplacentaire

Au cours de la grossesse, l'utérus et le placenta constituent deux nouvelles localisations pour les parasites du genre *Plasmodium*. A cet endroit, les récepteurs exprimés ne sont pas I-CAM et CD36 mais un récepteur placentaire : la chondroïtine sulfate A (CSA). Le placenta est un réservoir important de parasites : la concentration des parasites dans le placenta est jusqu'à 4 fois supérieure à la concentration dans le sang périphérique.

Les souches plasmodiales ont de grandes capacités de mutations. Les globules rouges parasités vont acquérir un phénotype particulier en exprimant à leur surface un nouveau variant : var2CSA au niveau des protéines PfEMP1 inconnu du système immunitaire. Les parasites placentaires adhèrent préférentiellement à la CSA située au niveau de la couche de syncytiotrophoblastes du placenta. Les hématies parasitées rejoignent le placenta et s'y concentrent.

Lors d'une première grossesse, le système immunitaire est inefficace puisque les parasites placentaires présentent un phénotype sérologique particulier et ne sont pas

reconnus par les anticorps IgG produits lors de précédentes expositions au paludisme. Ainsi, même en zone d'endémie la prémunition est insuffisante pour protéger une femme enceinte primigeste du paludisme gestationnel. Les femmes primigestes n'ont pas d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes parasitaires ainsi, les hématies parasitées se retrouvent séquestrées dans le placenta de façon systématique en cas d'infection. Le système immunitaire s'active afin de lutter contre l'infection et synthétise des anticorps de type IgG pour constituer une immunité. Lors de nombreuses études, il a été montré que les anticorps dirigés contre les parasites placentaires étaient retrouvés uniquement dans le sérum de femmes vivant en zone d'endémie et ayant déjà eu des enfants.

Lors de grossesses ultérieures, l'immunité contre le paludisme est meilleure puisque l'immunité locale se développe progressivement dès le premier trimestre avec la production d'anticorps dirigés contre les protéines de surface des hématies parasitées. Ces anticorps vont inhiber la liaison du ligand PfEMP1 à la CSA pour que les érythrocytes parasités ne puissent plus envahir le placenta. Ainsi, il y a plus de risques chez les femmes primigestes que chez les femmes multigestes d'avoir une invasion du placenta par des hématies parasitées et de développer un paludisme gestationnel. Chez elles, la fréquence et l'intensité de la parasitémie sont plus élevées. (44,45,47,48)

Pour les autres espèces de *Plasmodium* que *P. falciparum*, on ne retrouve pas ce phénomène de cytoadhérence des hématies parasitées au placenta puisque les protéines de surface sont différentes. Il n'y a donc pas d'invasion du placenta.

II.3.3. Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta

Il y a une accumulation parasitaire au niveau des espaces intervillositaires du placenta. Leur concentration y est nettement supérieure à la concentration parasitaire au niveau de la circulation périphérique maternelle. Parfois, les souches plasmodiales sont retrouvées au niveau placentaire alors que la parasitémie est nulle.

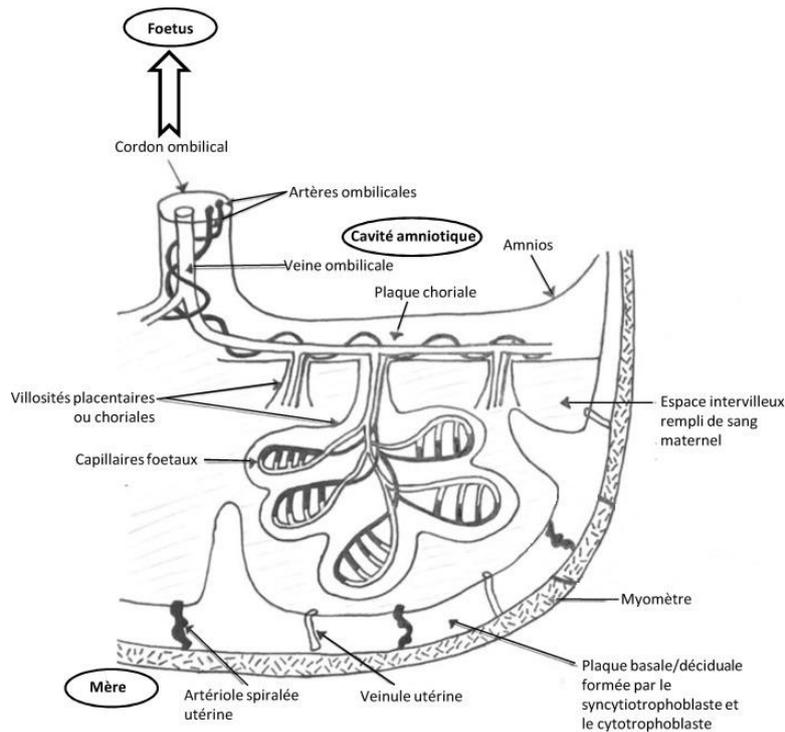


Figure 17 : Structure du placenta humain (49)

Les syncytiotrophoblastes constituent une fine couche de tissu fœtal en contact direct avec la circulation maternelle permettant les échanges trophiques bilatéraux entre la mère et le fœtus.

L'accumulation des hématies parasitées dans le placenta et leur destruction vont déclencher une réaction inflammatoire locale avec un afflux de cytokines pro-inflammatoires produites par les lymphocytes T. Il y a une augmentation de la production de cellules phagocytaires maternelles avec un afflux important de monocytes et de macrophages dans les espaces intervilloux du placenta. Cette réponse inflammatoire va entraîner des lésions placentaires. Lors des observations microscopiques de coupe placentaire, il est observé au niveau des syncytiotrophoblastes des dépôts de fibrine et d'hémozoïne (aussi appelé pigment malarique, il s'agit du produit de dégradation de l'hème provenant de l'hémoglobine par les souches plasmodiales). Ces éléments sont à l'origine de l'épaississement de la membrane basale du trophoblaste qui aboutit à une diminution des échanges trophiques entre la mère et le fœtus. Le placenta de mères impaludées est plus léger qu'un placenta sain. (45,47,50)

II.3.4. Les conséquences d'une infection palustre sur la grossesse

A ce stade, le placenta est envahi d'hématies parasitées. Leur séquestration déclenche une réaction inflammatoire locale conduisant à une inflammation placentaire très importante. Il y a localement un afflux de nombreuses cellules (monocytes, macrophages, cytokines, ...) qui vont causer une thrombose au niveau de la circulation placentaire. De plus, les cytokines entraînent un ralentissement de l'angiogenèse. (45,50)

Lors de la schizogonie érythrocytaire, les schizontes sanguins se multiplient abondamment dans les hématies parasitées jusqu'à entraîner la rupture de celles-ci. Une infection palustre entraîne donc une anémie hémolytique progressive au fur et à mesure de la rupture des hématies parasitées. Pour pallier l'infection, la rate détruit les hématies parasitées dans le but de faire régresser la parasitémie mais aussi les hématies saines. Par conséquent le nombre d'érythrocytes continue de diminuer ce qui aggrave l'anémie déjà présente.

La grossesse s'accompagne généralement d'une carence vitaminique dont l'acide folique (vitamine B9) et la cobalamine (vitamine B12) et d'une carence en fer. Ce sont des éléments indispensables pour le bon déroulement de la grossesse mais aussi pour l'érythropoïèse et la synthèse d'hémoglobine. Sans supplémentation, les femmes enceintes présentent une prédisposition au risque d'anémie.

Dans les régions d'endémie palustre, la population locale présente déjà un risque important d'anémie en raison de plusieurs facteurs : des carences martiales (dues à des infections par des ankylostomes ou des carences alimentaires), des carences en acide folique, des hémoglobinopathies ou des infections par le VIH. Ainsi, dans ces régions le paludisme est la principale cause d'anémie puisqu'une infection palustre peut aggraver une anémie déjà présente. 26 % des anémies graves en Afrique sont imputées à une infection palustre.

Une anémie sévère augmente le risque de décès pour la mère et pour le fœtus. A l'accouchement, la vigilance est requise concernant le risque d'hémorragie de la délivrance ou d'hémorragie du post-partum qui pourraient aggraver une anémie déjà existante en cas d'infection palustre. (45,48,50)

L'afflux cellulaire massif au niveau placentaire et l'anémie engendrée par une infection palustre vont entraîner une hypoxie maternelle qui va avoir un retentissement au niveau de la circulation placentaire avec une diminution de la vascularisation entre la mère et le fœtus. Au niveau du placenta ce ralentissement du flux circulatoire entraîne une diminution du passage transplacentaire des apports nutritionnels pour le fœtus en plus d'une diminution de l'irrigation et de l'oxygénation fœtale à l'origine d'une hypoxie fœtale. La diminution des apports nutritionnels et l'hypoxie fœtale entraînent un RCIU qui aboutit à un faible poids de naissance pour le nouveau-né. (45,48,50)

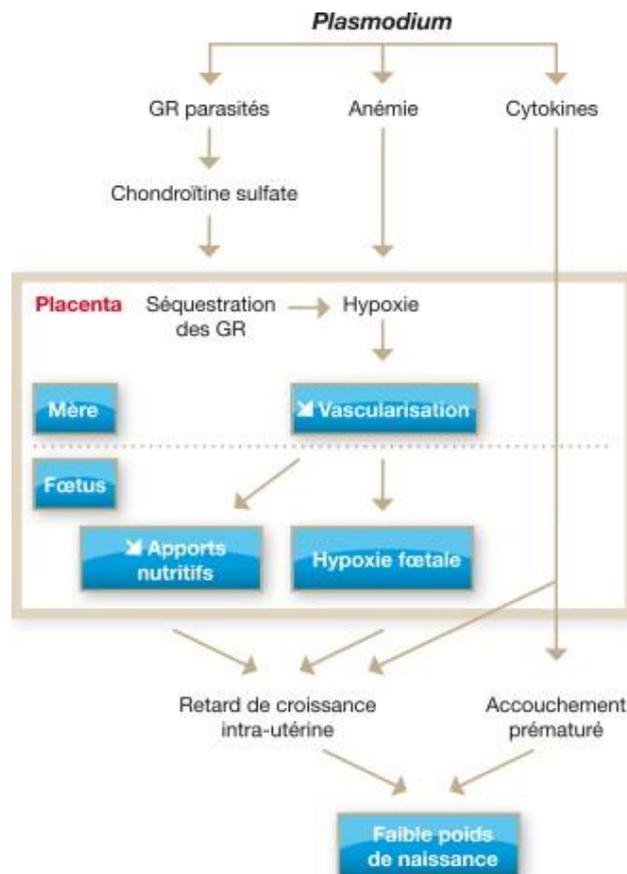


Figure 18 : Physiopathologie du paludisme au niveau du placenta (45)

Les conséquences d'une impaludation au cours de la grossesse sont différentes en fonction de la zone géographique. Dans les zones de faible endémie, où il y a peu de cas de paludisme ou lors de voyages de sujets non-immuns, les complications aiguës et graves sont plus fréquentes et le risque d'accès pernicieux chez la mère est plus élevé car l'immunité vis-à-vis du paludisme est faible voire nulle. Il y a plus de risques de mortalité maternelle, d'avortement spontané, de décès du fœtus in-utéro, d'accouchement prématuré, d'un petit poids de naissance (moins de 2,5 kg) et de mortalité natale et infantile.

Au contraire, dans les zones d'endémie stable où la population est immune, les conséquences graves sont moins fréquentes et sont plutôt observés : une anémie maternelle et un RCIU avec un faible poids de naissance du nouveau-né. (44,48)

Souvent, dans les régions d'endémie palustre, l'infection est asymptomatique chez la femme enceinte puisque les parasites ont une affinité particulière pour le placenta et la parasitémie peut être nulle malgré une infection palustre. Cependant, les symptômes classiques du paludisme tels que la fièvre ou les troubles gastro-intestinaux peuvent parfois être retrouvés chez la mère. Une poussée fébrile en zone d'endémie ou au retour de voyage en zone d'endémie doit faire évoquer un paludisme.

Comme pour la population générale, un paludisme à *P. falciparum* au cours de la grossesse peut rapidement évoluer vers un accès pernicieux qui majore considérablement le risque de décès pour la mère et le fœtus. La survenue de formes graves est plus fréquente en fin de

grossesse augmentant le risque de décès maternel et fœtal. Les enfants naissant de mères impaludées ont un poids plus faible avec un risque de mortalité plus élevé en raison du RCIU et de la prématurité. (45,48)

II.4. Le paludisme congénital

Le paludisme congénital est assez rare et ne représente que 5 % des cas d'infection palustre au cours de la grossesse. Le fœtus est protégé par les anticorps (IgG) maternels pendant les 3 premiers mois de vie qui sont transmis par la mère par voie transplacentaire. De plus, l'hémoglobine fœtale et les globules rouges immatures du nouveau-né ne constituent pas un environnement favorable au développement des *Plasmodium*. Tous ces éléments confèrent au nouveau-né une certaine protection vis-à-vis du paludisme.

Le taux de paludisme congénital est moins élevé en Afrique (où le paludisme est très endémique) qu'ailleurs puisque le taux de paludisme gestationnel et placentaire est important, ainsi, la mère développe une immunité importante avec une synthèse élevée d'anticorps qu'elle transmet au fœtus par voie transplacentaire. Par conséquent, dans les zones d'endémie, les nouveau-nés contractent rarement le paludisme. Cependant, les cas de paludisme congénital sont plus fréquents dans les zones de faible endémie en raison de la faible immunité de la mère. Le paludisme congénital est plus fréquent quand la mère contracte le paludisme en fin de grossesse. (45,51)

II.4.1. Définition

Le paludisme congénital se définit comme la présence de formes asexuées de parasites du genre *Plasmodium* dans le frottis sanguin d'un nouveau-né dans les 7 premiers jours de vie. Ceci arrive lorsque la mère transmet au fœtus des parasites du genre *Plasmodium* ou des hématies parasitées qui siègent au niveau du placenta et le traversent pour infecter le fœtus au cours de la grossesse ou au moment de l'accouchement. Pour rechercher la présence de plasmodies chez le nouveau-né, la goutte épaisse ou le frottis sanguin sont réalisés. Pour se faire, le prélèvement de sang se fait au niveau du talon.

Si un nouveau-né est porteur du paludisme dans les premiers jours de vie, il convient de s'assurer que cette infection n'a pas été transmise après la naissance secondairement à une transfusion ou à une piqûre d'anophèle porteur de *Plasmodium*. Pour que le diagnostic de paludisme congénital soit posé, il est nécessaire d'identifier l'espèce plasmodiale en cause. Le nouveau-né est atteint de paludisme congénital seulement si l'espèce plasmodiale identifiée dans le frottis sanguin est la même que celle retrouvée chez la mère et dans le sang du cordon ombilical à la naissance. (47,51)

Le risque que le nouveau-né ait un paludisme congénital est fonction de l'intensité de transmission. Dans les zones d'endémie, où l'intensité de transmission est élevée, le paludisme congénital est rarement observé car la mère a une immunité importante et transmet de nombreux anticorps (IgG) au fœtus. Cependant, dans les endroits où l'intensité de transmission est faible, le risque que le nouveau-né soit porteur du paludisme congénital est plus élevé. C'est également le cas lors de voyages de sujets non-immuns dans des régions dans lesquelles le paludisme circule activement. La mère a une immunité beaucoup plus faible,

voire nulle et ne transmet que très peu voire pas du tout d'anticorps antipaludiques à son enfant. Lors de voyages de sujets non-immuns en zone d'endémie, le paludisme est systématiquement recherché chez le nouveau-né. Il en est de même chez les nouveau-nés symptomatiques en zone d'endémie. (47,51)

II.4.2. Les différentes formes de paludisme congénital

On distingue deux formes de paludisme congénital : le paludisme congénital infestation et le paludisme congénital maladie.

II.4.2.1. Le paludisme congénital infestation

Le paludisme congénital infestation est généralement asymptomatique et régresse spontanément au cours des 2 à 3 premiers jours de vie sans traitement dans 62 % des cas. Même si la mère transmet des parasites du genre *Plasmodium* à son enfant, 70 % d'entre eux sont éliminés dans les 3 premiers jours. Il s'agit du paludisme congénital le plus fréquemment rencontré qui représente environ 20 % de nouveau-nés de mères impaludées. Lors du frottis sanguin, on ne retrouve que très peu de parasites dans le sang du nouveau-né. (45,47,51,52)

II.4.2.2. Le paludisme congénital maladie

Le paludisme congénital maladie est symptomatique chez le nouveau-né. Lors du frottis sanguin, on retrouve de nombreux parasites dans le sang. Cette forme est assez rare et représente seulement 0,5 % des nouveau-nés de mères impaludées dans les zones de forte endémie en raison de l'immunité élevée de la mère et jusqu'à 10 % des naissances dans les zones de faible endémie où l'immunité de la mère est plus faible. Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont :

- Des troubles neurologiques (hypotonie, convulsions, coma, ...),
- Des troubles hématologiques (paleur cutanéomuqueuse, ictère, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie, ...),
- Des troubles respiratoires (bradypnée ou polypnée),
- Des troubles hémodynamiques (cyanose, bradycardie, ...),

Peuvent y être associés : de la fièvre (plus de 37,5°C), une hépatosplénomégalie, un retard de croissance pondérale, des diarrhées, des vomissements, un manque d'appétit, une somnolence ou une agitation. Le tableau clinique est peu spécifique et peut évoquer d'autres infections materno-fœtales. L'évolution est favorable après un diagnostic établi rapidement et l'instauration du traitement dans les plus brefs délais, dès les résultats du frottis sanguin. Sans mise en place d'un traitement efficace, l'issue est souvent fatale. (45,47,52)

Le paludisme congénital maladie doit être différencié du paludisme néonatal qui se contracte par le nouveau-né au moment de l'accouchement à la suite d'une piqûre d'anophèle infecté ou d'une transfusion. Dans ce cas, l'incubation est la même que pour la population générale et fonction de l'espèce plasmodiale à la cause de l'infection. L'infection passe inaperçue au cours de la schizogonie hépatocytaire et n'est diagnostiquée que lorsque les

parasites commencent leur différenciation au cours de la schizogonie érythrocytaire. Les signes cliniques apparaissent après les 7 premiers jours de vie et dans les 28 premiers jours. Les symptômes classiques d'une infection palustre sont retrouvés avec un accès fébrile, une anémie hémolytique, une hépatosplénomégalie. Peuvent également être associés un ictère et un retard de croissance pondéral. La maladie est résolutive après l'instauration d'un traitement efficace pour lutter contre cette infection palustre. (47)

II.4.3. Traitement du paludisme congénital

Le paludisme congénital-infestation évolue favorablement sans traitement. Dans le cas du paludisme congénital maladie, l'instauration d'un traitement efficace est requise. Généralement celui-ci repose sur l'utilisation de la quinine par voie parentérale. La posologie est de 24 mg/kg/jour soit 8 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours. Une infection palustre et le traitement par la quinine peuvent entraîner une hypoglycémie chez le nouveau-né. Pour en éviter la survenue, une perfusion de glucose est recommandée pendant le traitement. A défaut d'utilisation de la quinine, il est possible d'administrer de l'artéméthér en intramusculaire dans le traitement du paludisme congénital maladie. (51)

Le paludisme congénital est parfois difficile à diagnostiquer dans les zones d'endémie élevée puisque dans ces régions de nombreuses autres maladies infectieuses circulent. Ainsi, il n'est pas rare qu'un traitement antibiotique soit instauré en complément du traitement antipaludique. (52)

III. Prophylaxie et traitement du paludisme au cours de la grossesse

Afin de diminuer le risque de contracter le paludisme, il est indispensable de s'en protéger. De manière générale, la prévention du paludisme associe idéalement une protection individuelle antivectorielle pour éviter la piqûre de moustique et une chimioprophylaxie médicamenteuse antipaludique afin d'empêcher le développement des parasites du genre *Plasmodium* en cas de piqûres par un anophèle infecté. Dans les régions endémiques des mesures de prévention collective sont mises en place dans le but de diminuer la densité de vecteurs. Compte tenu des risques pour la mère et le fœtus de contracter le paludisme au cours de la grossesse, la prophylaxie doit être correctement suivie.

III.1. Prophylaxie du paludisme chez la femme enceinte

La prophylaxie antipaludique instaurée chez un patient dépend du profil du patient (âge, grossesse, pathologies, ...), du pays dans lequel il se rend et des conditions de séjour (type d'hébergement, durée du voyage, types d'activités, ...). Lorsque qu'il s'agit d'un voyage d'une durée inférieure à 7 jours, seules les mesures de protection individuelle peuvent être utilisées (répulsifs, moustiquaires, ...). Au-delà, ces mesures doivent être associées à une chimioprophylaxie médicamenteuse. Dans l'idéal et quand cela est possible les voyages dans des zones d'endémie palustre doivent être évités au cours de la grossesse. Pour les personnes qui habitent en zones d'endémie, l'OMS met en place des actions de prévention visant à minimiser les contacts avec le vecteur du paludisme pour les femmes enceintes. (15,53)

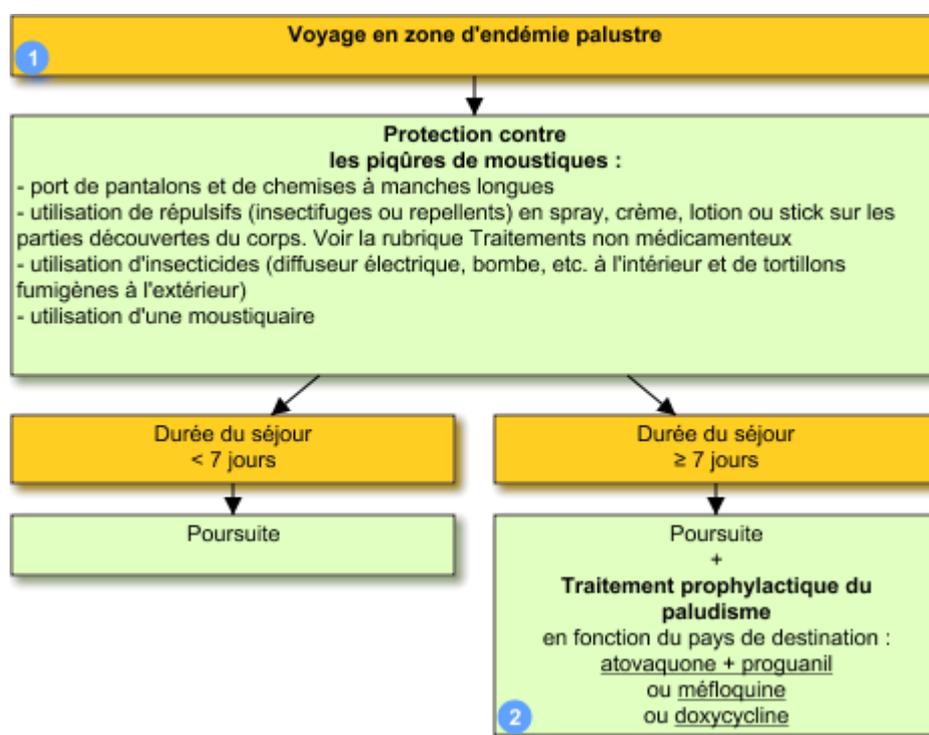


Figure 19 : Recommandations pour la prévention du paludisme (54)

III.1.1. Les mesures de protection individuelle antivectorielle

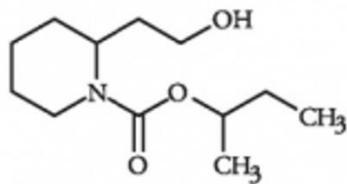
Les mesures de protection individuelle permettent de minimiser les contacts entre l'Homme et l'anophèle et par conséquent de réduire le risque de piqûre et de transmission du paludisme. Celles-ci doivent s'appliquer dès le coucher et jusqu'au lever du soleil en raison de l'activité crépusculaire et nocturne des anophèles. Chez la femme enceinte, sont principalement recommandés les répulsifs cutanés associés aux moustiquaires imprégnées et au port de vêtements amples et couvrants. Les mesures de protection personnelle décrites ci-dessous sont complémentaires et peuvent être utilisées simultanément. (15,53,55)

III.1.1.1. Les répulsifs cutanés

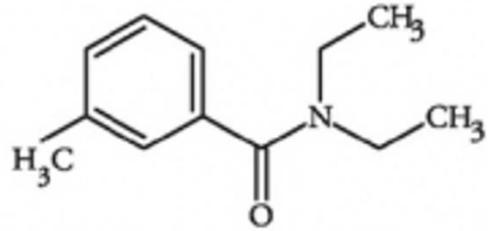
Les répulsifs cutanés contiennent différents insecticides permettant de repousser les anophèles. En fonction de la concentration en insecticides, tous ne peuvent pas être utilisés chez la femme enceinte. Ceux qui peuvent l'être le sont quel que soit le terme de la grossesse. Il est recommandé d'appliquer un répulsif cutané sur les parties du corps non couvertes par les vêtements, y compris sur le visage afin de repousser les anophèles femelles adultes. Pour une protection optimale, il convient d'opter pour un répulsif efficace pendant au moins 4 heures et de répéter les applications trois fois par jour. (56,57)

Les insecticides existant peuvent être à base de :

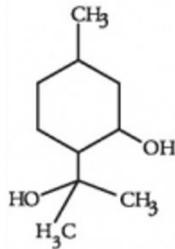
- DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) : insecticide à large spectre sur les arthropodes hématophages, non recommandé chez la femme enceinte sauf si le séjour s'effectue dans une zone de forte endémie palustre. Si le DEET doit être utilisé au cours de la grossesse, alors la concentration doit être comprise entre 20 et 50 %. Les moustiques du genre *Anopheles* ont acquis une certaine résistance à cet insecticide, ainsi, dans la prévention du paludisme, la concentration minimale efficace est de 30 %.
- IR3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle) : compatible pendant la grossesse si la concentration est inférieure à 20 % (35 % dans les zones de fortes transmissions).
- KBR3023 ou icaridine ou picaridine (carboxylate de sec-butyle-2-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridine) qui peut être utilisé par la femme enceinte si la concentration est inférieure à 20 %.
- PMD (p-menthane-3,8-diol) : produit de synthèse extrait de l'huile d'*Eucalyptus citriodora* (Eucalyptus citronné), dont la concentration ne doit pas excéder 20 % pour une utilisation chez la femme enceinte. (53,55,57)



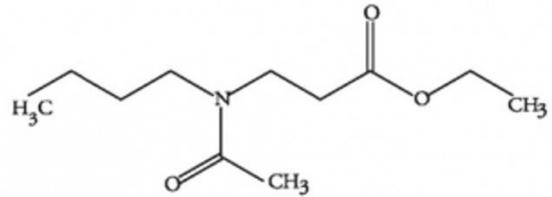
[1-pipéridine acide carboxylique, 2(2-hydroxyéthyl)-, 1-méthylpropylester] (KBR3023 ou picaridine)



N,N-diéthyl-*m*-toluamide (DEET)



p-menthane-3,8-diol (PMD extrait d'*Eucalyptus maculata citriodora*)



[3-(*N*-acétyl-*N*-butyl) acide aminopropionique éthyl ester] (Merck IR3535®)

Figure 20 : Formules développées des insecticides utilisés dans les répulsifs cutanés pouvant être utilisés chez la femme enceinte (57)

Seuls le DEET et l'IR3535 disposent d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la prévention individuelle contre les piqûres d'arthropodes. L'utilisation des huiles essentielles comme répulsif cutané n'est pas recommandé. Celles-ci sont photosensibilisantes, peuvent provoquer des allergies, manquent d'efficacité contre les vecteurs du paludisme (20 minutes de protection) et sont pour la majorité déconseillées au cours de la grossesse. (53,57)

Pour le choix de l'insecticide, il est préférable d'utiliser des répulsifs sous forme de crème ou de lotion qui sont moins volatils que ceux en spray. Si les patients ont recours aux aérosols, il convient de rappeler de ne pas pulvériser directement le produit sur le visage mais de le mettre dans les mains et de l'appliquer ensuite en évitant le contour des yeux et de la bouche. Si une protection solaire est utilisée simultanément, celle-ci doit être appliquée au minimum 20 minutes avant le répulsif cutané, ce dernier diminuant l'efficacité de la protection solaire en cas d'application trop rapprochée. (53,57)

III.1.1.2. Les vêtements

Il est recommandé de porter des vêtements amples, légers et longs permettant de couvrir la majorité du corps. (15,53)

Auparavant, il était recommandé d'imprégner les vêtements par des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes (la perméthrine principalement). Depuis 2019, l'imprégnation des vêtements n'est plus recommandée par l'OMS, puisqu'il n'y a pas eu de preuve d'efficacité suffisante permettant de poursuivre cette recommandation comparée à la toxicité individuelle

et environnementale dont sont responsables les insecticides à base de pyréthriinoïdes. Leur utilisation reste néanmoins recommandée pour les personnes ne disposant pas de moustiquaires imprégnées. Ainsi les recommandations actuelles sont le port de vêtements amples et couvrants associé à un répulsif cutané pour les parties du corps découvertes. (53)

III.1.1.3. Les moustiquaires

Il est recommandé, de dormir sous des moustiquaires imprégnées ou non d'insecticides quel que soit le type de couchage (lit, berceau, poussette, hamac, ...). Les moustiquaires constituent une barrière physique entre l'Homme et les anophèles et doivent être correctement fermées en touchant le sol ou en étant coincées sous le couchage afin que les anophèles ne puissent pas entrer au contact de l'Homme. Dans l'idéal, il convient d'utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée pour lesquelles l'imprégnation est efficace 3 à 5 ans et résiste à un nombre de lavage défini par le fabricant. A défaut, il existe des moustiquaires dont l'imprégnation doit être renouvelée régulièrement selon les recommandations du fabricant.

Les insecticides utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires sont de la famille des pyréthriinoïdes (perméthrine et deltaméthrine principalement) et peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

En complément, des moustiquaires grillagées peuvent être installées aux portes et aux fenêtres afin d'éviter que les anophèles pénètrent dans les habitations. Ces moustiquaires peuvent aussi être imprégnées d'insecticides. (53,57,58)

III.1.1.4. Les autres moyens de protection antivectorielle

D'autres moyens de protection personnelle antivectorielle existent comme les bracelets répulsifs ou des dispositifs émettant des ultrasons, cependant ceux-ci n'ont pas fait preuve de leur efficacité et ne doivent pas être utilisés dans le cadre de la prophylaxie antipaludique.

En fonction des conditions de séjour et en complément des autres mesures de protection individuelle, d'autres moyens de protection peuvent être envisagés :

- La climatisation dans l'habitation entre 18°C et 20°C permet de diminuer l'agressivité des anophèles et de réduire le risque de piqûres.
- En fonction du type d'hébergement (avec ou sans électricité), des diffuseurs électriques d'insecticides peuvent être utilisés.
- En extérieur, en soirée, dès le coucher du soleil, il est possible d'utiliser des tortillons fumigènes à base de pyrèthre afin de repousser les moustiques.
- Des aérosols d'insecticides peuvent aussi être employés à l'intérieur des habitations. (56,57)

III.1.2. Chimio prophylaxie médicamenteuse antipaludique

Lors d'un séjour d'une durée inférieure à 7 jours, dans une zone où le risque de transmission du paludisme est faible, la chimio prophylaxie médicamenteuse antipaludique n'est pas recommandée, seules les mesures de protection personnelle antivectorielle le sont.

Cependant, lorsque le séjour excède une semaine ou dans les régions où le risque de transmission du paludisme est élevé, alors l'association d'une chimioprophylaxie antipaludique aux mesures de protection personnelle est indispensable.

Généralement, la prophylaxie médicamenteuse vise à prévenir le paludisme à *P. falciparum*, espèce la plus à risque de paludisme grave. Cependant, c'est aussi l'espèce qui développe de plus en plus de résistances aux traitements préventifs disponibles. L'observance du traitement dans son intégralité (nombre de prises et durée de la chimioprophylaxie) par le patient est indispensable afin de diminuer au maximum le risque de contracter le paludisme à la suite d'une piqûre par un anophèle infecté. (53,59)

Chez la femme enceinte, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfique/risque entre l'instauration d'une chimioprophylaxie antipaludique et l'intensité du risque de transmission du paludisme.

Les molécules utilisées dans la chimioprophylaxie antipaludique sont : l'association d'atovaquone et de proguanil, la doxycycline et la méfloquine. La chloroquine était utilisée pour la chimioprophylaxie contre le paludisme mais depuis peu, l'utilisation de cette molécule n'est plus recommandée en raison du développement de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine mais aussi à cause de sa génotoxicité. Depuis septembre 2022, cette molécule n'est plus disponible. L'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre, l'association atovaquone - proguanil et la méfloquine sont les seules molécules qui peuvent être utilisées tout au long de la grossesse. (53)

Tous les médicaments disponibles pour la chimioprophylaxie antipaludique sont disponibles uniquement sur prescription médicale et ne sont pas remboursés par la Sécurité Sociale. (53,59)

III.1.2.1. Association d'atovaquone et de proguanil – MALARONE®

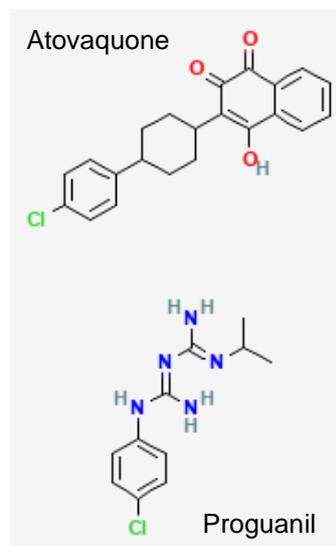


Figure 21 : Formules chimiques de l'atovaquone et du proguanil (60)

MALARONE® est un antipaludique actif sur les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium spp.* et sur les schizontes hépatocytaires de *P. falciparum*. Ces molécules n'ont aucune efficacité sur les hypnozoïtes de *P. vivax* ou de *P. ovale*.

Cette spécialité contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil. Cette association est prescrite en première intention en prévention des infections palustres à *P. falciparum* et peut être utilisée au cours de la grossesse.

La posologie chez l'adulte est : 1 comprimé par jour, à commencer la veille ou le jour du départ, à poursuivre pendant toute la durée du séjour et jusqu'à une semaine après le retour de voyage. La prise se fait quotidiennement, à heure fixe, au cours du repas ou avec une boisson lactée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : des céphalées, des troubles gastrointestinaux avec des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, il est nécessaire de reprendre un comprimé.

L'association atovaquone-proguanil ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère. (53,61,62)

III.1.2.2. Méfloquine – LARIAM®

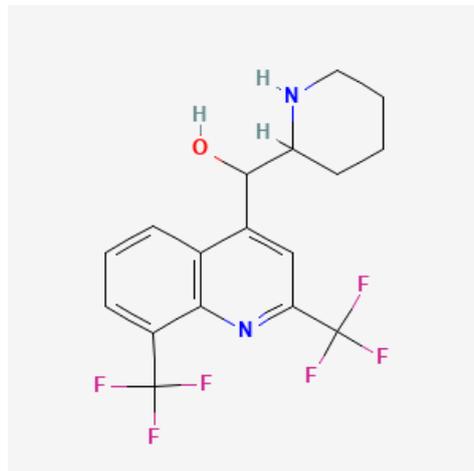


Figure 22 : Formule chimique de la méfloquine (60)

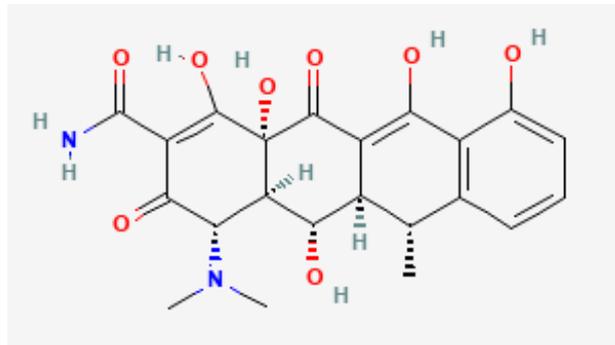
La méfloquine (LARIAM®) est une 4-quinoléine-méthanol active sur les schizontes sanguins de tous les parasites du genre *Plasmodium* qui affectent l'Homme. C'est un antipaludique composé de méfloquine dosée à 250 mg. On l'utilise principalement dans les zones de multirésistance et peut être utilisée chez la femme enceinte.

La méfloquine a une longue demi-vie d'élimination (2 à 4 semaines) permettant une prise hebdomadaire et non journalière. La posologie est d'un comprimé par semaine (toujours le même jour), à commencer 10 jours avant le départ, à poursuivre pendant toute la durée du séjour et jusqu'à 3 semaines après le retour. Les comprimés sont à prendre au cours du repas.

Généralement, cette molécule est utilisée en dernière intention en raison des effets indésirables neuropsychiatriques fréquents que celle-ci peut induire (dépression, anxiété,

psychose, ...). La méfloquine est par conséquent contre-indiquée chez les patients présentant ou ayant des antécédents de troubles neuropsychiatriques. En cas de survenue de tels effets indésirables ou de symptômes précoces tels que des cauchemars, des rêves anormaux ou des insomnies, le traitement doit être interrompu. Ce médicament est également contre-indiqué en cas d'antécédents de fièvre bilieuse hémoglobininurique ou en cas d'insuffisance hépatique sévère. La méfloquine a un effet pro-convulsivant et abaisse le seuil épileptogène, elle ne doit pas être utilisée chez un patient qui suit un traitement contenant de l'acide valproïque (DEPAKOTE®, DEPAKINE®, DEPAMIDE®). (53,61,62)

III.1.2.3. Doxycycline – DOXYPALU®



DOXYPALU® est une spécialité contenant 100 mg de doxycycline. C'est un antibiotique de la famille des cyclines actif sur les schizontes sanguins. La doxycycline est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse à cause du risque de coloration des dents de lait de l'enfant mais peut être utilisée si les autres traitements ne sont pas envisageables. Cependant, cette molécule est contre-indiquée au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse. Pour la population générale, DOXYPALU® est utilisée en première intention dans la prévention du paludisme à *P. falciparum*.

La posologie chez l'adulte est d'un comprimé par jour à débiter la veille du départ, à poursuivre pendant le séjour et jusqu'à un mois après le retour de la zone d'endémie palustre. La prise de doxycycline se fait pendant le repas, avec un grand verre d'eau et au moins une heure avant le coucher pour limiter le risque de survenue d'ulcération œsophagienne.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines et en cas de traitement concomitant avec les rétinoïdes par voie orale (isotrétinoïne) à cause du risque d'hypertension intracrânienne.

La doxycycline est une molécule photosensibilisante, ainsi, l'exposition au soleil doit être évitée au cours du traitement et une protection solaire doit être appliquée sur les parties du corps découvertes en complément du port de vêtements couvrants et de lunettes de soleil. En cas de survenue de réactions cutanées au cours du traitement (apparition d'érythèmes), celui-ci doit être interrompu. Pour limiter le risque de photosensibilisation, il est recommandé de prendre la doxycycline le soir. (53,61,62)

III.1.2.4. Chloroquine – NIVAQUINE®

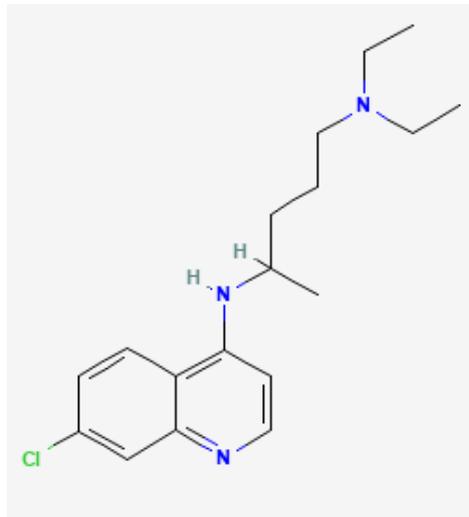


Figure 24 : Formule chimique de la chloroquine (60)

La chloroquine (NIVAQUINE®) est une amino-4-quinoléine. C'est un antipaludique dosé à 100 mg de chloroquine actif uniquement sur les schizontes sanguins de tous les *Plasmodium*. Cependant, de plus en plus de cas de résistances de *P. falciparum* et de *P. vivax* à cette molécule se développent à travers le monde.

C'est un médicament qui agit rapidement puisque les concentrations maximales sont atteintes entre la 2^{ème} et la 6^{ème} heure après la première administration. Son élimination est très lente, la demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 30 jours.

La posologie est d'un comprimé par jour, à commencer la veille du départ, à poursuivre pendant le séjour et jusqu'à un mois suivant le retour.

Globalement, c'est une molécule bien tolérée. Sa prise doit être évitée le soir en raison des insomnies que peuvent induire la chloroquine. Les comprimés se prennent après le repas pour éviter les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées). Des troubles oculaires (troubles de l'accommodation, vision floue) et cutanés (prurit), des céphalées et des vertiges peuvent survenir au cours du traitement.

La chloroquine pouvait être utilisée au cours de la grossesse mais cette molécule ne fait plus partie des recommandations dans la chimioprophylaxie antipaludique et n'est plus commercialisée depuis septembre 2022 en raison de sa génotoxicité. (53,62,63)

III.1.3. Prévention collective

Dans certaines régions du monde particulièrement touchées par le paludisme, l'OMS a mis en place des actions de prévention : la distribution gratuite de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action ou la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent. Dans une même zone, en raison du développement de résistances des anophèles aux insecticides, il est nécessaire de ne pas imprégner les moustiquaires avec le même insecticide ayant servi pour la pulvérisation intra-domiciliaire. (5,34,41)

III.1.3.1. La distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action

Depuis 2005, plus de 2 millions de moustiquaires imprégnées d'insecticides ont été distribuées dans le monde dont 87 % destinées aux pays d'Afrique Subsaharienne représentant environ 68 % des ménages.

Selon le dernier rapport de l'OMS de 2022, des obstacles se présentent concernant l'usage des moustiquaires imprégnées d'insecticides impactant leur efficacité. Jusque-là, ces moustiquaires étaient imprégnées d'insecticides de la famille des pyréthriinoïdes. Progressivement les anophèles développent des résistances à ces produits, principalement en Afrique de l'Ouest. Ainsi, l'efficacité des moustiquaires imprégnées n'est pas celle qui était attendue.

Pour pallier ces résistances, il a été développé des moustiquaires imprégnées d'une nouvelle combinaison d'insecticides de longue durée d'action. Il s'agit d'une association de pyréthriinoïdes et de butoxyde de pipéronyle. Pour le moment, ces moustiquaires semblent protéger davantage les populations dans les régions où les moustiques ont développé une certaine résistance aux pyréthriinoïdes utilisés seuls.

De plus, ces dispositifs étaient initialement prévus pour une durée de vie de 3 ans minimum, finalement la durée de vie moyenne est d'1,9 an. Ainsi, les populations ciblées par les campagnes de distribution de masse se retrouvent sans moyen de protection efficace pendant un certain temps correspondant au délai de renouvellement des moustiquaires. Enfin, l'insecticide ne persiste pas dans le temps à sa concentration initiale à la surface de la moustiquaire altérant son efficacité. (41)

III.1.3.2. La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent

La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent s'est avérée efficace pour réduire la densité et la durée de vie des vecteurs du paludisme. Ce sont des insecticides de la famille des pyréthriinoïdes. Cependant sa mise en œuvre représente un coût important et les anophèles deviennent résistants aux insecticides utilisés. (41)

III.1.3.3. Les autres mesures de prévention collective

En complément de ces mesures de protection, d'autres moyens peuvent être employés afin de lutter contre la multiplication des anophèles et de leurs larves et ainsi réduire la densité de vecteurs. Ces mesures complémentaires visent plutôt l'environnement et consistent à limiter au maximum les gîtes larvaires. Pour cela il faut éliminer les points d'eaux stagnantes, lieux propices à la ponte des œufs par les anophèles femelles et au développement des larves. Lorsqu'il ne reste que peu de points d'eau alors il est possible d'avoir recours à des traitements larvicides. Il existe des insecticides permettant l'élimination des stades larvaires comme le téméphos. Des poissons larvivores peuvent également être utilisés pour lutter contre la présence de larves de moustiques comme le tilapia ou le gambusia. Des bactéries entomopathogènes peuvent aussi avoir un effet larvicide en produisant des toxines tuant les larves de moustiques. Cependant, ces bactéries ne survivent que quatre mois dans le milieu aquatique, leur renouvellement doit donc être fréquent et par conséquent est onéreux. (34,58)

III.1.4. Traitement préventif intermittent

Les personnes séjournant à l'année dans les zones d'endémie n'ont pas recours à la chimioprophylaxie antipaludique. Le fait d'être exposé au paludisme chaque jour leur offre une certaine immunité. Cependant, au cours de la grossesse, l'immunité de la femme enceinte diminue, l'exposant elle-même et le fœtus à un risque accru de contracter une infection palustre. Ainsi, pour les femmes enceintes résidant dans des régions du monde où le risque de transmission palustre est d'intensité modérée à forte (en Afrique), l'OMS recommande depuis 2012 d'avoir recours au TPI.

Lors des consultations prénatales, ce TPI doit être administré dès le second trimestre (à partir de la treizième semaine) de grossesse et repose sur l'utilisation de l'association de sulfadoxine 500 mg et de pyriméthamine 25 mg (FANSIDAR®). Il s'agit d'un antipaludique qui a une action schizonticide. Jusqu'à l'accouchement, trois doses minimum doivent être administrées. Chaque dose doit être espacée d'au moins un mois. Une dose correspond à une prise de 3 comprimés de FANSIDAR® (soit 1500 mg de sulfadoxine et 75 mg de pyriméthamine). (53,64)

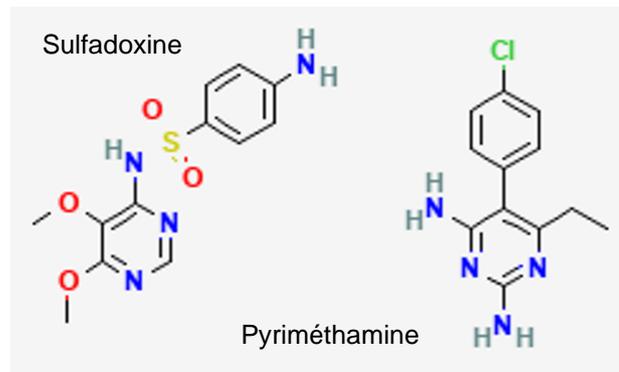


Figure 25 : Formules chimiques de la sulfadoxine et de la pyriméthamine (60)

En Afrique, l'OMS a mis en place la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides. Ces moustiquaires doivent être utilisées en complément du TPI afin de réduire au maximum le risque de contracter le paludisme au cours de la grossesse. La pyriméthamine étant un antagoniste de l'acide folique, l'OMS recommande une supplémentation en acide folique à raison de 0,4 mg par jour. (64)

III.2. Traitement du paludisme chez la femme enceinte

Une infection palustre doit être prise en charge dans les plus brefs délais afin de réduire les risques de complications et d'éviter les accès de reviviscence à partir des hypnozoïtes en dormance dans le foie (pour *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*). Ainsi, toute fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre, doit être considérée comme un paludisme jusqu'à preuve du contraire même si le patient a suivi correctement la chimioprophylaxie antipaludique et a eu recours aux différentes méthodes de protection individuelle. (59)

Il est observé que les parasites du genre *Plasmodium* deviennent de plus en plus résistants aux différentes molécules utilisées dans le traitement des infections palustres. (39)

Chez la femme enceinte, une infection palustre peut rapidement évoluer vers un accès palustre grave, ainsi, la prise en charge d'une telle infection doit se faire le plus rapidement possible. Généralement, chez la femme enceinte l'hospitalisation est systématique même en cas d'accès palustre simple et quelle que soit l'espèce de *Plasmodium* à la cause de l'infection en raison des risques pour la mère et pour le fœtus et du risque d'accouchement prématuré. Au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse, l'hospitalisation se fait dans un service de maladie infectieuse. A compter du troisième trimestre une hospitalisation dans un service d'obstétrique est recommandée. (39)

Certaines molécules utilisées pour la chimioprophylaxie antipaludique peuvent également être employées dans le traitement des infections palustres (comme l'association atovaquone – proguanil). En raison de la possible résistance de *Plasmodium spp.* à l'antipaludique utilisé en prévention, il est préférable d'éviter lors du traitement de l'infection palustre l'utilisation de cette même molécule. (39)

Lors de l'instauration d'un traitement antipaludique il est indispensable de surveiller l'efficacité du traitement. Pour cela, un frottis sanguin avec une estimation de la parasitémie doit être effectué à J3 (la parasitémie doit être nulle ou inférieure à 25 % de la parasitémie initiale). La surveillance doit être renouvelée à J7, la parasitémie doit être nulle, puis à J28, la parasitémie est censée rester nulle. (3,39)

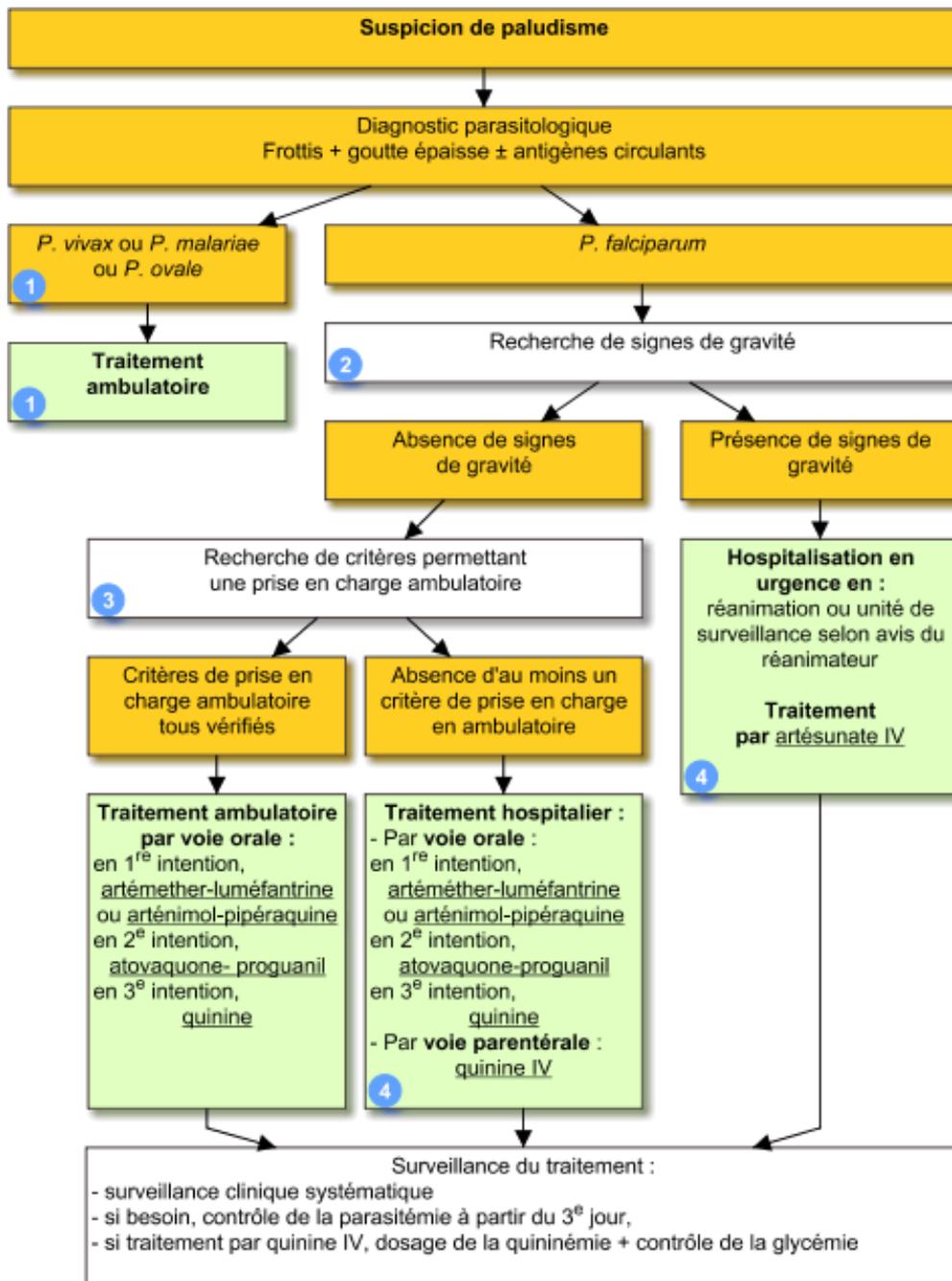


Figure 26 : Recommandations pour le traitement du paludisme (65)

III.2.1. Traitement de l'accès palustre simple

Le traitement d'un accès palustre simple à *P. falciparum* chez la femme enceinte est différent en fonction du stade de la grossesse. Si l'infection a lieu au cours du premier trimestre de la grossesse alors la quinine ou l'association atovaquone – proguanil sera utilisée. A compter du second trimestre de la grossesse, l'association artémether – luméfantrine est recommandée mais l'association arténimol – pipéraquline ou la méfloquine peuvent également être utilisées. (39,65)

S'il s'agit d'un accès palustre simple à une autre espèce de *Plasmodium* au cours du premier trimestre de la grossesse alors l'association atovaquone – proguanil est

recommandée. A compter du second trimestre de la grossesse, le traitement de l'accès palustre se fait avec l'association artéméter - luméfanthrine. S'il y a des vomissements, alors il est nécessaire d'avoir recours à la quinine administrée en intraveineuse (IV). (39)

III.2.1.1. Quinine – QUINIMAX®

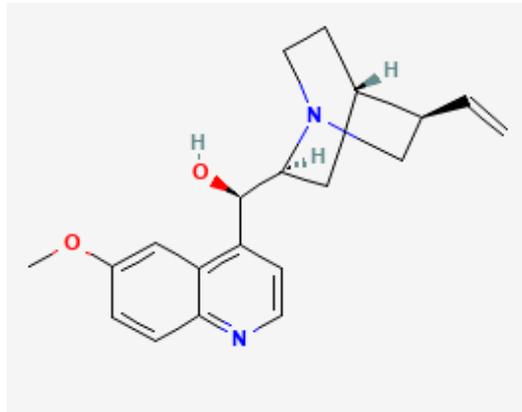


Figure 27 : Formule chimique de la quinine (60)

QUINIMAX® est un antipaludique actif uniquement sur les schizontes sanguins des différentes espèces de *Plasmodium*. Cette spécialité dosée à 500 mg de principes actifs comporte : 480 mg de quinine ; 13,20 mg de quinidine ; 3,40 mg de cinchonine et 3,40 mg de cinchonidine. La quinine est un alcaloïde naturel aux propriétés antipaludiques extraite d'un arbre de la famille des Rubiacées : le quinquina, *Cinchona officinalis*.

C'est un antipaludique d'action rapide puisque les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans les 2 à 3 heures suivant la première prise.

Cette molécule est utilisée dans le traitement de l'accès palustre simple chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de la grossesse. La posologie est de 8 mg/kg de quinine par prise, trois fois par jour, pendant 5 à 7 jours (soit 24 mg/kg par jour).

Le traitement du paludisme chez la femme enceinte par de la quinine expose à un risque accru d'hypoglycémie. En effet, la quinine augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas, le paludisme expose à un risque d'hypoglycémie et la femme enceinte présente également un risque plus élevé de faire des hypoglycémies. Par conséquent, au cours du traitement, une surveillance de la glycémie est recommandée. En cas d'hypoglycémie, une perfusion d'une solution glucosée peut être envisagée.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'antécédents de fièvre bilieuse hémoglobininurique ou en cas de trouble de la conduction intra-ventriculaire sauf en cas d'accès palustre grave. La quinine ne doit pas être utilisée en association avec des traitements allongeant l'intervalle QT (amiodarone, hydroxyzine, dompéridone, citalopram, escitalopram, ...) en raison du risque majoré de troubles du rythme ventriculaire tels que des torsades de pointes. De plus, un traitement par quinine peut induire un cinchonisme imposant l'arrêt du traitement. Celui-ci se manifeste par des acouphènes, des vertiges, des céphalées, des nausées, des troubles de la vision et une baisse de l'audition. (62,63)

III.2.1.2. Association d'atovaquone et de proguanil – MALARONE®

MALARONE® est un antipaludique actif sur les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium spp.* et sur les schizontes hépatocytaires de *P. falciparum*. Cette association est utilisée pour le traitement des accès palustres simples à *P. falciparum* et peut être utilisée chez la femme enceinte. Cette spécialité comporte 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil.

La posologie chez l'adulte est de 4 comprimés par jour en une seule prise au cours du repas ou avec une boisson lactée, pendant 3 jours, à heure fixe (soit 1 000 mg d'atovaquone et 400 mg de proguanil par jour).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées et des troubles gastrointestinaux. Ce médicament ne peut pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère. (62)

III.2.1.3. Méfloquine – LARIAM®

La méfloquine peut être utilisée chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de la grossesse seulement. Cette molécule est réservée au traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium spp.* en cas de contre-indication à la quinine ou pour le traitement d'un accès palustre simple à *P. falciparum* résistant à la quinine. LARIAM® est un antipaludique contenant 250 mg de méfloquine qui a une activité schizonticide au niveau sanguin.

La posologie est de 25 mg/kg à répartir en 2 à 3 prises. Les comprimés doivent être pris de préférence au cours du repas.

La méfloquine est contre-indiquée chez les patients présentant ou ayant des antécédents de troubles neuropsychiatriques en raison des effets indésirables neuropsychiatriques que cette molécule peut induire. Ce médicament est également contre-indiqué en cas d'antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou en cas d'insuffisance hépatique sévère. La méfloquine ne doit pas être utilisée chez un patient qui suit un traitement contenant de l'acide valproïque (DEPAKOTE®, DEPAKINE®, DEPAMIDE®). (62)

III.2.1.4. Médicaments à base d'artémisinine

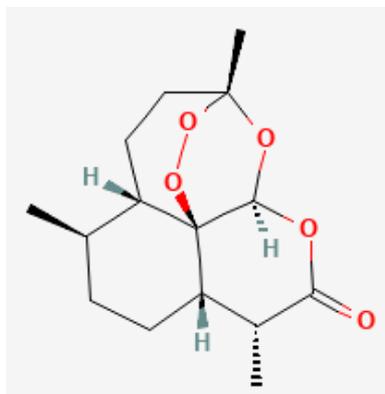


Figure 28 : Formule chimique de l'artémisinine (60)

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique extraite à partir des fleurs séchées d'une plante : l'armoise annuelle, *Artemisia annua*. A partir de l'artémisinine, sont formulées plusieurs molécules utilisées dans des combinaisons thérapeutiques pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* et *P. vivax*. Les dérivés de l'artémisinine sont très efficaces dans le traitement de l'infection palustre pour faire régresser la quantité de *Plasmodium* sanguin dans les 3 jours suivants l'instauration du traitement.

III.2.1.4.1. L'armoise annuelle, *Artemisia annua*

Il s'agit d'une plante cultivée sur tous les continents mais la Chine reste le premier pays producteur d'*Artemisia annua*. Pendant près de 2 000 ans cette plante était utilisée en Chine pour ses propriétés antipaludiques. En Chine, en 1971, l'artémisinine a été extraite de la plante pour la première fois et des propriétés antipaludiques lui ont été attribuées après de nombreuses recherches par des scientifiques chinois. D'autres propriétés lui sont attribuées comme des propriétés antipaludiques, antitumorales, analgésiques, antipyrétiques, antibactériennes, antiinflammatoires, immunomodulatrices, ... (66)

L'armoise annuelle (*Artemisia annua*), aussi appelée absinthe annuelle ou absinthe chinoise est une plante de la famille des Astéracées. C'est une petite plante, herbacée annuelle, aromatique et très ramifiée mesurant 30 cm à 1 mètre naturellement. Lorsque cette plante est cultivée, elle peut atteindre 2 mètres. La tige est brune, dressée et nervurée. Les feuilles sont vertes et alternes. Les feuilles inférieures sont pétiolées et tripennatiséquées mesurant 3 à 5 cm de long et 2 à 4 cm de large. Les feuilles médianes et supérieures sont quant à elles bipennatiséquées, sessiles et plus petites. Les fleurs jaunes sont de nombreux petits capitules globuleux légèrement pédonculés et pourvues de petites bractées formant une longue panicule de forme pyramidale. Le fruit est un akène ovale et aplati. (66)



Figure 29 : Illustration d'*Artemisia annua* (Armoise annuelle) (67)

III.2.1.4.2. Les molécules dérivées de l'artémisinine

Les molécules dérivées de l'artémisinine sont : l'artésunate, l'artéméther et la dihydroartémisinine (aussi appelée arténimol). Ces différentes molécules sont 5 fois plus puissantes que l'artémisinine. Cependant celles-ci ont une demi-vie d'élimination courte et sont par conséquent associées une autre molécule ayant une demi-vie d'élimination plus longue permettant l'élimination des parasites de l'organisme en exerçant une activité schizonticide sanguine. Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine existantes sont :

- L'artésunate associé à l'amodiaquine,
- L'artésunate associé à la méfloquine,
- L'artésunate associé à la pyronaridine,
- L'artésunate associé à la sulfadoxine et à la pyriméthamine,
- L'artéméther associé à la luméfanthrine,
- L'arténimol associé à la pipéraquline.

Chez la femme enceinte, seules 2 combinaisons thérapeutiques peuvent être utilisées pour le traitement de l'accès palustre simple : arthéméther – luméfanthrine (RIAMET®) et arténimol – pipéraquline (EURARTESIM®). Pour le traitement de l'accès palustre grave, l'artésunate seul en IV est utilisé.

En 2001, suite à l'émergence de *P. falciparum* résistants aux différentes thérapies disponibles, l'OMS a recommandé l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans le traitement du paludisme.

Progressivement, il a été observé l'apparition de résistance partielle de *P. falciparum* à l'artémisinine et ses dérivés entraînant un retard d'élimination des parasites, plus de 3 jours sont nécessaires pour faire régresser l'infection. Comme une seconde molécule antipaludique est associée à l'artémisinine, il n'y a pour le moment pas de résistance totale à ces combinaisons thérapeutiques et celles-ci restent efficaces dans le traitement du paludisme. (41,66,68)

III.2.1.4.2.1. Association d'artéméther et de luméfanthrine – RIAMET®

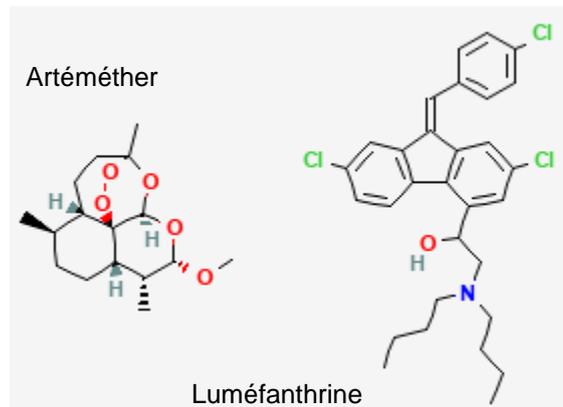


Figure 30 : Formules chimiques de l'artéméther et de la luméfanthrine (60)

RIAMET® est un antipaludique actif sur les schizontes sanguins contenant 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfanthrine. L'artéméther a une action rapide puisque les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 2 heures après la première prise. Sa demi-vie d'élimination est courte (environ 2 heures) mais celle de la pipéraquline est plus longue (2 à 6 jours).

Il s'agit du traitement de première intention dans le cadre d'un accès palustre simple à *P. falciparum*. Cependant, étant contre indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse, ce médicament ne peut qu'être utilisé à compter du 2^{ème} trimestre.

La posologie est de 4 comprimés par prise, 6 prises sont nécessaires. La première prise se fait dès les résultats du diagnostic parasitologique et les suivantes : 8 heures, 24 heures, 36 heures, 48 heures et 60 heures après la première prise. L'administration se fait au cours du repas ou avec une boisson lactée. Si des vomissements surviennent dans l'heure qui suit la prise, une dose entière devra être prise de nouveau.

Les principaux effets indésirables sont : une perte d'appétit, des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des palpitations, des troubles gastro-intestinaux (vomissements, douleurs abdominales, nausées, diarrhées), des arthralgies, des myalgies, une asthénie et de la fatigue.

Ce médicament est contre-indiqué dans le traitement du paludisme sévère, en cas d'antécédents, de facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QT ou en cas de traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT. Les patients présentant une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou des antécédents de troubles du rythme cardiaque ne peuvent pas recevoir ce traitement. (62,63)

III.2.1.4.2.2. Association d'arténimol et de pipéraquline – EURARTESIM®

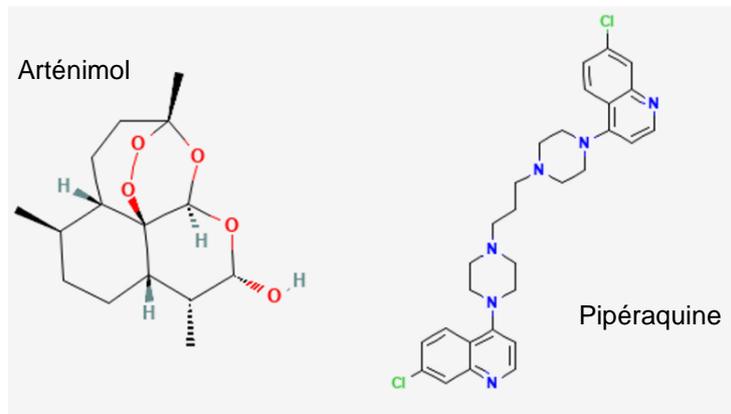


Figure 31 : Formules chimiques de l'arténimol et de la pipéraquline (60)

EURARTESIM® est un antipaludique actif sur les schizontes sanguins qui se compose de 320 mg de pipéraquline et 40 mg d'arténimol. Cette spécialité est indiquée dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* uniquement. Ce médicament est contre-indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse mais peut être utilisé à partir du second trimestre. Cet antipaludique ne fait pas partie des recommandations pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* chez la femme enceinte mais peut l'être si le RIAMET® n'est pas disponible ou non adapté au traitement de l'infection.

L'action de l'arténimol est rapide puisque les concentrations maximales sont atteintes dans les 1 à 2 heures suivants la première prise. La demi-vie d'élimination de l'arténimol est courte (une heure) mais celle de la pipéraquline est plus longue (22 jours).

La posologie est de 3 comprimés (de 36 à 75 kg) à 4 comprimés (plus de 75 kg) en une prise par jour pendant 3 jours. Les prises doivent se faire à heure régulière en dehors des repas, au moins 3 heures avant ou 3 heures après. Si des vomissements surviennent dans les 30 minutes après la prise, une dose complète devra être prise de nouveau, si cela se produit dans les 30 minutes à 1 heure après la prise, seule une demi-dose sera réadministrée.

C'est un médicament relativement bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles cardiaques, une asthénie et des céphalées.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas : de paludisme sévère, de facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QT, d'antécédents de troubles du rythme cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie. Cet antipaludique ne doit pas être associé à des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT. (62)

III.2.1.5. Chloroquine – NIVAQUINE®

Avant son arrêt de commercialisation en septembre 2022, la chloroquine (NIVAQUINE®) était utilisée dans le traitement de l'accès palustre simple. Du fait de l'émergence de chimiorésistance de *P. falciparum* à la chloroquine, cette molécule était utilisée uniquement dans le traitement des accès palustres à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*. (59)

Cet antipaludique est une amino-4-quinoléine actif uniquement sur les schizontes sanguins des *Plasmodium*. Celui-ci contient 100 mg de chloroquine.

La posologie est : 6 comprimés le premier jour (soit 600 mg) en une prise puis 3 comprimés (soit 300 mg) 6 heures après puis le lendemain et le surlendemain, 3 comprimés (300 mg) en une prise à heure fixe. La prise des comprimés doit se faire après les repas pour minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et de préférence après le repas du matin ou du midi pour éviter les insomnies qui peuvent être engendrées par un tel traitement s'il est administré le soir. (62)

III.2.2. Traitement de l'accès palustre grave

Selon l'OMS, le paludisme grave se définit comme une infection à *P. falciparum* (ou à une autre espèce plasmodiale) et l'apparition d'au moins un signe de gravité. (cf. 1.5.2 : tableau 2 chez l'adulte et 3 chez l'enfant) (8)

L'accès palustre grave doit être pris en charge le plus rapidement possible. Le diagnostic doit être établi dans la plus grande urgence et le traitement doit être instauré dans les deux heures compte tenu des risques d'une infection palustre grave.

Quel que soit l'âge et le profil du patient, le traitement de première intention repose sur l'administration d'artésunate en IV. Cette molécule peut par conséquent être administrée chez la femme enceinte tout au long de la grossesse. Pour le traitement, trois doses minimum d'artésunate en IV doivent être administrées. A défaut de disponibilité de l'artésunate, alors la quinine en IV sera utilisée.

Après ces 3 doses, en fonction de l'amélioration de l'état du patient, il y aura un relai de l'artésunate IV par l'association artéméther – luméfantrine par voie orale au cours du second trimestre de la grossesse ou par la quinine ou l'association atovaquone-proguanil au cours du premier trimestre. (39,69)

III.2.2.1. Artésunate – MALACEF®

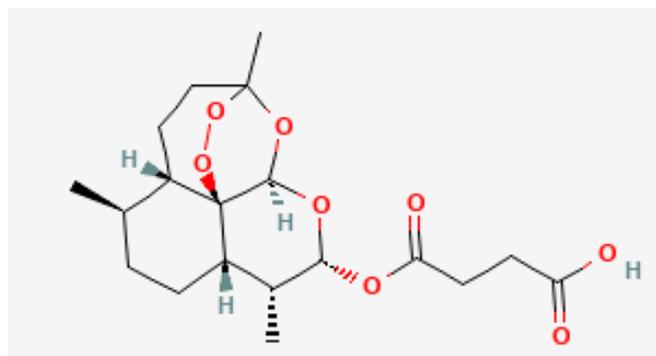


Figure 32 : Formule chimique de l'artésunate (60)

MALACEF® est une spécialité qui ne dispose pas d'AMM en Europe et qui est pour le moment en Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn). Ce médicament est par conséquent réservé à l'usage hospitalier.

MALACEF® contient 60 mg d'artésunate en solution injectable, son administration se fait par voie IV dans le traitement du paludisme grave à *P. falciparum*. La demande d'ATUn peut être faite dès qu'un signe de gravité se manifeste (cf. 1.5.2 tableau 2 chez l'adulte et 3 chez l'enfant).

Chez l'adulte, la posologie est de 2,4 mg/kg immédiatement, puis 12 heures et 24 heures après la première injection (soit 3 injections le premier jour) et ensuite 2,4 mg/kg par jour. Généralement, 5 injections sont suffisantes (soit 3 jours de traitement). Ainsi les ATUn se font pour 3 jours dans un premier temps. Si plus de 3 jours de traitement sont requis alors il est nécessaire de faire une demande de renouvellement de l'ATUn. Au maximum, le traitement ne peut excéder 7 jours, soit 9 injections au total.

En cas d'indisponibilité du MALACEF® dans l'immédiat alors le traitement de l'accès pernicieux sera initié par de la quinine en IV. Si le traitement par quinine IV a été initié depuis moins de 24 heures et que MALACEF® est disponible dans ce délai, alors le relai de la quinine IV par l'artésunate IV sera effectué.

Le traitement par MALACEF® est poursuivi le temps que les signes de gravité sont présents et que le patient ne peut pas prendre de traitement par voie orale. Dès que les signes de gravité régressent et que la voie orale est possible (en l'absence de vomissements) un traitement du paludisme par voie orale sera instauré en relai du traitement par l'artésunate IV. (70)

L'artésunate est responsable d'effets indésirables hématologiques (anémie, neutropénie, réticulocytopenie, ...), ainsi, un suivi hématologique est nécessaire pendant le traitement à jusqu'à un mois après l'arrêt. Un examen sanguin est pratiqué à J3, puis à J7, J14, J21 et J28. (39,70)

III.2.2.2. Quinine – QUINIMAX®

Lorsque le patient ne peut pas prendre un traitement antipaludique par voie orale (en cas de vomissements ou en cas de paludisme grave) et quand l'artésunate en IV n'est pas disponible immédiatement, que le patient présente une allergie à l'artésunate ou que l'espèce plasmodiale à la cause de l'infection palustre développe une résistance à l'artésunate, alors le traitement de l'accès palustre grave repose sur l'utilisation de la quinine en IV. (39)

Le spectre d'activité, la composition et le dosage en principes actifs de QUINIMAX® en injectable sont les mêmes que QUINIMAX® par voie orale. Le dosage des ampoules injectables est de 500 mg/4 mL.

La posologie par voie IV est la même que par voie orale : 8 mg/kg par prise, 3 fois par jour (soit 24 mg/kg/j) correspondant à une injection IV d'une ampoule de 500 mg/4 mL toutes les 8 heures chez un individu de plus de 60 kg (soit trois ampoules par jour), pendant 5 à 7 jours. (62)

III.2.3. Traitement présomptif d'urgence ou traitement de réserve

Dans certains cas, il est possible d'avoir recours à un traitement présomptif d'urgence. Son utilisation doit rester exceptionnelle et le voyageur doit se procurer ce traitement avant son départ. Le recours à ce type de traitement se fait lorsque le diagnostic parasitologique et la prise en charge de l'infection ne peuvent se faire dans un délai maximum de 12 heures après le début de la fièvre. Le traitement de réserve est indiqué lors de séjours d'une durée supérieure à une semaine dans des régions très isolées ou lorsque la chimioprophylaxie antipaludique ne peut être suivie, ce qui est le cas lors de voyages réguliers ou au-delà de 6 mois d'expatriation.

Bien que le voyageur puisse avoir recours au traitement présomptif d'urgence, dès qu'il le peut, en cas de fièvre, une consultation médicale doit être envisagée. Si la fièvre survient lors du retour de voyage en France, même si le patient dispose d'un traitement de réserve, il ne doit pas l'utiliser puisque le diagnostic et la prise en charge peuvent être effectués rapidement.

Ce traitement repose de préférence sur l'utilisation de dérivés de l'artémisinine (association d'artémimol et de pipéraquline ou association d'artéméther et de luméfanthrine). Chez la femme enceinte, les dérivés de l'artémisinine peuvent être utilisés qu'à partir du deuxième trimestre de la grossesse. En cas d'intolérance, de contre-indication à ces traitements ou au cours du premier trimestre de la grossesse, c'est l'association d'atovaquone et de proguanil qui sera utilisée. (53,65)

Tableau 4 : Molécules utilisées dans le traitement présomptif d'urgence (traitement de réserve) du paludisme (53,65)

Molécules	Posologies chez l'adulte	Chez la femme enceinte
Atovaquone 250 mg - proguanil 100 mg (MALARONE®)	4 comprimés/jour en une prise pendant 3 jours Lors du repas ou avec une boisson lactée	Tout au long de la grossesse
Artéméther 20 mg - luméfanthrine 120 mg (RIAMET®)	4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 Pendant le repas ou avec une boisson lactée	A partir du 2 ^{ème} trimestre Contre-indication pendant le 1 ^{er} trimestre
Artémimol 360 mg - pipéraquline 40 mg (EURARTESIM®)	De 36 à 75 kg : 3 comprimés par jour pendant 3 jours Plus de 75 kg : 4 comprimés par jour pendant 3 jours A distance des repas	A partir du 2 ^{ème} trimestre Contre-indication pendant le 1 ^{er} trimestre

III.3. Le vaccin antipaludique

Le paludisme est la première maladie parasitaire mondiale. Malgré les mesures prophylactiques et curatives, le taux de mortalité reste élevé. Les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans et les voyageurs sont les personnes les plus vulnérables.

Pour obtenir une immunité partielle vis-à-vis du paludisme, un contact régulier et répété avec les parasites du genre *Plasmodium* est requis. Dans les régions du monde où l'intensité de transmission est élevée, les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables puisque leur immunité n'est pas assez développée contre les formes graves d'infection palustre. Selon l'OMS, 80 % des décès imputés au paludisme en Afrique concernent les enfants de moins de 5 ans soit plus de 260 000 enfants. (71)

Depuis le début du XX^{ème} siècle, des recherches sont en cours afin d'élaborer un vaccin antipaludique. Depuis peu, un vaccin a été retenu, il s'agit du vaccin RTS,S/ASO1 ou MOSQUIRIX® qui est en cours de développement par les laboratoires GSK (GlaskoSmithKline) depuis 1980. Il s'agit du premier vaccin antipaludique qui vise *P. falciparum* dont la vaccination est recommandée par l'OMS. (72)

Le vaccin RTS,S/ASO1 cible la phase pré-érythrocytaire du cycle parasitaire de *P. falciparum*. L'objectif est d'empêcher le développement des parasites dans les hépatocytes et donc la poursuite du cycle parasitaire vers la phase érythrocytaire.

Ce vaccin a aussi une action contre le virus de l'hépatite B mais ce n'est pas son indication première. Le RTS,S est une partie de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* associée à l'antigène S de surface du virus de l'hépatite B.

Ce vaccin consiste en l'injection d'antigènes parasitaires (sporozoïtes) qui vont migrer vers les hépatocytes. La réaction immunitaire se met en place. Il y a une activation des lymphocytes T CD8+ qui reconnaissent les antigènes (immunité à médiation cellulaire) et des lymphocytes B qui produisent des anticorps dirigés contre ces antigènes (immunité humorale). Ainsi, le cycle parasitaire s'arrête puisque les sporozoïtes ne peuvent pas envahir les hépatocytes. Ces parasites sont ensuite éliminés grâce aux lymphocytes T CD8+. Ainsi, lors d'une exposition à *P. falciparum* ou au virus de l'hépatite B, l'organisme produit des anticorps plus rapidement permettant d'empêcher le développement du parasite ou du virus. (72,73)

Il s'agit du tout premier vaccin recommandé contre *P. falciparum* pour les enfants dans les zones où la transmission est d'intensité modérée à élevée. Ce vaccin est utilisé chez les enfants de 5 à 17 mois dans le cadre d'une étude pilote lancée en 2019 dans 3 pays d'Afrique subsaharienne (Ghana, Malawi et Kenya). Au cours de ce programme de vaccination, depuis 2019, plus de 4,5 millions de doses ont été administrées aux enfants et 1,7 millions d'enfants ont pu recevoir au moins une dose de ce vaccin. Les résultats montrent que le nombre de formes graves et le taux de mortalité du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans ont reculé.

En raison de ces résultats probants, l'OMS recommande depuis octobre 2021 l'utilisation de ce vaccin dans toutes les régions d'Afrique subsaharienne dans lesquelles la

transmission du paludisme est d'intensité moyenne à forte. Pour la période de 2023 à 2025, ce sont 18 millions de doses de ce vaccin qui seront distribuées dans 12 pays d'Afrique. Ce sont les enfants âgés de 6 semaines à 17 mois qui constituent la population cible. Ce vaccin se présente sous la forme d'une suspension injectable de 25 µg de RTS,S. C'est une injection intramusculaire de 0,5 mL. Le schéma vaccinal complet comporte 4 doses : les 3 premières doses se font chacune à un mois d'intervalle, la 4^{ème} dose se fait 18 mois après la 3^{ème} dose.

Pour le moment, la vaccination antipaludique est uniquement recommandée pour les enfants qui habitent dans ces régions de fortes transmissions. A l'heure actuelle, aucune recommandation pour la vaccination antipaludique n'a été émise pour les voyageurs. Seules les mesures de protection individuelle et la chimioprophylaxie antipaludique sont recommandées. (71–74)

Un autre vaccin antipaludique a été élaboré par les scientifiques de l'université d'Oxford et vient de terminer les essais cliniques de phase 3. Il s'agit du vaccin R21/Matrix-M développé par le laboratoire Novavax. Les premiers résultats sont positifs, ce vaccin serait plus immunogène que le MOSQUIRIX®. La vaccination concernerait les enfants de 5 à 36 mois. En 2023, les autorités sanitaires du Ghana, du Nigéria et du Burkina-Faso ont approuvé l'utilisation de ce vaccin pour leur population. Pour le moment, l'OMS n'a émis aucune recommandation. Le schéma vaccinal consiste en l'administration de 3 doses puis d'une dose de rappel un an après la dernière dose. (75)

Plusieurs autres vaccins contre le paludisme sont en cours de développement. Des vaccins qui pourraient cibler un public plus large comme les femmes enceintes, avoir une action sur d'autres phases du cycle parasitaire ou agir sur d'autres espèces plasmodiales. (41)

Conclusion

Le paludisme est une maladie parasitaire très répandue à travers le monde qui pose un problème majeur de Santé Publique et qui peut avoir de graves retentissements chez l'Homme. Les moyens diagnostiques et thérapeutiques ont considérablement évolué afin de faire régresser le nombre de cas et le taux de mortalité du paludisme.

La femme enceinte est plus vulnérable au paludisme en raison des modifications de son système immunitaire. De plus, les *Plasmodium* ont de grandes capacités de mutations leur permettant d'échapper au système immunitaire et d'avoir une affinité particulière pour l'unité fœto-placentaire. Les conséquences d'une infection palustre au cours de la grossesse sont fonction du degré de prémunition de la femme enceinte et peuvent aller du retard de croissance in-utéro avec un faible poids de naissance du nouveau-né au décès de la mère, du fœtus ou du nouveau-né. Le fait que les femmes enceintes puissent avoir recours au TPI pour se protéger du paludisme gestationnel est un progrès majeur.

Les mesures mises en place au niveau mondial pour lutter contre le paludisme (la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action et la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent) ont permis de faire considérablement reculer le nombre de cas d'infection. Un premier vaccin a vu le jour afin de protéger les plus jeunes d'une infection palustre mais n'est pas suffisant. Un second vaccin vient de terminer des essais cliniques de phase 3 et pourrait permettre de couvrir une population plus large en complément du premier vaccin. De nombreux travaux de recherches sont en cours afin d'élaborer un vaccin efficace qui pourrait être utilisé plus largement à travers les populations notamment pour les femmes enceintes vivant en zones d'endémie palustre.

Les moustiques et les parasites développent de plus en plus de résistances aux différents moyens préventifs et curatifs disponibles. Par conséquent, la lutte antipaludique est rendue plus difficile en raison des modifications biologiques des moustiques et des protozoaires. Les recherches se poursuivent pour trouver de nouveaux insecticides efficaces pour repousser voire éliminer les moustiques et ainsi renforcer les moyens de lutte antivectorielle. De nouveaux médicaments pourraient être utilisés en chimioprophylaxie ou en traitement antipaludique. De nouvelles méthodes diagnostiques ou l'amélioration des techniques déjà existantes sont en cours d'études. L'ensemble des recherches visent à améliorer la prise en charge des patients et à éradiquer le paludisme dans le monde.

Références bibliographiques

1. Jeannel D. Santé Publique France. 2006 [cité 19 sept 2023]. Les cas de paludisme répondant aux critères de la déclaration obligatoire, de 2001 à 2003. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/ocean-indien/les-cas-de-paludisme-repondant-aux-criteres-de-la-declaration-obligatoire-de-2001-a-2003.-surveillance-nationale-des-maladies-infectieuses-2001-2003>
2. World Health Organization (WHO). Organisation Mondiale de la Santé. 2022 [cité 4 juill 2022]. Paludisme. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
3. Marijon A, Buffaz C, Hodille E, Jourdy Y, Louvrier C. Parasitologie et mycologie médicale pratique. 2e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck supérieur; 2020. 271 p.
4. World Health Organization (WHO). Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde : principaux messages [Internet]. 2021 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-2021.08>
5. World Health Organization (WHO). World Health Organization (WHO). [cité 12 sept 2023]. World malaria report 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
6. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 4 août 2022]. Paludisme. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
7. Santé Publique France [Internet]. [cité 29 août 2022]. Paludisme. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/paludisme>
8. CNR du paludisme [Internet]. [cité 29 août 2022]. Centre National de Référence du Paludisme. Disponible sur: <https://cnr-paludisme.fr/>
9. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). 2016 [cité 31 janv 2022]. Paludisme. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html>
10. Carnavale P, Robert V. Les anophèles : biologie, transmission du plasmodium et lutte antivectorielle. Marseille: IRD éditions; 2009. 391 p. (Didactiques).
11. Cassar M. Piqûres d'arthropodes et manifestations dermatologiques à l'officine [Thèse d'exercice : pharmacie]. [Université d'Aix-Marseille]: Faculté de pharmacie; 2019.
12. Duvallet G, Fontenille D, Robert V. Entomologie médicale et vétérinaire. Marseille Versailles: IRD éditions Éditions Quae; 2017. 688 p.
13. Larousse É. Larousse. [cité 23 juin 2022]. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/>
14. Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 mars 2007;37(3):153-61.

15. Association française des enseignants et praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicale, éditeur. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. 507 p. (Les référentiels des collèges).
16. Guerra CA, Snow RW, Hay SI. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol.* août 2006;22(8):353-8.
17. Wéry M. Protozoologie médicale. Bruxelles: De Boeck & Larcier; 1995. 273 p.
18. Suh KN, Kain KC, Keystone JS. Malaria. *CMAJ.* 25 mai 2004;170(11):1693-702.
19. Adams JH, Mueller I. The Biology of *Plasmodium vivax*. *Cold Spring Harb Perspect Med.* sept 2017;7(9):a025585.
20. Picot S. *Plasmodium vivax* est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 août 2006;36(8):406-13.
21. Trudel L, Couillard M. Identification morphologique des parasites de la malaria : cahier de stage [Internet]. Montréal, Québec: Laboratoire de santé publique du Québec; 2005 [cité 3 mai 2022]. 30 p. Disponible sur: <http://www.deslibris.ca/ID/201312>
22. Loupa CV, Tzanetou K, Kotsantis I, Panopoulos S, Lelekis M. Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in a Greek schoolgirl of the Attica region. *Malar J.* 21 févr 2012;11:52.
23. Okafor CN, Finnigan NA. *Plasmodium Ovale* Malaria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519021/>
24. Shin HI, Ku B, Kim YJ, Kim TY, Cho SH, Lee SE. Diagnosis and Molecular Analysis on Imported *Plasmodium ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri* Malaria Cases from West and South Africa during 2013-2016. *Korean J Parasitol.* févr 2020;58(1):61-5.
25. Rahman W, Chotivanich K, Silamut K, Tanomsing N, Hossain A, Faiz MA, et al. *Plasmodium malariae* in Bangladesh. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 janv 2010;104(1):78-80.
26. Bourée P, Resende P. Un nouveau plasmodium humain: *Plasmodium knowlesi*. *Option/Bio.* 1 mai 2012;23(472-473):22-3.
27. Cox-Singh J, Singh B. *Knowlesi* malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends Parasitol.* sept 2008;24(9):406-10.
28. Servonnet A, Rapp C, Delacour H, Bigaillon C, Pilo JE, Mérens A. *Plasmodium knowlesi* : une espèce émergente chez l'homme ? *Médecine et Santé Tropicales.* 1 oct 2012;22(4):417-21.
29. Berry A, Iriart X, Wilhelm N, Valentin A, Cassaing S, Witkowski B, et al. Imported *Plasmodium knowlesi* Malaria in a French Tourist Returning from Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 5 avr 2011;84(4):535-8.
30. Argy N, Houzé S. Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2018;57(574):18-20.
31. Peters W, Pasvol G, Paris L. *Médecine tropicale et parasitologie.* Paris: Flammarion médecine-sciences; 2004. 334 p.
32. Danthu C. Le paludisme, une symptomatologie aspécifique. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2018;57(574):21-4.

33. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RCP 2007. 2017;71.
34. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2021 [cité 7 juill 2022]. 225 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344167>
35. Mougeot G. Conduite des examens en parasitologie. Paris Milan Barcelone: Masson; 1995. (ABC).
36. Durieux MF. Diagnostic biologique du paludisme. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2018;57(574):25-9.
37. World Health Organization (WHO). Organisation Mondiale de la Santé. 2022 [cité 4 juill 2022]. Diagnostic. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnosis>
38. De Pina JJ, Garnotel E, Hance P, Vedy S, Rogier C, Morillon M. Diagnostic du paludisme d'importation en France. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 nov 2007;37(11):710-5.
39. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B, et al. Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 mars 2020;50(2):161-93.
40. Bourée P. Aide-mémoire de parasitologie et de pathologie tropicale. 4e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008. 447 p. (Aide-mémoire).
41. World Health Organization (WHO). Organisation Mondiale de la Santé. [cité 22 août 2023]. Principaux messages : rapport 2022 sur le paludisme dans le monde. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-2022.07>
42. Artal-Mittelmark R, MD, Saint Louis University School of Medicine. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021 [cité 5 juin 2023]. Physiologie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/prise-en-charge-de-la-femme-enceinte-et-suivi-de-la-grossesse/physiologie-de-la-grossesse>
43. UVMaF. Modifications physiologiques de la grossesse [Internet]. [cité 8 juin 2023]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/index.html>
44. Oumarou ZM, Lamine MM, Issaka T, Moumouni K, Alkassoum I, Maman D, et al. Infection palustre de la femme enceinte à Niamey au Niger. Pan Afr Med J. 22 déc 2020;37:365.
45. Bourée P, Bisaro F, Couzigou C. Paludisme et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. 1 mai 2008;2008(402):63-70.
46. Gerome P. mesvaccins.net. 2020 [cité 25 mai 2023]. Paludisme : situation mondiale 2020 (Organisation mondiale de la santé). Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/16794-paludisme-situation-mondiale-2020-organisation-mondiale-de-la-sante>
47. Bourée P, Ensaf A. Grossesse et maladies tropicales. Cachan: Lavoisier-Médecine sciences; 2015. 250 p. (Les précis).

48. Cot M, Deloron P. Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives. *Medecine Tropicale*. 2003;63(4-5):369-80.
49. De Moreuil C, Fauchais AL, Merviel P, Tremouilhac C, Le Moigne E, Pasquier E, et al. Prévention de la pré-éclampsie en 2018 en population générale et chez la femme lupique : à l'aube d'une médecine personnalisée ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2018;39(12):935-41.
50. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 févr 2007;7(2):105-17.
51. Nagalo K, Dao F, Minodier P, Sawadogo O, Sanon H, Tall FH, et al. Congenital *Plasmodium falciparum* malaria: epidemiological, clinical, biological, therapeutic and prognostic aspects in Ouagadougou, Burkina Faso. *Pan Afr Med J*. 13 mai 2014;18:47.
52. Balaka B, Agbere AD, Bonkougou P, Kessie K, Assimadi K, Agbo K. Paludisme congénital-maladie à *Plasmodium falciparum* chez le nouveau-né à risque infectieux. *Archives de Pédiatrie*. 1 mars 2000;7(3):243-8.
53. SPF. Santé Publique France. 2022 [cité 10 oct 2022]. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2 juin 2022, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionn>
54. VIDAL [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Recommandations Paludisme : prophylaxie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-prophylaxie-1470.html#prise-en-charge>
55. CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). 2020 [cité 14 oct 2022]. Répulsifs - Grossesse et Allaitement. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=444
56. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 14 oct 2022]. Recommandations générales. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/recommandations-generales>
57. Duvallet G, Gentile L de. Protection personnelle antivectorielle. Paris: IRD éd; 2012. 352 p. (Didactiques).
58. Leke RGF, Mbacham WF, Tallah ETN. Guide pratique de lutte contre le paludisme. Paris: l'Harmattan; 2010. 118 p. (Études africaines).
59. eVidal [Internet]. [cité 13 oct 2022]. Accueil - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/>
60. PubChem. National Library of Medicine. [cité 11 déc 2022]. PubChem. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
61. CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). 2022 [cité 10 nov 2022]. Chimio prophylaxie antipaludique et grossesse. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=443
62. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

63. Dalibon P. Médicaments du paludisme. Actualités Pharmaceutiques. 1 avr 2016;55(555):40-5.
64. Organisation mondiale de la santé (OMS). Document d'orientation en matière de politiques de l'OMS : Traitement préventif intermittent pour le paludisme lors de la grossesse la sulfadoxine-pyriméthamine – TPIp-SP. 2014.
65. VIDAL [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Recommandations Paludisme : traitement. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/paludisme-traitement-1845.html>
66. World Health Organization. WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for Artemisia annua L [Internet]. World Health Organization; 2006 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43509>
67. Webmaster DR. Annual Wormwood - Montana Field Guide [Internet]. Natural Heritage Program and Montana Fish, Wildlife & Parks; [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: <https://fieldguide.mt.gov/speciesDetail.aspx?elcode=PDAST0S050>
68. World Health Organization (WHO). Organisation Mondiale de la Santé. [cité 28 août 2023]. Paludisme : résistance partielle à l'artémisinine. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/artemisinin-resistance>
69. Fougere É, Faucher JF. Traitement et prophylaxie du paludisme en pratique. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2018;57(574):36-9.
70. ANSM [Internet]. 2018 [cité 2 janv 2023]. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/malacef>
71. World Health Organization (WHO). Organisation Mondiale de la Santé. [cité 13 avr 2023]. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
72. Jaffal K. Actualité dans le paludisme : Vaccin antipaludéen RTS-S : historique et actualité. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. 1 nov 2022;1(3, Supplement 1):3S31-8.
73. EMA. European Medicines Agency. 2020 [cité 27 avr 2023]. Mosquirix. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>
74. Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. [cité 21 sept 2023]. 18 millions de doses du tout premier vaccin antipaludique attribuées à 12 pays africains pour 2023-2025 : Gavi, OMS et UNICEF. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/05-07-2023-18-million-doses-of-first-ever-malaria-vaccine-allocated-to-12-african-countries-for-2023-2025--gavi--who-and-unicef>
75. University of Oxford [Internet]. 2023 [cité 27 avr 2023]. R21/Matrix-M™ malaria vaccine developed by University of Oxford receives regulatory clearance for use in Ghana | University of Oxford. Disponible sur: <https://www.ox.ac.uk/news/2023-04-13-r21matrix-m-malaria-vaccine-developed-university-oxford-receives-regulatory>

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.

Le paludisme chez la femme enceinte

Le paludisme est une maladie parasitaire transmise par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles*. Il s'agit de l'endémie parasitaire la plus répandue dans le monde qui touche particulièrement l'Afrique subsaharienne. Des protozoaires du genre *Plasmodium* sont inoculés chez l'Homme et se développent successivement au niveau hépatique puis au niveau sanguin. Cette maladie peut avoir de graves conséquences cliniques en l'absence de diagnostic rapide et traitement efficace. La femme enceinte est plus vulnérable en raison de l'immunodépression causée par la grossesse. Une infection palustre pendant la grossesse peut avoir de graves retentissements pour la mère, le fœtus et le nouveau-né. Les moyens de prévention disponibles sont la chimioprophylaxie antipaludique et la lutte antivectorielle. Ceux-ci sont essentiels pour éviter de contracter l'infection palustre. Les moustiques développent de plus en plus de résistances aux insecticides utilisés en prévention et aux différentes molécules utilisées pour la prévention et le traitement de l'infection palustre.

Mots-clés : paludisme, moustique, grossesse, prophylaxie, traitement

Malaria in pregnant women

Malaria is a parasite induced disease, transmitted by the bite of a mosquito from the *Anopheles* family. It is the most spread parasite disease throughout the world and is particularly affecting sub-Saharan Africa. Human beings are inoculated by protozoa from the *Plasmodium* type that spread successively through the liver and then the blood. This disease can have serious clinical consequences if not diagnosed early on and treated efficiently. Pregnant women are even more so vulnerable due to the immunodepression characteristics of pregnancy. A malaria infection during pregnancy can have severe aftereffects for the mother, the fetus and the new born. Available means of prevention include anti malaria chemoprophylaxis and vector control. Those are essential in preventing being infected by malaria. Mosquitoes are growing more resistant against insecticides used to prevent bites and against the different molecules used for prevention and treatment of malaria infection.

Keywords : malaria, mosquito, pregnancy, prophylaxis, treatment

