

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES
Faculté de Médecine

INSTITUT DE PHARMACIE
Campus de la Plaine – Boulevard du Triomphe
1050 Bruxelles

MALARIA :
ASPECTS PATHOLOGIQUES, TRAITEMENTS
ET PREVENTION .

Pascal K. NITIEMA

en vue de l'obtention du grade de Pharmacien

Directeur : Prof. M. DEVLEESCHOUWER
Service de Microbiologie et d'Hygiène

Année académique 1992-1993

Je dédie ce travail

A mon grand frère SIMPLICE,
en reconnaissance de tout ce qu'il a
fait pour moi durant mes études.

Mes sincères remerciements

- Au professeur M. DEVLEESCHOUWER et,
- A Mme P. BOUSSARD, pour leur très précieuse et constante collaboration à l'élaboration de ce travail. Puisse-t-ils trouver en ces quelques mots l'expression de ma profonde reconnaissance pour la disponibilité qu'ils m'ont témoignés
- A mon maître de stage G. ELRASS,
- A mes amis R. BALMA; S. NEYA, J.W. NIKIEMA pour leurs soutiens et encouragements.

MALARIA : ASPECTS PATHOLOGIQUES, TRAITEMENTS ET

PREVENTION

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

1. AVANT-PROPOS

La malaria est une maladie parasitaire qui touche des millions de personnes chaque année. Le tiers de l'humanité est ainsi exposé, mais cette maladie n'a pas la place qui lui revient dans les combats contre les grandes endémies du monde. Malgré l'échec constaté par les organisations internationales dans la lutte contre la malaria et son éradication, menée entre les années 1950 et 1970.

2. HISTORIQUE

La malaria, ou paludisme, est connue depuis des temps anciens. Des médecins tant indiens que chinois, en passant par les égyptiens, ont décrit différentes sortes de fièvres que l'on attribue de nos jours au paludisme.

Les Romains envisagèrent le rôle des moustiques dans la manifestation de cette maladie.

Dans l'histoire on retiendra que des défaites militaires ont été dues en partie à l'hématozoaire : responsable de la maladie.

Nous citerons l'exemple

- des Assyriens contraints de lever le siège de Jerusalem à cause du paludisme qui décime l'armée;
- des guerriers gaulois s'emparant de Rome mais n'ayant pas pu s'emparer du Capitole;

- des campagnes de Louis XIV dans les Flandres et en Hollande.

Le paludisme a également frappé au 19e siècle, lors des campagnes coloniales entreprises par les Anglais et les Français, de même qu'au 20ème siècle pendant la campagne des Balkans en 1916, les guerres du Pacifique et de Corée, d'Indochine et du Viet-Nam.

La malaria n'a même pas épargné les travaux pacifiques de l'homme :

- la construction du château de Versailles a nécessité l'assèchement des marais infestés d'anophèles;
- la construction du canal de Panama a coûté la vie à beaucoup d'ouvriers, cependant que les cadres européens protégés par la quinine furent épargnés;
- la mise en valeur de la plaine de Mitidja en Algérie.

Les voyages d'exploration et les premières conquêtes coloniales permirent de retrouver les mêmes tableaux cliniques dans les pays tropicaux et les fièvres des marais européens certifiant qu'il s'agissait de la même maladie.

Ainsi, au début du 19ème siècle débutent les observations cliniques du paludisme, de même que les observations thérapeutiques avec l'action spécifique du quinquina.

Le quinquina est une écorce de plusieurs espèces d'arbres utilisée par les Incas au Pérou, il a servi en particulier à la guérison de la comtesse El Cinchon, épouse du vice-roi du Pérou, avant de faire son apparition en Europe.

En 1820, les pharmaciens PELLETIER et CAVENTOU de la faculté de pharmacie de Paris extraient et identifient le principe actif du quinquina : la quinine.

Alphonse LAVERAN, de l'Ecole impériale du service de santé militaire à Strasbourg, faisant des études systématiques sur des organes et du sang des paludéens, remarque, le 6 novembre 1880, des cellules rondes ou en croissant pigmentées et animées de mouvements amoeboïdes, il nomme son parasite OSCILLARIA MALARIAE, puis HEAMAMOEBA MALARIAE. Ainsi débute la période parasitologique. Cette découverte lui vaut le prix Nobel de médecine en 1907. Pour lui il n'y avait qu'une seule sorte de parasite; cependant, les italiens GOLGI, MARCHIAFAVA, GRASSI et FELLETTI arrivent à différencier 3 espèces entre 1885 et 1890 : Plasmodium falciparum, Plasmodium VIVAX, Plasmodium Malariae.

En 1922 STEPHENS décrit un autre parasite, Plasmodium ovale. En 1934 RAFFAELE décrit la schizogonie exo-erythrocytaire, en 1937-1938 il retrouve les plasmodiums humains dans la moëlle osseuse 4 jours après une inoculation de sporozoïtes.

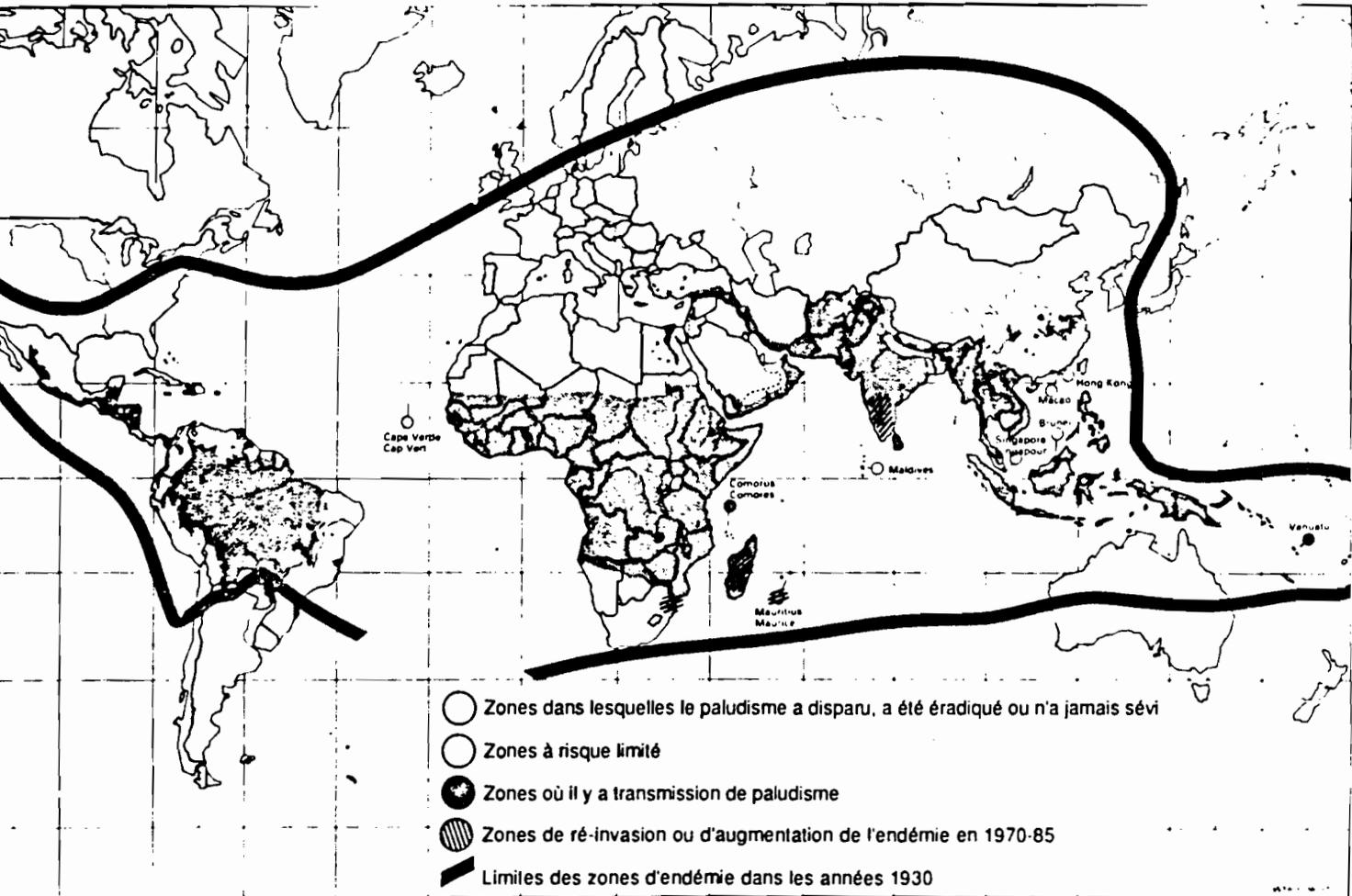
En 1897, en disséquant des moustiques, Ronald ROSS, médecin militaire anglais découvre des corps ronds dans les parois gastriques, il trouve à Calcutta en 1898 des sporozoïtes dans les glandes salivaires.

En 1899 KOCH arrive aux mêmes conclusions que ROSS et dans les années suivantes de nombreuses expériences confirment le rôle des anophèles comme vecteurs uniques des plasmodiums de l'homme.

En 1948 SHORTT et GARNMAN démontrent l'existence d'un stade intrahépatocytaire.

En 1976 le falciparum fut cultivé in vitro permettant des études plus précises dans l'espoir d'un vaccin futur.

Carte n° 1 : Carte de fluctuation du paludisme au cours du 20ème siècle



Réf. : "Paludisme", édition Ellipses, 1991, p. 81.

CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE

A. REPARTITION GEOGRAPHIQUE

41% de la population mondiale vit dans des régions où la présence du paludisme ne fait pas de doute. 32% de ces régions présentent une endémicité réduite, voire diminuée.

Cependant, la transmission s'est rétablie en ramenant une situation instable ou en voie de dégradation. Au sein de ces régions il existe des zones gravement touchées à la suite de bouleversements écologiques ou sociaux. Dans 9% des régions, aucun programme de lutte n'a jamais été mis en oeuvre jusqu'à ce jour : c'est le cas de certaines régions en Afrique tropicale (OMS, 1990).

1. AFRIQUE

L'Afrique au Nord du Sahara peut être considérée comme une zone exempte de Malaria, les cas enregistrés sont toujours en recul, sauf les cas d'importation. Des cas de malaria à *Plasmodium Vivax* sont signalés çà et là au Magreb, mais de moindre importance.

Quant à l'Afrique au Sud du Sahara, des millions de cas sont déclarés chaque année (2 à 7 millions). Les enquêtes montrent que ces chiffres peuvent être repris à la hausse. C'est en Afrique tropicale que l'endémicité atteint son niveau le plus

élevé dans le monde; le retour saisonnier et quasi cyclique de fortes pluies déclenche des épidémies ou provoque de graves exacerbations de l'endémicité. Les principales causes de la forte transmission dans ces zones sont les suivantes (OMS, 1990) :

- hygiène et conditions de vie médiocres et précaires;
- insuffisance de ressources financières;
- connaissance insuffisante de la biologie, de l'écologie et de la lutte antivectorielle;
- expansion de l'agriculture et des industries minières et forestières dans de nouvelles zones déclenchant des phénomènes migratoires;
- et enfin, des infrastructures sanitaires inefficaces et ou inexistantes.

2. AMERIQUE

De 1985 à 1988 les cas déclarés de malaria n'ont cessé de grimper, dont 51% sont enregistrés au Brésil, 21% dans les Andes, 12% en Amérique centrale, 11% au Mexique. Dans ces pays l'espèce dominante est *Plasmodium Vivax*.

En Amérique du Nord, seul le Mexique connaît des zones endémiques, on note néanmoins des régressions de paludisme dues à *Plasmodium falciparum*.

Dans les Caraïbes le problème de la malaria est très limité et ne concerne que très peu la République Dominicaine et Haïti.

En Amérique centrale, après une période de baisse des cas de malaria dans les années 84, le parasite regagne du terrain avec l'appui de certains facteurs qui favorisent la transmis-

sion : urbanisation, migration, conflits socio-politiques (Nicaragua, Honduras); par contre, au Salvador, la tendance est toujours à la baisse.

En Amérique du Sud, les situations socio-économiques sont telles que 21% des cas déclarés dans tout le continent américain se situent en Bolivie, en Colombie, en Equateur, au Pérou et au Venezuela. Dans ces pays, 76% des cas sont dus à P. Vivax. Dans certains pays comme la Guyane et le Suriname, le nombre de cas ne fait que se multiplier d'année en année.

Pour ce qui est du Brésil, la plus grande partie de son territoire se trouve dans une zone malarique, 7 millions de km², dont 5 millions dans la zone amazonienne, sur un total de 8,5 millions. 45% de sa population vit dans cette zone et représente plus de la moitié des cas déclarés de malaria dans le continent. La région amazonienne offre des possibilités économiques qui attirent un grand nombre de populations qui se retrouve ainsi exposé au vecteur. On note que 51% des cas sont dus à P. Falciparum.

3. ASIE

En Asie de l'Ouest, certains pays ne présentent presque pas de cas de malaria; c'est le cas de Bahreïn, Chypre, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Qatar. Des pays comme la Syrie, l'Arabie Saoudite, le Pakistan, l'Irak sont moyennement atteints, à l'opposé du Yémen, de l'Afghanistan et de l'Iran, qui sont des zones endémiques.

En Asie du Sud, on note une recrudescence de la maladie en Inde, au Sri Lanka.

En Asie de l'Est, la plupart des pays sont dépourvus de malaria (les Corées, Hong-Kong, Japon, une partie de la Chine, Singapour), à l'exception des pays comme la Thaïlande, l'Indonésie, les Philippines et certaines régions de la Chine considérées comme endémiques.

4. EUROPE, TURQUIE ET URSS

Des régions endémiques à *P. Vivax* se situent au Sud-Est du côté de la Turquie et très peu de foyers dans le continent. En URSS des foyers existent, surtout du côté asiatique (Azerbaïdjan, Tadjikistan). En Europe, la plupart des cas sont des malarias importées des régions endémiques.

Tableau n° 1 :

TABLE 1. NUMBER OF MALARIA CASES REPORTED, BY WHO REGION (THOUSANDS), 1981-1988 *
TABLEAU 1. NOMBRE DE CAS DE PALUDISME SIGNALÉS, PAR RÉGION OMS (MILLIERS), 1981-1988 *

WHO Region - Région OMS	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988*
Africa ^{b,c} - Afrique ^{b,c}	6 754	6 042	2 726	4 420	3 373	3 046	3 309	3 285
Americas - Amériques	638	718	831	931	911	951	1 019	1 100
South-East Asia - Asie du Sud-Est	3 566	2 964	2 731	3 004	2 521	2 689	2 823	2 645
Europe	60	66	71	60	32	45	27	8
Eastern Mediterranean - Méditerranée orientale	207	308	305	335	391	610	564	602
Western Pacific - Pacifique occidentale	3 464	2 487	1 839	1 361	1 066	786	758	704
Total (excluding Africa - à l'exclusion de l'Afrique)	7 935	6 543	5 777	5 691	4 921	5 081	5 191	5 059

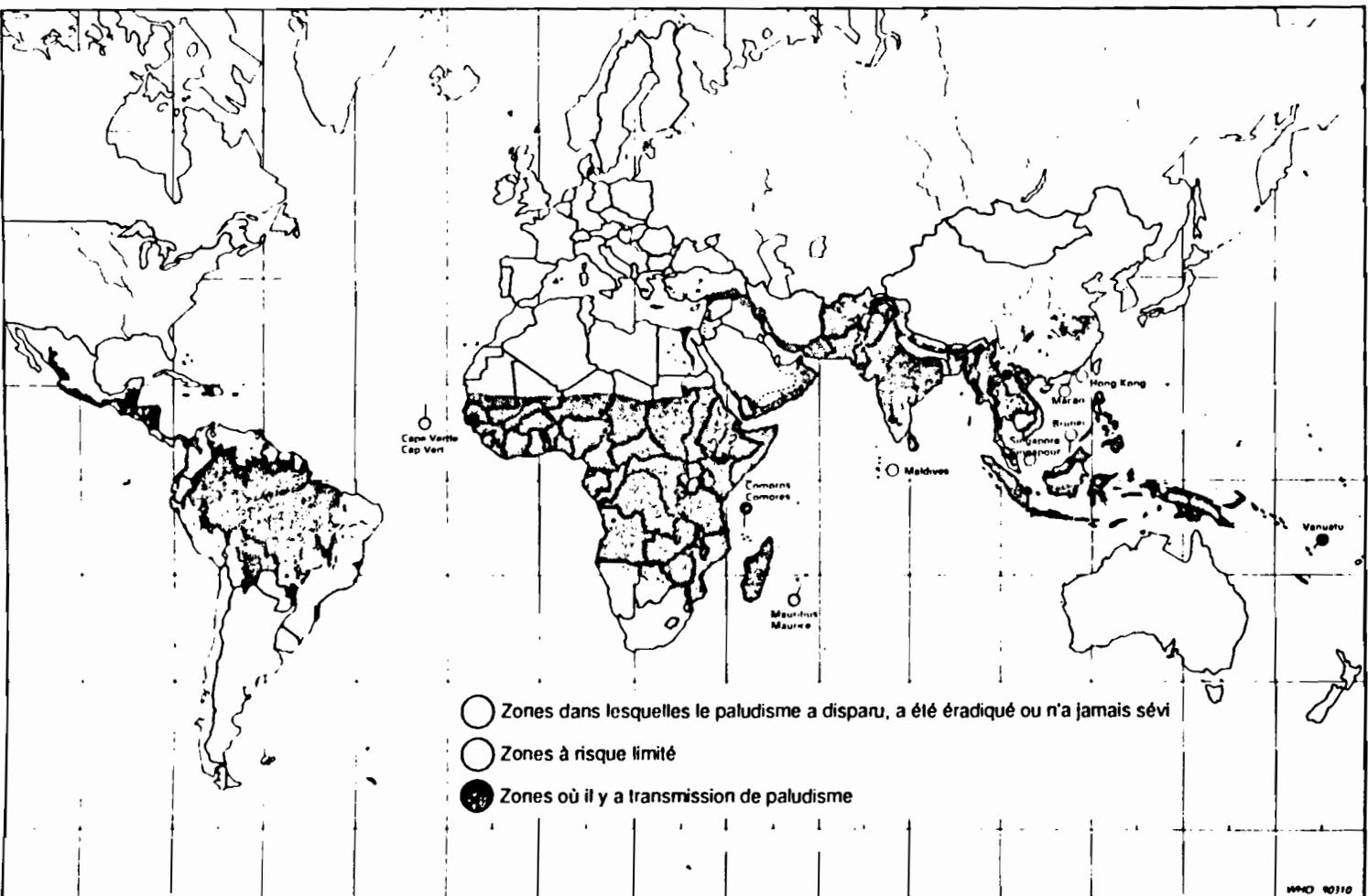
* The information provided does not cover the total population at risk in some instances - Les informations communiquées ne recouvrent pas, dans certains cas, la totalité de la population exposée.

^b Mainly clinically diagnosed cases - Essentiellement des cas diagnostiqués lors d'examen cliniques.

^c Incomplete figures - Chiffres incomplets.

Réf. : "World health statistics quarterly 1990, vol. 43, p. 68.

Carte n° 2 : Répartition épidémiologique de la malaria



Réf. : World health statistics quarterly 1990, vol. 43, p. 69.

A. AGENT CAUSAL

1. GENERALITES

L'agent causal de la malaria est un protozoaire appartenant à l'embranchement des sporozoaires et à l'ordre des Haemosporididae. Ces sporozoaires sont des parasites intracellulaires des vertébrés dont trois espèces sont spécifiquement humaines (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*), et une espèce est commune aux grands singes africains et à l'homme (*Plasmodium malariae*). Il existe néanmoins d'autres espèces qui infectent rarement l'homme : *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium simium*...

2. CYCLE DE DEVELOPPEMENT DU PLASMODIUM

Le cycle du plasmodium se déroule dans deux hôtes successifs : l'homme et l'anophèle femelle. Au cours du cycle interviennent deux phases, l'une dite sexuelle et l'autre dite assexuelle.

2.1. Cycle chez l'homme

Les sporozoïtes, éléments filiformes de quelques micromètres de long, une fois injectés dans la circulation de l'homme par l'agent vecteur, en l'occurrence le moustique, se répartissent dans tous l'organisme où ils pénètrent indifféremment dans

différents types de cellules, mais seuls les sporozoïtes qui ont pu regagner le foie après avoir traversé la barrière macrophagique des cellules endothéliales des sinus hépatiques (cellules de Kupffer) pourront poursuivre le cycle.

2.1.1. Phase hépatique

Après la pénétration dans l'hépatocyte, le sporozoïte s'arrondit, se transformant en un élément de quelques micromètres de diamètre, uninucléé : le Trophozoïte. Les trophozoïtes ainsi formés offrent deux possibilités d'évolution immédiate ou retardée.

- Evolution immédiate

Certains trophozoïtes évoluent immédiatement jusqu'à maturité en se divisant et forment ce qu'on appelle des schizontes au bout de 1 à 3 semaines.

Le schizonte est une cellule volumineuse contenant quelques milliers de noyaux. La taille des schizontes entraîne une déformation des hépatocytes de l'hôte. A la maturité les schizontes hépatiques éclatent et libèrent des cellules uniclées (les merozoïtes) qui, à leur tour, infesteront les cellules érythrocytaires.

- Evolution retardée

Les autres trophozoïtes restent sous forme uninucléée et donnent des formes dormantes nommées hypnozoïtes qui peuvent être activés à des moments donnés et donner naissance à des schizontes hépatiques classiques. Ce dernier phénomène est la cause principale des rechutes observées dans la malaria à P. Ovale et Vivax, d'autant plus que les hypnozoïtes sont insensibles aux

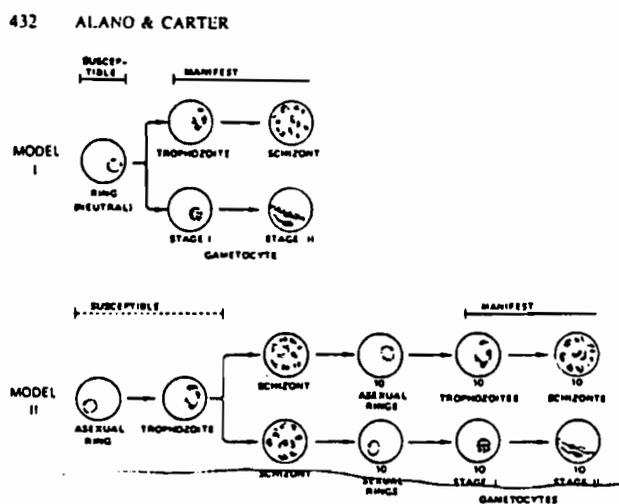
inhibiteurs métaboliques et aux antimalariques du fait de sa faible activité.

2.1.2. Phase sanguine

C'est au niveau de la phase sanguine qu'interviennent les cycles sexués et asexués.

La nature de la voie sexuelle à emprunter est déterminée par la nature des schizontes (P. ALANO and CARTER) et le pourcentage de parasitémie, les expériences prouvent que plus la parasitémie est basse, plus il y a une tendance prédominante à la multiplication asexuée; si au contraire, elle augmente, on assiste à une augmentation de la production des gamétocytes au détriment de la division asexuée.

Figure n° 1 : Modèles de Gametogenèse, selon ALANO et CARTER



2.1.2.1. Cycle asexué érythrocytaire

Les mérozoïtes hépatiques libérés par éclatement des hépatocytes se retrouvent dans la circulation sanguine. Ces derniers, par l'intermédiaire de leur manteau glycoprotéique, établissent un contact avec la surface des hématies (D. MAZIER); il s'ensuit une phase d'orientation au cours de laquelle le mérozoïde présente sa région apicale à la membrane érythrocytaire qui s'invagine et par le phénomène d'endocytose se retrouve dans le cytoplasme avec une seconde membrane empruntée à l'hématie.

A l'intérieur des hématies il se transforme en trophozoïte, qui commence une intense activité, caractérisé par la présence de nombreux ribosomes. Les produits du métabolisme sont rejetés par le moyen de saccules qui migrent vers la membrane érythrocytaire. La fusion des saccules avec la membrane entraîne la formation de protubérances pour le plasmodium falciparum. Ces protubérances sont appelées "KNOBS" et permettent une adhérence des hématies parasitées aux cellules endothéliales (D. MAZIER).

Les trophozoïtes érythrocytaires subissent une caryocinèse et donnent naissance à des schizontes qui, à la différence des schizontes hépatiques, ne contiennent pas de milliers de noyaux (mérozoïtes), mais un nombre très bas et bien déterminé en fonction de l'espèce plasmodiale :

- 16 à 32 pour *P. falciparum*; 16-20 *P. vivax*; 8 à 16 *P. ovale* et 8-12 pour *P. malariae*.

A maturité, les schizontes entraînent la lyse des hématies avec une libération des mérozoïdes qui envahissent immédiatement de nouvelles hématies. La durée de ce cycle est variable suivant l'espèce : 48 h pour *P. vivax* et *ovale*, 46-48 h pour *P. falciparum* et 72 h pour *P. malariae*.

2.1.2.2. Cycle sexué érythrocytaire

Il constitue la phase essentielle de la transmission après plusieurs cycles asexués schizogoniques, certains parasites se différencient en élément à potentiel sexué : les gametocytes mâles et femelles, uninucléés qui permettront la poursuite du cycle chez le moustique.

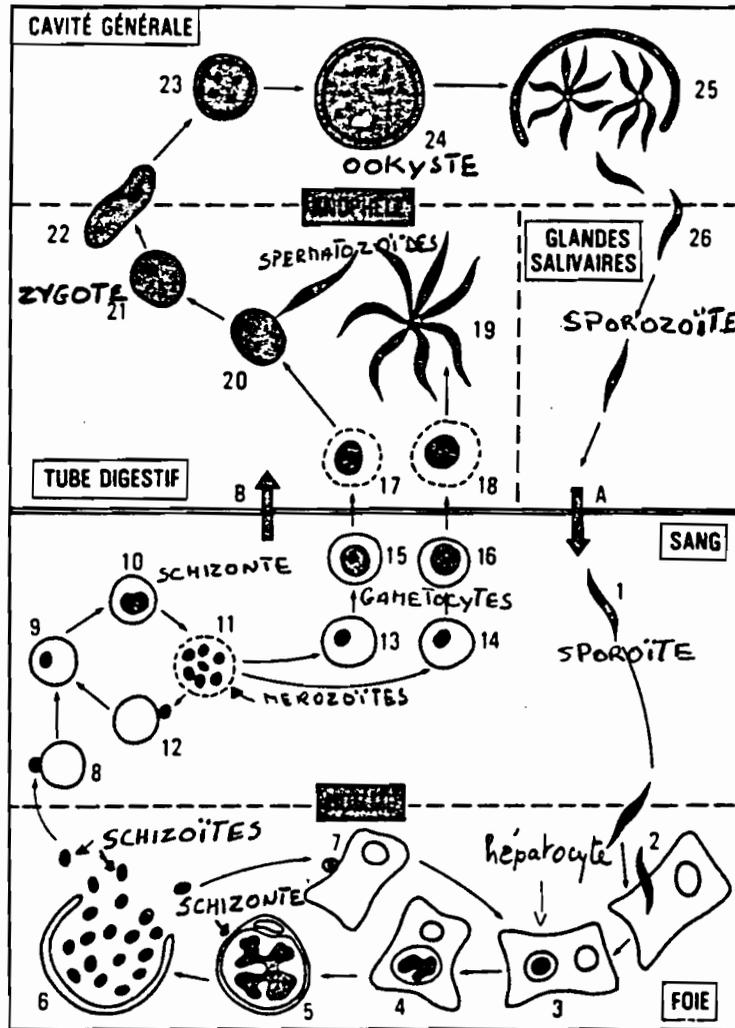
2.2. Cycle chez le moustique

Lors d'une piqûre, le moustique absorbe une certaine quantité de sang dans laquelle on retrouve tous les différents stades du parasite. Les éléments asexués, les trophozoïtes et les schizontes sont digérés par ce dernier, seuls les gametocytes sont capables de poursuivre leur développement.

Le gametocyte femelle se transforme en macrogamète, le mâle, par division, donne 8 microgamètes flagellés d'environ 20 μm . Les deux gamètes par fécondation donnent un oeuf mobile (ookinète) qui traverse la paroi stomacale du moustique pour se mettre à la face extérieure. Il se transforme en oocyte dans lequel s'individualise les sporozoïtes.

L'éclatement de l'oocyte mûr libère les sporozoïtes qui regagnent de préférence les glandes salivaires en attendant probablement leur chance d'être mis en contact avec un hôte. La durée du cycle chez le moustique varie de 4 à 10 jours et est fonction de certains facteurs tels la température et l'espèce plasmodiale. Le développement du parasite cesse ou diminue avec le froid d'environ 16°C pour *P. vivax*, 18°C pour *P. falciparum* et s'arrête également à la limite supérieure de 45°C.

Figure n° 2 : Cycle biologique du plasmodium



- Diagramme du cycle biologique des *Plasmodium*, agents des malaras. Le cycle se déroule dans 2 hôtes successifs, l'homme et un Anophèle femelle (moustique). Les reproductions sexuée et asexuée alternent mais seul le zygote est diploïde (cycle haplobionte).

A. Transmission du parasite, par piqûre, d'un moustique infecté à un homme sain.
B. Transmission du parasite, par piqûre, d'un homme malade à un moustique.

Réf. : (Biologie générale), P. VAN GANSEN, édition Masson, 1989, 2ème édition, p. 224.

C. **VECTEURS**

1. **GENERALITES**

Les agents vecteurs du paludisme sont des moustiques appartenant au genre anophèle. Celui-ci fait partie de la famille des culicidae de l'ordre des diptères. Ce sont de petits insectes au corps fusiforme et aux pattes grèles. Ils présentent une métamorphose complète (holométaboles) et passe par 4 étapes successives au cours de leur vie : oeuf, larve, nymphe et adulte ou imago.

Les 3 premiers stades sont aquatiques, à l'opposé des adultes qui mènent une vie aérienne. Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucrés ou de sève et donc inoffensifs pour l'homme. Quant aux femelles, elles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires, protéines qu'elles retrouvent dans le sang des vertébrés. C'est seulement à cette occasion qu'elles ingèrent ou transmettent les germes patogènes (J. MOUCHET, P. CARNEVALE).

2. **DEROULEMENT DE LA METAMORPHOSE**

2.1. Oeufs

Les oeufs de 0,6-0,8 mm de long sont déposés isolément à la surface de l'eau, ils sont munis de flotteur rempli d'air. L'éclosion a lieu en général au bout de 36 à 48 h, sauf le cas

de l'espèce *Anophèle anthropagus* en Chine centrale où on observe une diapause des oeufs qui, pondus en automne, n'éclosent qu'au printemps. L'oeuf de l'anophèle ne résiste pas à la dessiccation nécessite le milieu aquatique pour que le processus se poursuive.

2.2. Larves

Les oeufs dans de bonnes conditions donnent naissance à des larves recouvertes d'un tégument rigide et inextensible qu'on appelle l'exosquelette, composé principalement de scléroline et de chitine. L'exosquelette empêche une croissance continue vu sa rigidité. La larve se débarrasse de son exosquelette au cours des mues et sécrète d'autres plus amples qui fixeront sa taille jusqu'à la mue suivante.

Les larves n'ont ni pattes ni organes de fixation, elles ne peuvent vivre que dans des eaux calmes où elles se nourrissent de détritrus et remontent à la surface de l'eau pour respirer.

Si la surface de l'eau est recouverte par un film continu de végétation, par des produits chimiques ou est continuellement agitée, les larves meurent faute de pouvoir respirer.

La durée du développement larvaire est variable suivant les espèces :

- l'*Anophèle gambiae* accomplit son cycle en 10 jours; c'est une espèce répandue dans toute l'Afrique tropicale;
- l'*Anophèle funestus* vivant dans les mêmes régions nécessite 20 à 30 jours et le cycle peut s'allonger au-delà de 30 jours dans les eaux froides.

2.3. Nymphes

A la fin de la phase larvaire se produit la nymphose, la cuticule se fend dorsalement et laisse échapper un nymphe très mobile qui ne se nourrit pas et dont le stade dure moins de 48 h, au cours duquel l'insecte subit de profondes transformations morphologiques conduisant au stade adulte.

2.4. Adultes

Après le bref passage de l'état nymphe à l'état adulte, la femelle doit se reposer pendant 12 à 24 h et le mâle pendant 3 jours pour que leur exosquelette se durcisse et que les organes reproducteurs se mettent en place.

Pour satisfaire ses besoins énergétiques, l'adulte doit se contenter de jus et de nectar.

La femelle possède des ovocytes non développés dont l'accroissement jusqu'au terme nécessite des protéines qu'elle trouve dans le sang des vertébrés.

Durant la digestion du sang les ovocytes grossissent et acquièrent déjà des floteurs, ils descendent dans les oviductes où ils sont fécondés par les spermatozoïdes stockés dans le réceptacle lors de l'accouplement.

Les oeufs sont pondus dès que la femelle trouve un gîte larvaire, après la ponte, la femelle se met en quête d'un nouvel hôte car il faut de nouveau un repas sanguin pour amorcer un second cycle ovarien.

La durée du cycle est assez constante pour une espèce donnée en un lieu et en une saison donnés. Pour la plupart des espèces tropicales, et notamment *An. gambiae* et *An. funestus* en Afrique, elle est de 4 à 5 jours pour le premier cycle et 2 à 3 jours pour les cycles suivants.

3. ACTIVITE DE L'ANOPHELE (recherche du repas sanguin)

Les anophèles sont nocturnes et piquent toute la nuit. Certaines espèces, comme *An. sinensis* en Chine, *An. albimanus* en Amérique centrale, attaquent dès le crépuscule. Les meilleurs vecteurs comme *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. Moncheti* en Afrique; *An. Dirus*, *An. Minimus* en Asie; *An. Farauti* dans le Pacifique concentrent l'essentiel de leur activité entre 20 h et 3 h du matin.

Il faut noter que certaines espèces peuvent avoir une activité dans les maisons obscures dans la journée ou bien à l'ombre.

Les anophèles sont attirés vers l'hôte essentiellement par son émission de CO_2 . A proximité de ce dernier, le déclenchement de l'activité de piqûre est sous l'influence de plusieurs facteurs, tels la chaleur de la peau, la sécrétion d'hormones et d'acides aminés (J. MOUCHET et P. CARNEVALE).

Certaines espèces de moustiques ont une très grande gamme d'hôtes et piquent tous les vertébrés du serpent au cheval en passant par l'homme, mais la plupart agissent sur des hôtes restreints. L'analyse du sang contenu dans l'estomac permet de déterminer leurs préférences trophiques. On qualifiera d'anthropophiles les espèces qui piquent l'homme et de zoophiles celles qui piquent les animaux. Ces préférences sont surtout modulées par la disponibilité de l'hôte.

Tableau n° 2 : Répartition des vecteurs du paludisme

RÉGION	SOUS-RÉGION	VECTEURS PRINCIPAUX ÉVENTUELLEMENT LOCALISÉS	VECTEURS SECONDAIRES
NÉARCTIQUE	Amérique, au Nord du Mexique		<i>An. quadrimaculatus</i> <i>An. freeborni</i>
NÉOTROPICALE	Amérique centrale et Caraïbe Amérique du Sud	<i>An. albimanus</i> <i>An. darlingi</i> <i>An. pseudopunctipennis</i>	<i>An. aquasalis</i> <i>An. aztecus</i> <i>An. punctimacula</i> <i>An. bellator</i> <i>An. cruzi</i>
PALÉARCTIQUE	Eurasie septentrionale et tempérée Méditerranée orientale Asie mineure Nord de la péninsule arabique Afrique du Nord et Sahara septentrional Plateau iranien	<i>An. atroparvus</i> <i>An. sacharovi</i> <i>An. sergenti</i> <i>An. sacharovi</i> <i>An. superpictus</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. labranchiae</i> <i>An. sergenti</i> <i>An. sacharovi</i> <i>An. culicifacies</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. superpictus</i>	<i>An. sinensis</i> <i>An. pulcherrimus</i> <i>An. multicolor</i> <i>An. multicolor</i> <i>An. annularis</i>
ORIENTALE	Péninsule indienne Péninsule Indo- Chinoise et Malaisie Chine Centre et Sud Indonésie (sauf Nlle Guinée et Moluques) Philippines	<i>An. culicifacies</i> <i>An. stephensi</i> <i>An. fluviarilis</i> <i>An. dirus</i> <i>An. philippinensis</i> <i>An. minimus</i> <i>An. sundaicus</i> <i>An. minimus</i> <i>An. dirus</i> <i>An. macularus</i> <i>An. letifer</i> <i>An. minimus</i> <i>An. dirus</i> <i>An. anthropophagus</i> <i>An. sinensis</i> <i>An. aconius</i> <i>An. balabacensis</i> <i>An. sundaicus</i> <i>An. flavirostris</i>	<i>An. annularis</i> <i>An. varuna</i> <i>An. tessellatus</i> (Maldives) <i>An. sinensis</i> <i>An. jeyporiensis</i> <i>An. jeyporiensis</i> <i>An. patoni</i> <i>An. barbirostris</i> <i>An. litoralis</i>
AUSTRALASIENNE	Australie, Nlle Guinée, Moluques, Vanuatu, Mélanésie.	<i>An. farauti</i> <i>An. punctulatus</i>	<i>An. koliensis</i>
AFROTROPICALE	Afrique au Sud du Sahara, Madagascar, Sud-Ouest de la péninsule arabique	<i>An. gambiae</i> <i>An. arabiensis</i> <i>An. funestus</i> <i>An. moucheti</i> <i>An. nili</i>	<i>An. pharoensis</i> <i>An. coustani</i> <i>An. paludis</i> <i>An. hargreavesi</i> <i>An. melas</i> <i>An. merus</i>

Source : J. MOUCHET et P. CARNEVALE, Vecteur et transmission, "Paludisme", Edition ELLIPSE, 1991, p.55.

D. TRANSMISSION

1. GENERALITES

Il y a plus de 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, mais seulement une soixantaine est vecteur du paludisme. On note qu'une vingtaine à elle seule est à l'origine de la plupart des cas.

Les conditions requises pour qu'un anophèle puisse être considéré comme vecteur potentiel du plasmodium sont les suivantes :

- la compatibilité génétique vecteur/parasite;
- longévité égale au moins au cycle intrinsecte du parasite;
- anthropophilie.

2. COMPATIBILITE

Des expériences ont montré qu'il ne suffit pas d'être un bon vecteur pour héberger n'importe quel plasmodium. Ainsi certaines souches d'*An. Gambiae* sont réfractaires au plasmodium *falciparum*. De même *An. Atroparis*, une espèce européenne vecteur du *P. vivax* est réfractaire au plasmodium *falciparum* d'Afrique tropicale.

3. LONGEVITE DES AGENTS VECTEURS

Les très bons vecteurs de la malaria se caractérisent par une longévité supérieure à 2 semaines, car on sait que le cycle du parasite se déroule pendant 1 à 2 semaines au maximum suivant les conditions du milieu :

- à 25° la durée du cycle du *P. falciparum* est de 13 jours et de 10 jours pour *P. vivax*;
- à 22° on a 18 jours pour *P. falciparum* et 14 jours pour *P. vivax*;
- à 20° *P. falciparum* cesse d'être transmis et *P. vivax* voit son cycle passer à 15 jours.

Il découle que certains vecteurs à durée de vie moins élevée ne peuvent que transmettre des parasites à cycle plus rapide comme *P. vivax*. C'est le cas des vecteurs tels *An. Sinensis* en Chine et de la plupart des espèces européennes.

4. ANTHROPOPHILIE ET CONDITION DE TRANSMISSION

La condition sine qua non de la transmission du paludisme est la prise de repas sanguin sur l'homme qui est donneur et receveur des parasites humains.

On a vu plus haut que lors d'un repas sanguin tous les différents stades du parasite sont digérés à l'exception des gametocytes. Pour que le cycle puisse se poursuivre il faut qu'il y ait des gamétocytes des deux sexes à un degré de maturation suffisant et à une certaine quantité ; il faut au moins une gametocytémie de 100 parasites/mm³ du donneur pour

pouvoir assister à une infection de la moitié des vecteurs prenant ce repas sanguin.

Du moment qu'on a des vecteurs infestés, la transmission est systématiquement liée au taux d'inoculation qui est le nombre de piqûres d'anophèles infectés que reçoit un sujet par unité de temps (D. BAUDON). Le taux d'inoculation est une indication fiable de la transmission du paludisme qui a principalement lieu au contact hommes-vecteurs et également à leur écologie respective.

Il va de soi que si la transmission tient compte du taux d'inoculation, l'éloignement des gîtes larvaires des anophèles vecteurs diminuera ce taux et par conséquent la transmission.

C'est ainsi que dans un même village, il peut varier de 1 à 10 suivant les maisons, les maisons en bordure des gîtes servant d'écran pour le reste du village et la transmission diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne des gîtes.

D'autre part, il faut signaler que la nature de l'habitat joue un rôle important dans la transmission :

- l'absence de murs expose le dormeur aux anophèles;
- des maisons mal aérées avec des coins obscurs constituent un refuge pour le vecteur;
- la présence de citerne à eau et des eaux de surface dans les environs forment des gîtes larvaires.

Il y a aussi le développement agro-industriel, basé sur la maîtrise de l'eau, qui s'est traduit par la création de lacs de retenue, de barrages de toute taille et de surfaces irriguées. Les bords de ces lacs et des rizières constituent des gîtes très productifs en moustiques.

CHAPITRE III : ASPECTS PATHOLOGIQUES

1. SYMPTOMATOLOGIE

1.1. Généralités

Le paludisme présente des manifestations cliniques diverses liées :

- aux sites d'action du parasite;
- à la nature de l'espèce plasmodiale en cause et à leur densité;
- à la réponse immunitaire et à la réceptivité génétique de l'hôte.

Les signes cliniques sont complexes et entraînent des difficultés de diagnostic qui est rarement fait le jour de l'apparition du premier symptôme. Il peut se faire même 5 jours après, surtout chez le malade victime d'un paludisme d'importation (C.P. RACCURT; M. LEBRAS...).

Ces signes vont de l'état fébrile aigu avec ou sans défaillance viscérale grave, au parasitisme sanguin prolongé quasi asymptomatique en passant par un paludisme subaigu et chronique avec anémie et cachexie.

On a des symptômes communs à toutes les espèces plasmodiales et des symptômes particuliers liés à l'espèce ou à l'hôte. Pour le cas de la malaria les manifestations cliniques sont appelées "accès palustre". Il caractérise le plus souvent l'apparition brutale d'un ensemble de symptômes.

1.1.1. Symptômes communs

Ce sont des accès simples qui comprennent la primo-invasion et les accès de reviviscence schizogonique à fièvre périodique. A des nuances près les manifestations sont communes.

1.1.1.1. Accès de primo-invasion

Il apparaît le plus généralement chez les sujets récemment transplantés d'une région exempte de paludisme vers une zone d'endémie pour peu qu'ils ne se soumettent pas à une prévention efficace et aux sujets non immuns, c'est-à-dire les enfants autochtones d'une zone d'endémie ayant l'âge de 4 mois à 4 ans, mais peut aussi apparaître à tout âge, y compris chez les adultes (KODJOM N.; MOUNTONDJI).

a) Incubation

C'est la phase prépatente; elle dure habituellement 7 à 21 jours, mais parfois des mois au cours desquels il ne se passe rien du point de vue clinique.

b) invasion

Elle est marquée par une fièvre progressive croissante ou avec des oscillations dont les pics se situent entre 39 et 40°C. La fièvre s'accompagne d'un malaise général avec myalgies, céphalées et douleurs abdominales (N. KODJOH...). Des nausées ou vomissements et parfois une diarrhée s'y ajoutent. On note également des douleurs au niveau du foie qui augmente de volume et souvent un bouquet d'herpès labial et une diurèse abaissée.

En l'absence de traitement la fièvre persiste avec des rémissions et des recrudescences de 8 à 15 jours. Elle peut devenir intermittente, survenant tous les 3 à 4 jours, avec apparition d'une splénomégalie conduisant à des formes plus compliquées, surtout chez le *P. falciparum*.

1.1.1.2. Accès palustre à fièvre périodique

Ils sont dus aux formes dormantes du parasite : les hypnozoïtes et apparaissent plusieurs mois ou années après, alors que l'accès initial a été oublié ou passé inaperçu ou ne s'était pas déclaré (PETRO ALANO). Ils peuvent survenir à tout moment de l'année dans les zones endémiques même en dehors des périodes de transmissions et chez le voyageur longtemps après le dernier séjour, surtout en zone tropicale.

La manifestation se déroule en trois stades : - frissons - chaleurs - sueurs, avec des rythmes de répétition régulière. Elles sont souvent précédées de prodromes identiques chez un même malade.

a) Stade de frissons

Le malade a une sensation de froid intense quelle que soit la température extérieure et animé de violents frissons. La température corporelle s'élève aux environs de 39°C, la rate s'hypertrophie, la pression artérielle baisse. Ce stade dure environ une heure.

b) Stade de chaleur

C'est un stade qui dure 3 à 4 h au cours duquel on ne constate plus de frissons, mais la peau est sèche et brûlante avec une température atteignant 40° à 41°, la rate diminue de volume mais reste palpable.

c) Stade de sueurs

Il dure 2 à 4 h, la température s'effondre brutalement entraînant une hypothermie (36,6° - 36,8°) et des sueurs abondantes apparaissent baignant le malade, la pression artérielle remonte. Ce stade est suivi d'une sensation de bien-être.

Le rythme de ces stades est variable suivant l'espèce plasmodiale.

Les accès surviennent tous les deux jours si la schizogonie est de 48 h. C'est la fièvre tierce avec *P. vivax* et *P. ovale* et parfois *P. falciparum* ou tous les trois jours pour un schizogonie de 72 h qu'on nomme fièvre quarte avec *P. Malariae*.

1.1.1.3. Paludisme viscéral évolutif (PVE)

Il survient chez des sujets soumis à des infestations palustres massives répétées en zones d'endémie ne se soumettant pas à une prophylaxie ou un traitement efficace. Les plus atteints sont les enfants des régions rurales d'endémie entre 2-5 ans et parfois dans les zones de savane à transmission saisonnière.

En Afrique subsaharienne on observe ces manifestations chez les adultes originaires des pays du Nord. La manifestation du PVE est subaiguë ou chronique; elle associe une anémie avec pâleur, asthénie, anorexie, parfois dyspnée, oedèmes des membres inférieurs. On constate aussi une splénomégalie chez l'enfant une température corporelle variable avec des poussées de 38°, 38,5°.

1.1.2. Symptômes liés à l'espèce plasmodiale

1.1.2.1. Paludisme à *P. Falciparum*

On observe des parasitémies élevées et un encombrement de la circulation sanguine dans les capillaires viscéraux. Le *P. falciparum* est le seul à pouvoir être la cause directe de mort par accès pernicieux (B. CLAIR; J.P. BEDES...), (M.E. MOLYNEUX).

1.1.2.1. a) Accès simples

C'est la primo-infection avec des symptômes qui diffèrent des manifestations communes à tous les plasmodies par son intensité. L'incubation est de courte durée, environ 7 jours, suivie de céphalées frontales ou occipitales, des courbatures et des troubles digestifs. Cette primo-infection peut évoluer vers l'accès pernicieux.

b) Accès pernicieux et accès grave

C'est l'évolution la plus grave et est responsable, en dépit des traitements, d'un grand nombre de morts.

L'accès pernicieux se définit par l'existence de signes neurologiques aigus au cours d'un paludisme à *P. falciparum*, d'où le nom de Neuropaludisme ou "cérébral Malaria" des Anglo-saxons (M.E. MOLYNEUX).

Les accès graves surviennent chez les sujets non immuns de préférence les enfants et les adultes récemment soumis à l'infection palustre.

* Mode de début

L'accès pernicieux débute soit progressivement, soit brutalement :

- le début progressif est marqué par l'apparition de signes d'atteinte du système nerveux central lors d'un accès palustre mal traité. La fièvre est irrégulière et accompagnée d'un symptôme algique diffus (N. KOKJOM...);
- le début brutal foudroie un sujet généralement en pleine santé et la plupart sont des enfants qui, en quelques heures, sombrent dans un coma fébrile.

* Phase d'état

Elle est caractérisée par des manifestations neuropsychiatriques qui évoluent dans un contexte fébrile et algique avec parfois des signes d'atteinte d'autres viscères.

Tableau n° 3

DÉFINITION D'UN PALUDISME À PLASMODIUM FALCIPARUM GRAVE OU COMPLIQUÉE <i>(accès pernicieux pro parte)</i>	
A. PRÉSENCE DE FORMES ASEXUÉES DE P. FALCIPARUM A L'EXAMEN SANGUIN ET D'UNE OU PLUSIEURS DES 10 MANIFESTATIONS MAJEURES SUIVANTES :	
1. NEURO-PALUDISME : Coma stade II ou plus	} Accès pernicieux <i>stricto sensu</i>
2. CRISES CONVULSIVES GÉNÉRALISÉES RÉPÉTÉES (plus de 2 par 24 h ; plus de 15 mn de phase post-critique)	
3. ANÉMIE GRAVE (normocytaire, Ht < 15-20 %, Hb < 5-6 g/dl)	
4. INSUFFISANCE RÉNALE (diurèse < 400 ml ou < 12 ml/kg/24 h ; créatinine > 265 µmol/l).	
5. ŒDEME PULMONAIRE (ou syndrome de détresse respiratoire aiguë)	
6. HYPOGLYCÉMIE (< 2,2 mmol/l ou 0,4 g/l)	
7. COLLAPSUS CIRCULATOIRE	
8. HÉMORRAGIE DIFFUSE (ou CIVD)	
9. HÉMOGLOBINURIE MASSIVE	
10. ACIDOSE SANGUINE (pH. Art < 7,25 ; ou Bicar. < 15 mmol/l).	
B. AUTRES MANIFESTATIONS CONTINGENTES, NE SUFFISANT PAS À ELLES SEULES À DÉFINIR L'ACCÈS GRAVE :	
1. Obnubilation ou prostration moins marquée que le coma stade II	
2. Parasitémie élevée (> 5 % chez un sujet non-immun)	
3. Ictère (clinique, ou bilirubine > 50 µmol/l ou > 30 mg/l)	
4. Hyperthermie (≥41°C) ou hypothermie (≤ 36°C)	

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

- fièvre : elle est quasi constante et atteint 39° à 40°; le pouls est accéléré mais la pression artérielle est peu modifiée (N. KODJOM et A. MOUNTONDJI);
- signes neurologiques : ils revêtent plusieurs formes :
 - + des troubles de la conscience qui sont les plus fréquents, obnubilation au coma profond. Les convulsions constituent le deuxième signe neurologique le plus fréquent, elles précèdent l'installation du coma ou surviennent au cours de ce dernier;
 - + des troubles du tonus musculaire de type hypotonie ou hypertonie avec modification des réflexes ostéotendineux.

Les formes n'entraînant pas une altération de la conscience se caractérisent soit par des manifestations purement psychiatriques ou purement neurologiques.

Formes purement psychiatriques

Elles se traduisent par un état d'agitation, un délire hallucinatoire, des troubles du comportement avec fugue, le tout survient dans un contexte subfébrile. Il peut y avoir également un syndrome confusionnel avec une désorientation temporo-spatiale.

Formes purement neurologiques

Elles se caractérisent par l'intensité de la contracture musculaire, surtout prédominant au niveau des muscles de la mâchoire.

* Evolution de l'accès perniciosus

L'accès perniciosus est un cas très sérieux et nécessite un traitement rapide avec néanmoins de mauvais résultats (10-30% de mortalité). Sans traitement il est mortel dans les 2 à 3 jours. En revanche, si l'évolution est favorable, parfois après une phase de coma et/ou d'insuffisance rénale prolongée surtout chez l'adulte, la guérison se fait sans séquelles, malheureusement chez l'enfant des séquelles neurologiques sont possibles.

1.1.2.1. c) Fièvre bilieuse - hémoglobinurie

C'est un syndrome spécifiquement lié à *P. falciparum*, il survient surtout chez les Européens expatriés depuis plusieurs mois ou années en zone tropicale et qui ont eu des antécédents d'accès palustre et prenant régulièrement une prophylaxie et/ou des traitements à la quinine qui a un rôle déclenchant.

Le début est brutal avec lombalgie, pâleur, fièvre et rapidement apparaissent un ictère, une chute de tension, un oligurie avec des urines rouges porto qui témoignent d'une hémolyse intravasculaire.

Paradoxalement on note une parasitémie nulle ou modérée, ce qui diffère de l'accès perniciosus.

1.1.2.2. Paludisme à *P. vivax*

P. vivax détermine des accès fébriles sans gravité, une symptomatologie moins intense et jamais d'accès perniciosus. L'accès de primo-infection survient après une incubation silencieuse de 12 à 21 jours et parfois de 6 à 9 mois pour certaines souches.

1.1.2.3. Paludisme à P. ovale

Proche de P. vivax l'incubation varie de 15 jours à plusieurs mois.

1.1.2.4. Paludisme à P. malariae

Il est caractérisé par des accès de fièvre périodique (rythme quarte). La primo-invasion passe inaperçue, en absence de traitement une parasitémie basse érythrocytaire indétectable par les méthodes, peut persister pendant des années (20 ou 30 ans) et déterminer brusquement une fièvre. La seule complication avec ce plasmodium est une néphropathie glomérulaire sévère après des années chroniques, surtout chez l'enfant.

2. PATHOLOGIE (Anatomo et physiopathologie)

2.1. Introduction

Le paludisme est une maladie au cours de laquelle on observe des troubles tissulaires principalement liés à l'anoxie, aux perturbations microcirculatoires et à des phénomènes cytotoxiques.

2.2.1. Sang

Au niveau du sang les globules rouges sont sévèrement atteints vu que le parasite a une préférence pour ces cellules afin d'assurer son développement. Il s'ensuit alors une

modification importante des constituants cellulaires perturbant la fonction sanguine.

2.2.2.1. Perturbation de la membrane érythrocytaire et phénomène de cytoadhérence

Durant son développement intra-érythrocytaire, le parasite va extraordinairement modifier la membrane qui le sépare du monde extérieur. Les globules parasités se caractérisent par l'apparition à leur surface de protubérances appelées "knobs" qui sont des excroissances de la paroi érythrocytaire reposant sur un matériel dense provenant du parasite (N. KODJOM).

Les hématies contaminées présentent une modification de la nature et de la composition des phospholipides membranaires, notamment au niveau des chaînes d'acides gras. En effet, le parasite possède une variété d'enzymes pour la synthèse de glycérophosphatidyl, ce qui lui permet une synthèse aisée de certains produits tels : le phosphatidylcholine, phosphatidylsérine, phosphatidyléthanolamine.

Ces produits de synthèse sont mis à profit par le parasite pour changer la composition des membranes cellulaires de l'hôte qui, au cours du temps, ont tendance à avoir une composition identique à la membrane parasitaire (LI MSIAO, R.J. HOWARD, M. AIKAWA...).

Tableau n° 4 - 5 - 6 - 7.

Lipid changes in malaria-infected erythrocytes

Table 4. Fatty acid compositions of total phospholipids

Results are expressed as means \pm S.D. of three separate experiments; each fatty acid determination was made in triplicate. * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$ in IEPM compared with uninfected erythrocytes.

	Composition (%)		
	Uninfected erythrocytes	IEPM	Purified parasites
C _{12:0}	0.31 \pm 0.01	1.46 \pm 0.04	0.87 \pm 0.17
C _{16:0}	22.68 \pm 4.43	31.15 \pm 0.08*	32.32 \pm 0.67
C _{18:1-17}	0.80 \pm 0.22	1.87 \pm 0.08	2.14 \pm 0.39
C _{17:0}	0.21 \pm 0.06	0.46 \pm 0.03	0.42 \pm 0.07
C _{18:2-17}	0.96 \pm 0.69	0.67 \pm 0.21	0.64 \pm 0.33
C _{18:0}	14.20 \pm 1.29	13.87 \pm 0.59	13.27 \pm 3.00
C _{18:1-18:0}	14.18 \pm 0.35	24.60 \pm 1.72**	24.82 \pm 1.72
C _{18:2-18:0}	12.67 \pm 0.76	10.10 \pm 1.00	12.33 \pm 0.64
C _{20:0}	0.10 \pm 0.02	0.15 \pm 0.03	0.69 \pm 0.69
C _{18:3-18:2}	0.62 \pm 0.26	0.62 \pm 0.01	0.74 \pm 0.49
C _{20:2}	0.24 \pm 0.05	0.26 \pm 0.03	0.18 \pm 0.13
C _{22:0}	2.39 \pm 0.56	1.12 \pm 0.12	1.16 \pm 0.69
C _{20:1-18:1}	16.93 \pm 1.90	8.01 \pm 0.15**	6.21 \pm 1.09
C _{20:2}	0.70 \pm 0.64	0.44 \pm 0.21	0.92 \pm 0.68
C _{21:0}	0.66 \pm 0.16	1.60 \pm 1.00	0.07 \pm 0.10
C _{21:1}	4.20 \pm 0.18	1.55 \pm 0.12	0.90 \pm 0.46
C _{22:1-18:1}	0.86 \pm 0.12	0.74 \pm 0.29	0.17 \pm 0.10
C _{22:2-18:2}	2.09 \pm 0.49	0.94 \pm 0.18	0.65 \pm 0.34
C _{22:0-18:0}	4.37 \pm 0.49	2.15 \pm 0.49*	1.43 \pm 0.45
PUFA (%)	39.44	23.92**	23.27
UI	161.0	107.5**	98.5
UI/saturation	3.97	2.16**	2.02

Table 6 Fatty acid compositions of PS

Results are expressed as means \pm S.D. of three separate experiments; each fatty acid determination was made in triplicate. * $P < 0.05$ in IEPM compared with uninfected erythrocytes.

	Composition (%)		
	Uninfected erythrocytes	IEPM	Purified parasites
C _{12:0}	0.34 \pm 0.22	0.23 \pm 0.04	0.46 \pm 0.42
C _{16:0}	4.26 \pm 2.30	5.60 \pm 0.83	8.58 \pm 3.08
C _{18:1-17}	0.41 \pm 0.12	0.35 \pm 0.07	0.87 \pm 0.27
C _{17:0}	0.12 \pm 0.05	0.22 \pm 0.07	0.21 \pm 0.06
C _{18:2-17}	0.25 \pm 0.15	0.30 \pm 0.02	0.87 \pm 0.77
C _{18:0}	45.49 \pm 6.95	43.85 \pm 0.88	32.02 \pm 3.28
C _{18:1-18:0}	8.31 \pm 0.39	12.48 \pm 2.20*	23.12 \pm 2.15
C _{18:2-18:0}	2.48 \pm 1.00	4.54 \pm 0.43	6.81 \pm 1.30
C _{20:0}	0.51 \pm 0.54	0.32 \pm 0.05	0.83 \pm 0.72
C _{18:3-18:2}	0.36 \pm 0.10	0.37 \pm 0.01	0.60 \pm 0.08
C _{20:2}	0.19 \pm 0.06	0.15 \pm 0.02	0.14 \pm 0.11
C _{22:0}	2.19 \pm 0.89	1.68 \pm 0.61	2.22 \pm 1.39
C _{20:1-18:1}	20.89 \pm 4.72	18.41 \pm 1.11	14.70 \pm 1.06
C _{20:2}	1.07 \pm 0.67	0.34 \pm 0.09	1.71 \pm 1.25
C _{21:0}	0.29 \pm 0.41	0.74 \pm 0.13	0.66 \pm 0.94
C _{21:1}	3.65 \pm 0.70	2.30 \pm 0.28	1.28 \pm 0.32
C _{22:1-18:1}	1.54 \pm 0.35	1.22 \pm 0.01	0.57 \pm 0.12
C _{22:2-18:2}	2.29 \pm 0.04	1.92 \pm 0.20	1.33 \pm 0.44
C _{22:0-18:0}	5.34 \pm 2.12	4.95 \pm 0.04	3.00 \pm 0.54
PUFA (%)	34.41	32.20	29.73
UI	159.4	147.0	137.6
UI/saturation	3.00	2.79	3.06

Table 5. Fatty acid compositions of PE

Results are expressed as means \pm S.D. of three separate experiments; each fatty acid determination was made in triplicate. * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$ in IEPM compared with uninfected erythrocytes.

	Composition (%)		
	Uninfected erythrocytes	IEPM	Purified parasites
C _{12:0}	0.52 \pm 0.57	0.47 \pm 0.06	0.93 \pm 0.90
C _{16:0}	16.75 \pm 3.11	26.30 \pm 0.69**	30.57 \pm 5.00
C _{18:1-17}	0.66 \pm 0.44	1.27 \pm 0.65	2.30 \pm 0.28
C _{17:0}	0.21 \pm 0.07	0.42 \pm 0.06	0.42 \pm 0.22
C _{18:2-17}	5.21 \pm 2.75	2.59 \pm 1.28	0.91 \pm 0.55
C _{18:0}	10.13 \pm 1.06	11.79 \pm 1.37	10.61 \pm 1.31
C _{18:1-18:0}	17.86 \pm 2.15	20.60 \pm 1.37	22.31 \pm 1.95
C _{18:2-18:0}	6.99 \pm 1.88	7.20 \pm 1.91	14.48 \pm 0.60
C _{20:0}	0.26 \pm 0.35	0.15 \pm 0.02	0.31 \pm 0.16
C _{18:3-18:2}	0.66 \pm 0.30	0.88 \pm 0.46	0.86 \pm 0.10
C _{20:2}	0.25 \pm 0.08	0.17 \pm 0.04	0.15 \pm 0.02
C _{22:0}	1.38 \pm 0.39	1.06 \pm 0.04	0.96 \pm 0.25
C _{20:1-18:1}	21.34 \pm 1.90	13.33 \pm 3.37*	9.84 \pm 1.31
C _{20:2}	1.17 \pm 0.64	0.53 \pm 0.23	0.51 \pm 0.27
C _{21:0}	0.29 \pm 0.39	0.26 \pm 0.08	0.22 \pm 0.22
C _{21:1}	6.97 \pm 1.44	3.42 \pm 0.98*	1.39 \pm 0.50
C _{22:1-18:1}	1.04 \pm 0.13	0.60 \pm 0.19	0.32 \pm 0.10
C _{22:2-18:2}	3.01 \pm 0.78	2.14 \pm 0.48	0.92 \pm 0.35
C _{22:0-18:0}	5.49 \pm 0.69	4.58 \pm 0.78	2.02 \pm 0.59
PUFA (%)	45.16	32.28**	30.01
UI	196.8	145.0*	119.9
UI/saturation	6.66	3.58**	2.72

Table 7 Fatty acid compositions of PI

Results are expressed as means \pm S.D. of three separate experiments; each fatty acid determination was made in triplicate. * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$ in IEPM compared with uninfected erythrocytes.

	Composition (%)		
	Uninfected erythrocytes	IEPM	Purified parasites
C _{12:0}	1.98 \pm 1.25	2.85 \pm 0.37	1.70 \pm 1.07
C _{16:0}	18.21 \pm 6.14	21.45 \pm 3.26	19.68 \pm 2.97
C _{18:1-17}	2.29 \pm 1.42	1.75 \pm 0.11	3.77 \pm 2.13
C _{17:0}	0.28 \pm 0.14	0.88 \pm 0.19	0.36 \pm 0.34
C _{18:2-17}	2.62 \pm 0.96	1.81 \pm 0.19	1.32 \pm 1.19
C _{18:0}	22.88 \pm 5.82	23.40 \pm 1.14	21.11 \pm 6.43
C _{18:1-18:0}	15.04 \pm 4.18	23.21 \pm 1.01**	29.95 \pm 2.98
C _{18:2-18:0}	4.35 \pm 2.48	1.80 \pm 0.21*	7.20 \pm 0.02
C _{20:0}	2.76 \pm 2.72	0.21 \pm 0.00	4.92 \pm 5.11
C _{18:3-18:2}	0.60 \pm 0.47	3.47 \pm 0.15**	1.02 \pm 0.26
C _{20:2}	0.14 \pm 0.15	0.08 \pm 0.09	0.09 \pm 0.09
C _{22:0}	3.46 \pm 2.02	0.98 \pm 0.24	1.47 \pm 1.23
C _{20:1-18:1}	12.37 \pm 5.74	2.90 \pm 1.17**	3.58 \pm 1.73
C _{20:2}	6.03 \pm 5.19	7.78 \pm 1.26	2.11 \pm 1.56
C _{21:0}	1.11 \pm 0.51	0.34 \pm 0.06	0.09 \pm 0.06
C _{21:1}	2.77 \pm 1.15	0.30 \pm 0.03	1.63 \pm 1.34
C _{22:1-18:1}	0.30 \pm 0.25	0	0.26 \pm 0.25
C _{22:2-18:2}	1.43 \pm 0.75	0.27 \pm 0.04	1.23 \pm 1.05
C _{22:0-18:0}	1.41 \pm 0.71	10.96 \pm 0.04**	0.69 \pm 0.43
PUFA (%)	29.25	29.07	17.50
UI	132.9	160.9*	92.1
UI/saturation	2.62	3.21*	1.87

Il est démontré que les globules rouges parasités par le *P. falciparum* peuvent adhérer aux cellules endothéliales humaines; ce processus fait intervenir deux récepteurs dont le premier est l'antigène palustre de Mr 250 à 300 Kd., le second une glycoprotéine de l'hôte présente au niveau des cellules endothéliales : la thrombospondine. L'antigène palustre se rencontre chez les hématies parasitées présentant une protubérance, le phénomène d'adhérence est le point de départ de complications graves.

2.2.1.2. Perturbations circulatoires

Les hématies parasitées par les formes matures de plasmodium perdent leur déformabilité, elles se fixent à l'endothélium des capillaires par l'intermédiaire des knobs. A ce moment interviennent les phagocytes, il se produit alors des agrégats qui s'accumulent et cela quelle que soit la taille des capillaires moyens ou petits.

La conséquence de ce phénomène est l'apparition de troubles de la microcirculation qui sont aggravés par les propriétés rhéologiques du sang consécutives à l'altération de la forme des hématies, à leur rigidité, à leur non-rétractibilité et aussi à la vasodilatation des capillaires par la libération de substances vasoactives.

Ces substances libérées (histamine, bradikinine, kallikréine) sont à l'origine d'une augmentation de la perméabilité des capillaires génératrice d'oedèmes.

2.2.1.3. Perturbations métaboliques

La réduction du flux sanguin qui accompagne la séquestration des hématies dans les capillaires entraîne une baisse de la consommation d'oxygène par les tissus, une inhibition du métabolisme oxydatif des sucres (glucose) et une stimulation de la glycogenolyse anaérobie avec production de lactate. Le taux d'acide lactique s'élève dans le sang et dans le L.C.R.

La modification de la membrane des hématies parasitées va jouer sur un certain nombre de transports transmembranaires au bénéfice du parasite; ainsi on notera la présence de certaines substances qui traversent la membrane parasitée cependant qu'elles sont incapables de le faire dans les membranes normales. C'est par exemple le cas du L glucose.

Cette modification permet le passage des hydrates de carbones de faible masse moléculaire, des acides aminés mais ne permet pas le passage de cation (K. TANABE).

Figure n° 3

Parasitology Today, vol. 6 no 7, 1990

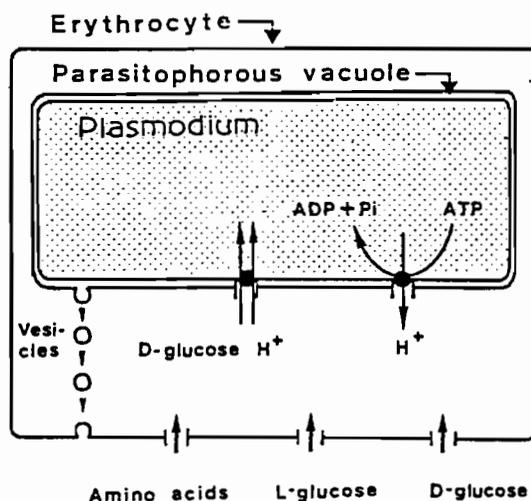


Fig. 3. Transport pathways of D-glucose within the Plasmodium-infected erythrocyte.

Réf.: K. TANABE, Parasitology today, vol.6, n°7 (1990), p.229.

2.2.2. Cerveau

La séquestration des globules parasités peut se faire au niveau des capillaires cérébraux ayant pour conséquence la manifestation du neuropaludisme. On assiste à une accumulation de parasites et de pigments au niveau de ces capillaires donnant au cerveau une couleur gris-sale, à l'apparition d'oedèmes périvasculaires avec des hémorragies et des nécroses le long des vaisseaux.

On note aussi la prolifération de cellules gliales autour des sites lésés entraînant la formation de granulomes paludéens de DURK dans la substance blanche.

Des foyers de démyélinisation et de dégénérescence axonale peuvent exister; le tumor necrosis factor (TNF) joue un rôle important dans cette pathogénie.

On a également constaté une augmentation de la peroxydation des lipides cérébraux due à une substance qui serait un des constituants de la défense de l'hôte : le R.O.S. (Reactive Oxygen Species). Cette substance est impliquée dans les complications du neuropaludisme si elle est produite en excès. La peroxydation lipidique est une cause majeure de l'oedème cérébral.

D'autre part, le L.C.R. présente un taux élevé de protéines principalement dû à l'atteinte des barrières encéphaliques (B.S. DAS; S. MOHANTY; S.K. MISHRA...).

2.2.3. Foie

Nous avons vu lors de la transmission que les parasites (sporozoïtes) infestaient toutes sortes de cellules, mais que leur développement est rapidement neutralisé. Cependant, ceux

qui ont pu traverser les cellules de Kupffer du foie pourront poursuivre leur développement.

Le foie est le premier organe à être atteint. Une étude histologique du paludisme sévère révèle une dilatation des sinusoides, une congestion des capillaires hépatiques et dans d'autres cas, une déplétion du glycogène des hépatocytes périportal (E.M. MOLYNEUX). On note une hyperplasie des cellules de Kupffer. Au niveau du foie la séquestration des hématies est moins importante que celle constatée dans le cerveau ou dans les muqueuses intestinales. Cela n'empêche pas que l'accumulation des hématies interfère grandement dans la perfusion de l'organe.

Chez le rat on a constaté l'apparition de granulomes bien circonscrits dans le parenchyme hépatique, mais l'on ne sait pas avec certitude s'ils sont le résultat d'une réponse immunitaire spécifique contre le parasite, une réponse naturelle contre le parasite observée surtout chez les rats âgés ou bien une réponse liée au moustique vecteur car des réponses similaires ont été obtenues en tentant d'immuniser des animaux avec des glandes salivaires de moustiques non infestés (M.K. ZAFAR, J.P. VANDERBERG). Dans le paludisme sévère le flux sanguin hépatique peut se réduire de moitié et plus bas dans les phases aiguës (E.M. MOLYNEUX). Cette altération du flux est à l'origine de diverses complications :

- une hypoglycémie probablement due à une défaillance de la gluconéogenèse hépatique;
- une baisse de la clairance favorisant l'augmentation des endotoxines et de l'acide lactique;
- le métabolisme des drogues y compris des médicaments utilisés pour le traitement sont affectés, sans oublier qu'en plus du flux sanguin la fonction hépatique est atteinte par les hépatocytes parasités (E.M. MOLYNEUX).

2.2.4. La rate

La rate, selon Lucien LEGER, est exposée au processus pathologique par son rôle hématopoïétique et hémodestructeur. Ces deux éléments sont indissociables.

Dans la malaria c'est surtout le rôle destructif qui est responsable de la pathogénie sphérique. Il s'agit de l'accumulation des éléments de la phagocytose par les macrophages et des débris libérés lors de l'éclatement des rosaces. Il y a alors splénomégalie avec parfois un hypersplénisme secondaire ou parasitaire. Ceci se rencontre surtout en zone d'endémie chez l'enfant et chez l'Européen transplanté se protégeant inefficacement. La splénomégalie disparaît chez l'adulte autochtone. Les rates impaludées sont prédisposées à des ruptures spontanées même en l'absence de traumatisme éventuel. Le plus souvent, un effort minime suffit pour déclencher la rupture : effort de vomissement, de défécation, de descente d'escalier ou d'un accouchement. cela est dû à l'augmentation du volume de la rate qui peut atteindre 5 à 6 fois son volume normal (K. HOMAWOO; K. BISSANG; B. SONGNE, ...).

2.2.5. Reins et surrénales

Les reins peuvent légèrement augmenter de taille lors de la malaria avec une apparition de coloration grisâtre. Des altérations dégénératives pouvant aller jusqu'à la nécrose ont été constatées dans la plupart des tubules contournés distaux et collecteurs, dans quelques tubules contournés proximaux chez les patients infectés avec *P. falciparum*. Les patients infectés par ce parasite peuvent aussi développer une néphrite aiguë réversible sous traitement et une insuffisance rénale (M. ISEKI; K.G. PIRL...). Les glomérulonéphrites sont dues à un dépôt de

compléments C₃, d'immunoglobuline (IgG) et du plasmodium falciparum antigène.

Au cours du paludisme à P. Malariae il peut se développer une néphropathie glomérulaire chronique et progressive caractérisée par un épaissement fibrillaire précoce de la membrane basale du capillaire suivi d'une réduction de la lumière de ces vaisseaux. Ces perturbations ne répondent pas à un traitement antimalarique.

Les surrénales, quant à elles, montrent une déplétion lipidique, des oedèmes, une thrombose, des nécroses et des infiltrations cellulaires.

2.2.6. Poumons

Deux sortes de complications pulmonaires peuvent être observées : l'oedème aigu et l'insuffisance respiratoire.

2.2.6.1. Oedèmes pulmonaires

Les oedèmes pulmonaires à P. falciparum ont été rapportés dès le début de ce siècle. Ils sont souvent associés à d'autres complications telles : le neuropaludisme, l'insuffisance rénale et circulatoire et aussi la coagulation intravasculaire disséminée.

L'oedème pulmonaire est dû à une insuffisance cardiaque favorisée surtout par l'augmentation de la perméabilité des capillaires (M. THOMAS et M.D. COSGRIFF), suite à une libération des médiateurs chimiques. Les poumons deviennent congestifs hémorragiques et oedémateux. Les capillaires alvéolaires sont

dilatés par accumulation de macrophages chargés de pigments malariques, de plasmocytes, de lymphocytes et d'hématies parasitées.

2.2.6.2. Insuffisance respiratoire

Elle est principalement le résultat de lésions pulmonaires palustres entraînant une détresse respiratoire aiguë chez l'adulte.

3. PALUDISME DE L'ENFANT

3.1. Généralités

Le paludisme de l'enfant est une des principales causes de mortalité en zone endémique.

Au Zaïre des études montrent qu'un enfant sur deux est porteur de *P. falciparum*, un sur cinq fait une crise en deux semaines, soit environ 5 crises par enfant et par an (M.P. MULUMBA, M. WERY...). Ce phénomène est fonction de la situation socio-économique, il est d'autant plus grave que l'enfant est issu d'une famille pauvre ou vivant dans des quartiers défavorisés (moins urbanisés) offrant de mauvaises protections.

La tranche d'âge compris entre 0 et 1 an est relativement épargnée par le biais de l'immunité congénitale, en plus de cette protection immunologique le parasite se développe très lentement dans les hématies fortement chargées d'hémoglobine foetale HbF (M.P. MULUMBA; M. WERY...).

Tableau n° 8 : Distribution de 480 enfants hospitalisés selon 5 tranches d'âge et selon le nombre de cas de "paludisme-maladie" (Cotonou, 1988-1989).

CLASSE D'AGE	0-5 mois	6-23 mois	2-5 ans	6-10 ans	11 ans et +	TOTAL
Effectif	67	221	122	47	23	480
%	14 %	46 %	25,4 %	9,8 %	4,8 %	100 %
Nombre de « paludisme-maladie » confirmés * (DP > 3.000 H.P.M.)	9	42	34	11	0	96
% par rapport à l'effectif de la tranche d'âge	13,4 %	19 %	27,9 %	23,4 %	0 %	20 %
% par rapport à tous les paludismes-maladies confirmés.	9,4	43,8	35,4	11,5	0	100
Nb de neuropaludismes * (DP > 3.000 H.P.M.)	0	5	9	2	0	16

Réf. : J.C. BOULARD, J.P. CHIPPAUX, Médecine Tropicale, vol. 50, n° 3 (1990, p. 318.

Le taux de complication du paludisme chez l'enfant en zone tropicale est 30 fois plus élevé que chez l'adulte, c'est à partir de la tranche de 10 à 14 ans que l'on observe une chute significative dans l'incidence du paludisme, ce qui témoigne de l'acquisition d'un état de semi-immunité (D. BAUDON).

3.2. Manifestation aiguës

Après une période d'incubation silencieuse d'une huitaine de jours s'installe progressivement un état nauséux céphalique peu évocateur, les podromes variables. Il y a une manifestation de lassitude : anorexie, asthénie, bâillements, toux sèche...

- la fièvre est souvent élevée mais non rythmée comme chez l'adulte;
- les symptômes digestifs peuvent se constater chez le nourrisson.

La splénomégalie varie très peu, environ 25 à 41%, alors que chez l'adulte elle peut atteindre 5 fois son volume normal.

Le neuropaludisme de l'enfant a un début rarement progressif, il est le plus souvent brutal dans des délais inférieurs ou égaux à 48 heures, les manifestations (triade) fièvre-convulsion-coma atteignent l'enfant en pleine santé. La mortalité des cas de neuropaludisme traités reste élevée. Dans l'évolution favorable la reprise de la conscience se fait en 24 à 36 h en général, mais peut être tardive. L'enfant guéri peut garder des séquelles graves dans près de 10% des cas, dont certaines s'atténuent très lentement.

Tableau n° 9 : Différences entre accès graves à *P. falciparum* chez l'enfant et chez l'adulte

	ENFANTS	ADULTES
DÉBUT AVEC TOUX	FRÉQUENTS	RARE
DURÉE DE LA PHASE PRÉ-PERNICIEUSE	COURTE (1-2 jours)	MOYENNE (< 2 jours)
CONVULSIONS (signification)	FRÉQUENTES (hyperthermie ou hypoglycémie ?)	MOINS FRÉQUENTES (encéphalite ou hypoglycémie ?)
ICTÈRE	RARE	FRÉQUENT
PARASITÉMIE INITIALE	ÉLEVÉE > 500 000/mm ³	VARIABLE 5 000 à 100 000/mm ³
HYPOGLYCÉMIE	FRÉQUENTE (précède le Tt.)	RARE (ou induite par quinine spécialement chez la femme enceinte)
INSUFFISANCE RÉNALE ORGANIQUE	RARE	FRÉQUENTE
CÈDÈME PULMONAIRE	RARE	MOINS RARE
DURÉE DU COMA SOUS TRAITEMENT	BRÈVE (1-2 jours)	LONGUE (2-4 jours)
SÉQUELLES NEUROLOGIQUES	POSSIBLES (= 10 % des cas)	RARES

D'après Molyneux, Liverpool School of Tropical Medicine, In : Severe and complicated malaria., O.M.S., 1990.

4. PALUDISME ET GROSSESSE

4.1. Influence paludisme-grossesse

L'influence du paludisme sur la grossesse en zone tropicale n'est pas négligeable, car des études révèlent une diminution des défenses immunitaires à l'égard du parasite se traduisant par une augmentation de la gravité des accès et de leur fréquence; le taux d'anticorps est bas avec une parasitémie élevée (R.N. PRASAD...).

Chez les primigestes les effets sont plus prononcés. La séquestration des globules rouges parasités au niveau du placenta crée des problèmes d'ordre nutritionnel au fœtus d'où un poids légèrement inférieur à la moyenne normale (G.L. LARKIN; P.E. THUMA).

Lors du paludisme on peut assister à des avortements par mort fœtale ou un travail prématuré, mais ces problèmes peuvent être évités par une préimmunisation spécifique de la maman (G. SHUKLA, P.J. ASNANI...).

4.2. Paludisme congénital

Pendant de nombreuses années on a pensé que le paludisme congénital était très rare du fait de la barrière placentaire, c'était sans compter avec les capacités techniques de détection du parasite. Les pourcentages rapportés dans les pays du tiers monde sont en dessous de la réalité, car le nouveau-né bénéficie d'un mécanisme immunitaire qui maintient le taux de parasitémie en dessous du seuil cliniquement détectable.

Il faut aussi préciser que la plupart des nouveau-nés sont asymptomatiques pendant les premiers jours de la vie, pour certains, il faut attendre 3 à 4 semaines pour observer des symptômes cliniques (G.L. LARKIN and P.E. THUMA). Des études faites au Zaïre et en Zambie confirment ce fait. Sur 65 nouveau-nés, dont la plupart des mamans sont infectées, 19 ont présenté une parasitémie, soit 29%, mais seuls sept ont présenté une fièvre extra-utérine dans les 24 h, les autres sont restés asymptomatiques (LARKIN).

CHAPITRE IV : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

1. GENERALITES

La pénétration d'un corps étranger en occurrence du parasite déclenche une réponse immunitaire qui a pour but la destruction de ce dernier. Cette réponse n'est possible que si l'organisme reconnaît ce corps étranger ou les différents produits qu'il génère. On assistera alors à la production d'anticorps ou à l'apparition de lymphocytes immunocompétants.

2. ANTIGENES PARASITAIRES

2.1. Modifications des antigènes

Les modifications morphologiques du parasite tout au long de son cycle correspondent à des modifications antigéniques d'où l'existence de plusieurs antigènes à des localisations diverses.

Ce sont pour la plupart des protéines constitutives du parasite ou des excréments de son métabolisme. Parmi une trentaine d'antigènes responsables d'une réponse immunitaire seuls quelques-uns sont très bien connus et présentent une réponse claire :

2.2. la protéine circomsporozoïte (CS)

C'est une protéine qui recouvre uniformément la surface des sporozoïdes, elle contient une région centrale constituée d'une trétrapaptide répétitif $(NANP)_n$ dont (n) varie suivant l'espèce plasmodiale.

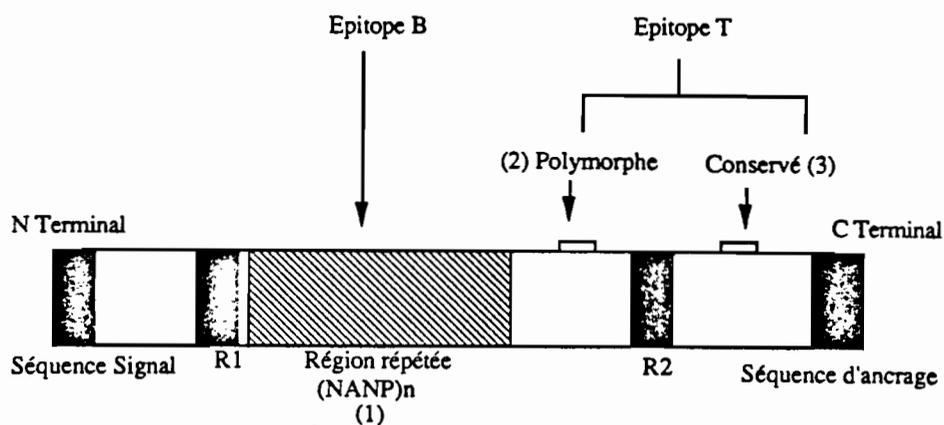
2.3. le Ring infected Erythrocyte Surface Antigène (RESA)

C'est l'antigène de la phase asexuée du plasmodium, il est constitué d'unités répétitives de quatre acides aminés (EENU) et de 8 acides aminés (EENUEMDA) dans sa région 3', de 11 acides aminés dans la région 5'.

2.4. la gp.200

C'est une glycoprotéine qui est la composante principale de la surface des merozoïdes.

Figure n° 4 : Structure de la protéine circomsporozoïte de *P. faciparum*



Extrait dans "Paludisme", édition ELLIPSE, 1991, p. 231.

3. REPOSE IMMUNITAIRE

3.1. Réponses à médiation cellulaire et humorale

Les sporozoïtes et les formes sanguines du parasite sont les cibles favorites de la réaction immunitaire.

Les natural Killer (NK) jouent probablement un rôle de premier plan dans la défense contre l'infection. Ils causent la lyse des schizontes érythrocytaires, leur pouvoir cytotoxique est exalté par les taux élevés d'IFN . (A.S.S. ORAGO, C.A. FACER).

Le mécanisme par lequel les NK interagissent avec les schizontes n'est pas clairement défini, mais on sait qu'une addition de néomycine in vitro inhibe les effets destructeurs sur le parasite.

Au cours de l'infection palustre on assiste à l'apparition d'une série de protéines reconnaissables par les cellules immunitaires :

- le CS est rapidement reconnu dès la pénétration des sporozoïtes dans l'organisme par les lymphocytes B. Cette reconnaissance est rendue possible par la partie centrale de la protéine qui constitue un épitope B. Le processus immunitaire est mis en route avec une activation polyclonale des lymphocytes B entrant dans la production d'anticorps (Ig) dont la plupart sont non spécifiques.

- les anticorps dirigés contre les sporozoïtes sont capables soit d'altérer leur revêtement de surface, soit d'inhiber leur pénétration dans les hépatocytes, soit même de retentir sur le

développement intra-hépatocytaire (J.P. DEAN GOLDRING; David A. BRAKE...).

Le RESA apparaît dès la pénétration du parasite dans les érythrocytes (JACQUES THELU; ILMACE S; C. BOUDIN) et par l'intermédiaire des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), il stimule les lymphocytes T, qui vont produire un certain nombre de lymphokines dont le but est d'augmenter le pouvoir agressif de l'hôte à l'égard du parasite :

- l'interleukine -2 active la division et la croissance des lymphocytes T et active également les cellules B;
- l'interferon agit sur les CPA.

On a pu constater durant l'infection des concentrations très élevées en INF , en néoptérine et en IL-2 d'autant plus chez l'Européen que chez l'Africain (P. RINGWALD; F. PERON; J.F. VUILLEZ...).

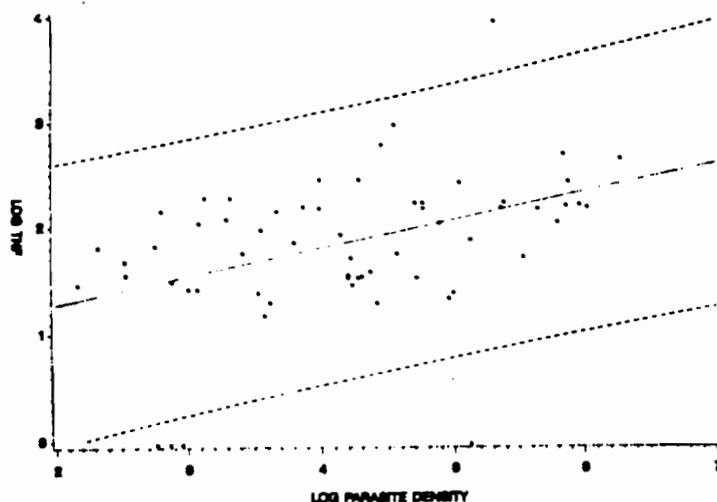
3.2. Tumor necrosis Factor (TNF) et Malaria

Le tumor necrosis factor, un cytokine produit par les monocytes (macrophages) et les lymphocytes T joue un rôle important dans la réponse de l'hôte à l'infection et lors de l'inflammation. Parmi les effets systémiques, il agit comme un pyrogène endogène et entraîne aussi un choc endotoxique. Un taux élevé de TNF a été rapporté dans diverses infections chroniques et aiguës, y compris dans les parasitémies sévères. Récemment, des taux élevés de TNF ont été constatés chez des enfants africains et des voyageurs européens victimes de la malaria.

. Complication et taux de TNF.

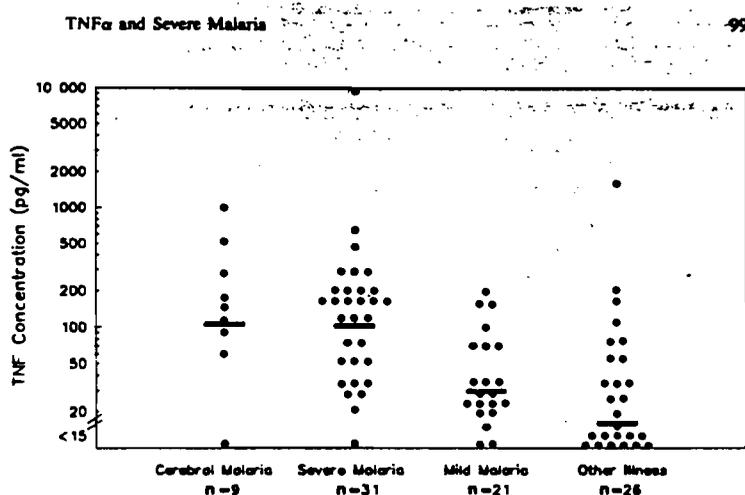
Le taux de TNF_{α} croît avec l'augmentation de la parasitémie. Chez des enfants africains malades, on a constaté que ceux qui étaient en état comateux avaient un taux très élevé de TNF. On a pu ainsi suggérer que la physiopathologie de la malaria est en corrélation avec une concentration élevée en TNF (N. SHAFER; GEORGE E.G.; K. HEDBERG...).

Figure n°5



Journal of Infection Disease (1991, vol. 163, p. 97).

Figure n°6



J.I.D. (1991), vol. 163, p. 99.

La production du TNF est stimulée lors de la rupture des schizontes érythrocytaires et entraîne des conséquences à la fois positives et négatives; positives par son action anti-parasitaire; négatives quant à son action pyrogène et endotoxique.

4. CAUSES IMMUNOLOGIQUES DE LA SEQUESTRATION

La cytoadhérence des globules rouges parasités aux capillaires est un facteur de virulence dans la malaria. Elle est le résultat de la reconnaissance croisée des globules parasités par des récepteurs dont la distribution dans l'organisme de l'hôte est très diverse. Ces récepteurs se rencontrent dans tous les tissus, y compris les cellules endothéliales des vaisseaux : ce sont les inter-cellular adhesion molecule (ICAM₁ ou CD₅₄), une autre classe de récepteur a récemment été reconnue comme jouant

le même rôle, le CD₃₆ (C.F. OCKENHOUSE; R. BETAGERI; T.A. SPRINGER...).

L'ICAM est une glycoprotéine transmembranaire de 80-115 Kd. C'est un monomère avec cinq régions servant de point d'attache. Son principal rôle est de se lier aux leucocytes et lymphocytes et de favoriser leur migration extra-vasculaire, point de départ de la réponse immunitaire.

Lors de l'infection, la présence de certains des cytokines tel le TNF régulent à la hausse l'exposition des ICAM à la surface des cellules endothéliales favorisant ainsi la captation des hématies parasitées. Il se forme des agrégats qui bouchent les capillaires de faible diamètre. La réponse inflammatoire a pour conséquence de favoriser le phénomène de séquestration (A.R. BERENDT; A. McDOWAL; A.G. CRAIG...).

5. IMMUNISATION NATURELLE

Il est fréquent d'observer chez des sujets soumis à des infections plasmodiales fréquentes et répétées des parasitémies persistant à des taux faibles et une absence de manifestations cliniques. Cet état de prémunition est une acquisition progressive dans le temps (2 à 5 ans), mais disparaît quelques mois (12-24 mois) après que le sujet ait quitté la zone endémique (S. KRAJDEN; D.M. PANISKO; B. TOBE...).

D'autre part, on a constaté, au cours des réinfections, l'apparition d'immunoglobuline de plus en plus importante de la classe des IgM, IgG, dont la spécificité antimalarique est variable, mais concurrent à limiter progressivement les réinfections et/ou la parasitémie, sans jamais parvenir à être totale-

ment stérilisante (JACQUES T.; ILMASSE S.Z....); (P. DELORON and MICHEL COT); (J.C. CUISINIER-RAYNAL; F. BIRE...).

CHAPITRE V : RESISTANCE NATURELLE

1. GENERALITES

C'est un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique lié à une propriété inhérente à l'homme : l'exemple démonstratif est fourni par la résistance spontanée de l'homme aux infections par les plasmodium, parasites d'autres animaux.

Elle est dans certains cas spécifique à l'espèce plasmodiale et liée à une exigence du parasite (besoins nutritionnels précis) ou bien résulter de la présence dans l'organisme humain d'une substance néfaste au parasite.

Le plus souvent la résistance innée résulte de la présence de facteurs situés à la surface ou à l'intérieur des globules rouges.

2. FACTEURS LIES A LA MEMBRANE ERYTHROCYTAIRE

L'absence d'antigène érythrocytaire du groupe Duffy est un facteur de résistance innée contre le paludisme à *P. vivax* (et *P. Knowlesi* chez le singe). L'antigène Duffy dispose de déterminants qui constituent des récepteurs spécifiques pour l'adhésion et la pénétration des mérozoïdes (J.M. ADAMS; D.E. HUDSON; M. TORII...). Ceci explique l'absence ou la rareté de paludisme à *P. vivax* chez les individus du groupe sanguin Duffy négatif (Africains et Noirs Américains en particulier).

L'âge métabolique des érythrocytes joue également un rôle dans la résistance à l'infection :

- P. vivax et P. ovale ont une prédilection pour les globules rouges jeunes;
- P. Malariae infecte préférentiellement les hématies matures;
- P. falciparum infecte les deux types avec une préférence pour les plus jeunes.

Les érythrocytes contenant de l'hémoglobine S offre moins d'infection par la nature falciforme des hématies.

3. FACTEURS INTRA-ERYTHROCYTAIRES

Les facteurs de résistance intra-érythrocytaire sont le plus souvent d'origine génétique et concernent les modifications structurales de l'hémoglobine et les changements quantitatifs dans la synthèse de ces chaînes (Thalasémie) ou le déficit en certains enzymes tel la glucose 6 Phosphodeshydrogenase (G6PD) (G.A. LUZZI; G. PASVOL).

3.1. Hémoqlobines (Hbs)

Contrairement à une conception assez répandue selon laquelle les sujets porteurs d'Hbs seraient exempts de fièvre palustre, les études récentes montrent que le drepanocytaire, quel que soit son phénotype, est sujet à l'infection palustre tout comme l'individu normal. L'Hbs n'est donc pas un facteur limitant de l'infection palustre (A. SANGARE; J. SANOGO; E. EBONGO...).

Cependant, on peut noter que la virulence du plasmodium est atténuée chez ces sujets (D. GENDREL; M. KOMBILA; M. NARDOU...).

Cette hypothèse est confirmée par plusieurs travaux :

- 1946 - BEET dans une étude statistique chez des Noirs en Rhodésie affirme l'existence d'une action protectrice de la drepanocytose à l'égard de la malaria;
- 1958 - LAMBOTT LEGRAND montre au Zaïre que la mortalité due au paludisme est relativement faible chez les sujets sicklémiqes;
- 1956 - RAPER constate l'absence du neuropaludisme chez les sujets drépanocytaires à Kampala.

En conclusion, l'Hbs ne modifie pas la sensibilité au paludisme, mais atténue l'expression de la gravité de l'accès palustre (A. SANGARE; I. SANOGO...).

Tableau n° 10

Prévalence des signes cliniques observés au cours de l'accès palustre chez les 24 patients drépanocytaires

Signes cliniques	Nombre	Prévalence (%)
Céphalées	19	79,16
Frissons	23	95,83
Sueurs	21	87,50
Contractions	24	100
Nausées	15	62,50
Vomissements	18	75
Douleurs abdominales	0	0
Pleur conjonctivale	14	58,33
Ictère	11	45,83
Splénomégalies	14	58,33
Hépatomégalies	7	29,16
Coma	0	0
Obnubilations	0	0
Autres troubles de la conscience	0	0
Troubles moteurs	0	0
Anormales des réflexes	0	0
Choc hémoglobinuric	0	0

Médecine d'Afrique noire, 1990, vol. 37 (5), p. 271.

3.2. Hémoglobine foetale HbF

Elle exerce des effets inhibiteurs contre le parasite et ceci est démontré chez les hématies provenant de nouveau-nés ainsi que chez les adultes présentant une persistance héréditaire d'HbF. Il fournit une explication sur la protection antipalustre observés chez les nouveau-nés de moins de 6 mois, cette protection peut s'étaler durant les deux premières années de la vie (P. AMBROISE-THOMAS). En zones endémiques certains bébés présentent une parasitémie provoquée par une transmission materno-foetale, mais qui n'est pas suivie de paludisme congénital.

CHAPITRE VI : TRAITEMENTS ET PREVENTION

1. MEDICAMENTS ANTIMALARIQUES

Depuis la découverte empirique de l'activité du quinquina jusqu'à nos jours, plusieurs centaines de milliers de médicaments antimalariques ont été étudiés et dont certains sont utilisés. Actuellement, moins d'une dizaine de produits sont disponibles.

Les médicaments utilisés se répartissent en deux groupes : les schizontocides et les gamétocytocides.

1.1. Les schizontocides

Les schizontocides sont des médicaments actifs sur les formes asexuées intra-érythrocytaires. On les divise en deux groupes : les antimalariques majeurs et ceux dits mineurs.

1.1.1. Les antimalariques majeurs

Le groupe est constitué des produits suivants : chloroquine, amodiaquine, quinine, quinidine, cinchonine, méfloquine, Halofantrine, Fansidar (sulfadoxine-pyriméthamine).

Ce sont des dérivés de la quinoléine, sauf le Fansidar. Ils sont caractérisés par une action rapide et ne favorisent pas l'apparition des résistances (M. DANIS). Quatre de ces produits présentent des actions au niveau cardiaque d'où l'utilisation d'un schéma thérapeutique avec des concentrations suffisamment

élevées, mais de telle sorte à éviter les pics de concentration responsables d'accidents cardiaques.

a) Quinine (Quinimax^R)

La quinine est hautement efficace contre les schizontes érythrocytaires de toutes les espèces plasmodiales, mais sans action sur les formes hépatiques (M. DANIS).

Les doses généralement préconisées sont de 1,5 à 2g/jour, soit 24 à 25 mg/kg/jour de quinine base réparties en trois administrations de 8 mg/kg à des intervalles de 8 heures. Ces doses seront maintenues pendant 5 à 7 jours.

Les schémas thérapeutiques classiques ne permettent d'atteindre des concentrations sanguines efficaces qu'après trois jours de traitement (P. DRUILHE, PH. BRASSEUR). Une dose de charge est nécessaire pour avoir une bonne efficacité mais une précaution est à prendre si l'individu a déjà ingéré des quinoléines.

La quinine est rapidement et presque totalement absorbée par voie orale, elle pénètre bien dans les hématies mais s'y concentre peu, la demi-vie d'élimination est variable 11 heures pour un sujet apyrétique, 16 heures au cours d'un accès palustre et 18 heures dans l'accès pernicieux.

b) Chloroquine

C'est un excellent antimalarique, bien qu'on assiste à l'apparition de nombreuses souches de *Plasmodium falciparum* résistantes dans certaines zones endémiques.

Elle permet d'obtenir des concentrations efficaces qui se maintiennent pendant une semaine environ du fait de sa longue demi-vie d'élimination (M. DANIS). Sa résorption par voie orale est $\geq 70\%$ et pénètre activement dans les hématies.

c) Amodiaquine

Elle a une activité comparable à la chloroquine mais présente plus d'effets secondaires : neutropénie, agranulocytose, hépatite.

d) Méfloquine (LARIAM^R, MEPHAKIN^R)

Elle est active sur les schizontes des 4 espèces plasmodiales, elle est métabolisée par le foie et subit un cycle entérohépatique avec une demi-vie longue de l'ordre de 21 jours, mais variable suivant les individus (8 à 28 jours).

La dose est de 1 à 15 g/jour en 3 prises et on obtient une apyrexie en 2 à 3 jours et une disparition de la parasitémie au bout de 3 à 4 jours.

e) Halofantrine (HALFAN^R)

Elle est active uniquement sur les schizontes de trois espèces à des doses de 1,5 g/jour en 3 prises de 6 h (P. falciparum, P. ovale, P. vivax).

Son métabolisme est essentiellement hépatique avec une demi-vie courte de l'ordre de 24 à 40 heures.

f) Fansidar

C'est une association sulfadoxine-pyriméthamine, ces deux produits entraînent une synergie d'activité entraînant en une prise unique la disparition de la fièvre et de la parasitémie en 2 à 3 jour sur les souches sensibles de *Plasmodium falciparum*. Il existe parfois des résistances à la pyriméthamine qui influent sur l'efficacité du Fansidar.

Des associations comparables au Fansidar existent : Dapsone-pyriméthamine (maloprine^R). Fansidar-méfloquine (Fansimef^R).

g) Nouveau schizontocide Quinghaosu

Il est préparé à partir des feuilles d'une armoise de Chine (*Artémisia annua*), il a une action très rapide mais une demi-vie courte.

1.1.2. Antimalariques mineurs

Les antimalariques mineurs sont des médicaments avec une action lente et/ou incomplète et dont l'usage induit rapidement des résistances (P. DRUILHE, PH. BRASSEUR). Ce qui justifie que ces produits soient moins utilisés sauf dans les cas d'association où des synergies d'action sont prouvées.

Ce groupe est constitué par les produits suivants : Proquanil-cyclines-clindamycine-sulfamidés (Sulfadoxine)-pyriméthamine-triméthoprine.

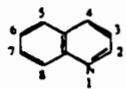
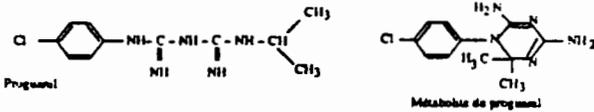
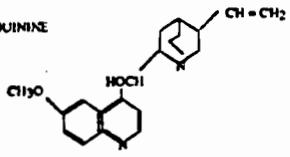
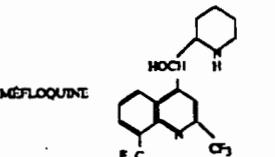
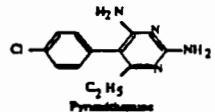
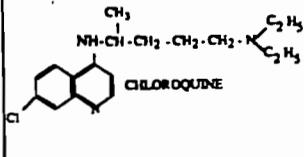
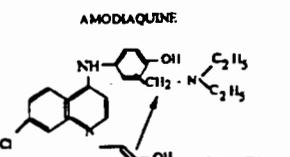
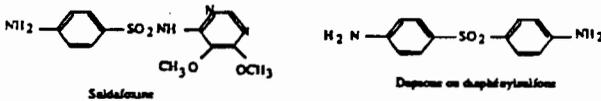
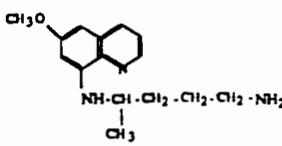
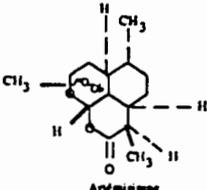
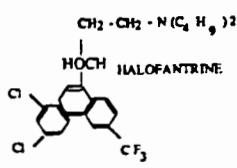
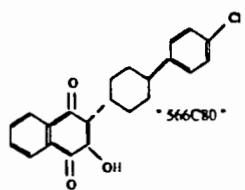
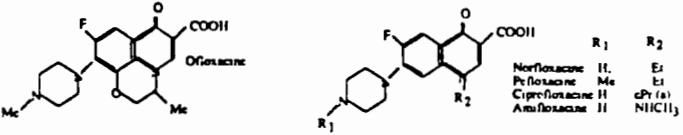
1.2. Gametocytocides

Actuellement, seul un représentant reste disponible dans certains pays : la primaquine.

La primaquine est active sur les gametocytes de toutes les espèces plasmodiales, mais aussi sur les schizontes hépatiques de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax*, les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax*.

C'est le seul produit capable de donner une guérison complète en l'absence de réinfection.

Tableau n° 11 : Formules chimiques des antimalariques

<p>NOYAU QUINOLÉINE</p> 	 <p>Proguanil</p> <p>Métabolite de proguanil</p>															
<p>QUININE</p>  <p>CARBINOL-4-QUINOLÉINES</p>  <p>MÉFLOQUINE</p>	 <p>Pyriméthamine</p> <p>ANTI-FOLINIQUES</p>															
<p>AMODIAQUINE</p>  <p>CHLOROQUINE</p>  <p>AMOPYROQUINE</p> <p>AMINO-4-QUINOLÉINES</p>	 <p>Sulfadoxine</p> <p>Diposon ou diaphénylsulfone</p> <p>ANTI-FOLIQUES</p>															
<p>PRIMAQUINE</p>  <p>AMINO-8-QUINOLÉINES</p>	 <p>Artemisine (Qinghaosu)</p> <p>SESQUI-TERPENE-LACTONE PEROXYDE</p>															
<p>HALOFANTRINE</p>  <p>CARBINOL-9-PHÉNANTHRENE</p>  <p>3-HYDROXY-14-NAPHTHOQUINONE</p>	 <p>Ofloxacine</p> <p>FLURO-QUINOLONES</p> <table border="1" data-bbox="1224 1467 1402 1579"> <thead> <tr> <th></th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Norfloxacine</td> <td>H</td> <td>Et</td> </tr> <tr> <td>Pefloxacine</td> <td>Me</td> <td>Et</td> </tr> <tr> <td>Ciprofloxacine</td> <td>H</td> <td>oPr (s)</td> </tr> <tr> <td>Amifloxacine</td> <td>H</td> <td>NHCl₃</td> </tr> </tbody> </table>		R ₁	R ₂	Norfloxacine	H	Et	Pefloxacine	Me	Et	Ciprofloxacine	H	oPr (s)	Amifloxacine	H	NHCl ₃
	R ₁	R ₂														
Norfloxacine	H	Et														
Pefloxacine	Me	Et														
Ciprofloxacine	H	oPr (s)														
Amifloxacine	H	NHCl ₃														

2. TRAITEMENTS

2.1. Généralités

Le traitement a pour but la destruction de toutes les formes parasitaires présentes dans l'organisme. Pour cela il faut que le choix des antimalariques obéisse à certains critères pour être efficace :

- identification de l'espèce plasmodiale en cause;
- densité parasitaire;
- résistance éventuelle, s'il s'agit de *Plasmodium falciparum*.

2.2. Traitement de l'accès aigü à *P. falciparum*

En l'absence de résistance, la chloroquine reste un traitement de choix et doit être administrée de façon à avoir un pic plasmatique élevé entraînant une concentration efficace rapide et irréversible dans le parasite et sa destruction précoce (G. CHARMOT et J.P. COULAUD).

On prescrit souvent 10 mg/kg (0,300 g) chez l'adulte, et pour les 3 à 4 jours suivants on se contente de 5 mg/kg. Au bout de 5 jours avec une dose totale de 35 mg/kg on obtient une suppression de la fièvre et de la parasitémie.

En cas de résistance à la chloroquine, l'amodiaquine peut être utilisé en perfusion à la dose de 0,83 mg/kg et par heure, en sous-cutané ou en intramusculaire à la dose de 2,5 mg/kg toutes les 6 heures.

Certains antimalariques comme le Fansidar et la Méfloquine peuvent aussi être utilisés. La quinine est également utilisée par voie orale à raison d'une prise quotidienne de 24 mg/kg répartie en 3 prises pendant 3 jours.

2.3. Traitement de l'accès sévère à P. falciparum

Devant des signaux d'alarme et vu la multiplication rapide de l'hématozoaire on administrera un schizontocide à action rapide par voie parentérale : la chloroquine peut être donnée mais en pratique on s'adressera à la quinine par peur d'une résistance à la chloroquine.

En intraveineux on utilise 8 mg de quinine par kg à passer en 4 heures toutes les 8 heures dans une solution glucosée à 5% (250 ml pour l'adulte). Une dose de charge n'est pas nécessaire (G. CHARMOT).

Dans les cas sérieux on commence les traitements par voie parentérale avant de pouvoir faire un relais par voie orale.

2.4. Traitement du palu à P. vivax, P. ovale et P. malariae

Le traitement de ces formes de paludisme ne cause pas de problème. Ces trois espèces sont très sensibles à la chloroquine, à la méfloquine et à l'halofantrine.

La chloroquine demeure le traitement de choix car mieux tolérée et moins coûteux. Le traitement se fait à raison de 25 mg/kg en trois jours pour un adulte.

Pour éviter les rechutes tardives de *P. ovale* et de *P. vivax* on peut utiliser la primaquine capable d'assurer la destruction du parasite à tous les niveaux.

2.5. Traitement des cas particuliers

2.5.1. Femmes enceintes

Le traitement ne pose pas de problème particulier chez la femme enceinte. On fera le plus souvent appel à la quinine ou à la chloroquine, le Fansidar est à éviter pendant le dernier mois de la grossesse. Après la guérison, une chimioprophylaxie sera prescrite par la chloroquine (300 mg/semaine) ou le proguanil 200 mg/jour (G. CHARMOT et COULAUD).

2.5.2. Malades non immunisés

Outre les jeunes enfants autochtones, ce sont les touristes, les expatriés et de plus en plus les Africains des grandes villes, chez qui la malaria est plus sévère. On donnera de la chloroquine ou de l'amodiaquine. Si la maladie est survenue après une chimioprophylaxie à la chloroquine, on aura alors recours entre la quinine orale ou parentérale et des médicaments tels le Fansidar et les antimalariques récents : méfloquine, halofantrine, ou le fansimef.

2.5.3. Porteurs asymptomatiques

En région endémique ils traduisent une tolérance acquise, ces sujets ne nécessitent pas de traitement urgent, mais par mesure de prudence les cas dépistés doivent être traités par un schizontocide.

2.6. Traitements symptomatiques

2.6.1. Anémie

Si on constate une baisse d'hémoglobine en dessous de 7 g/dl ou d'un hématoците inférieur à 20%, une correction par la transfusion est nécessaire mais en prenant soin d'écartier tout risque de contamination par d'autres maladies.

2.6.2. Convulsions

Le meilleur traitement est le diazepam en I.V. lente de 10mg/kg chez l'adulte et de 0,15 mg/kg chez l'enfant. Le phénobarbital peut aussi être utilisé en I.M. malgré qu'il soit moins actif.

2.6.3. Coma

Lors du coma le maintien de la voie respiratoire par intubation est nécessaire de même que la mise d'une sonde urinaire.

2.6.4. Oedèmes pulmonaires

On utilise le plus souvent le furosévide en I.V. à raison de 20 mg chez l'adulte et de 0,3 mg/kg chez l'enfant.

3. PREVENTION

3.1. Généralités

La chimioprophylaxie et la lutte contre les piqûres d'anophèles sont les deux mesures de base en attendant la naissance d'un vaccin efficace. Les méthodes préventives sont différentes suivant les individus que l'on divise en deux grands groupes : les individus vivant en région endémique et les voyageurs ou expatriés.

3.2. Sujets autochtones

On parlera de chimioprophylaxie collective pour les sujets autochtones. Elle a pour but le contrôle du paludisme par la lutte antivectorielle et par l'utilisation de médicament contre le plasmodium (D. BAUDON).

L'éducation sanitaire des autochtones, l'urbanisation, l'amélioration de l'hygiène participent à la régression et au contrôle de la malaria.

Dans ce travail on n'évoquera pas en profondeur la lutte antivectorielle nécessitant l'utilisation d'insecticides, d'agents répulsifs et les agents de lutte biologiques, mais néanmoins on précisera que des moyens mécaniques d'isolement sont possibles :

3.2.1. Isolement mécanique

- Moustiquaire : bien utilisée, elle procure une protection totale contre les moustiques, pour éviter des risques d'échec on peut imprégner la moustiquaire d'insecticides pyréthrinoïdes.

- Les grillages métalliques ou plastiques de petits diamètres placés aux portes, aux fenêtres et autres trous, isolent parfaitement les maisons des moustiques.

3.2.2. Chimioprévention

- Chloroquine : Nivaquine^R

C'est l'antimalarique le plus utilisé dans le cas de la chimioprophylaxie, mais son usage actuel est limité par l'extension de la chloroquino-résistance de *P. falciparum*.

En prophylaxie la dose est de 100 mg/jour en 6 jours/semaine, mais les pays anglophones préfèrent 300 mg 1 fois par semaine.

- Amodiaquine : flavoquine^R camoquin^R

Ce produit n'est pas utilisé en chimioprophylaxie à cause de ses effets secondaires, mais reste efficace pour les cas des traitements.

- Proguanil : Paludrine^R

Il a une action très lente mais suppressive sur les formes tissulaires. Pour éviter l'apparition de résistance sa dose de 200 mg/jour est associée à de la chloroquine à raison de 300 mg/semaine.

- Pyriméthamine : Daraprim^R, Malocide^R

Elle n'est pas indiquée en prophylaxie et son utilisation ne se conçoit qu'en association avec d'autres produits. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte. On la retrouve dans la fansidar pour le traitement des formes chloroquino-résistantes (500 mg de sulfadoxine + 25 mg de pyriméthamine en comprimé, 400 mg et 20 mg en ampoule). D'autres associations existent mais sont rarement utilisées : Maloprim^R (pyriméthamine-sulfalène), Metakelfin^R (pyriméthamine-sulfalène).

- Méfloquine : Lariam^R

Très active contre la majorité des souches de *P. Falciparum* résistantes à la chloroquine son utilisation prophylactique est de 200 mg/semaine, mais on ne doit pas dépasser 15 semaines.

- Quinine : Quinimax^R

Son utilisation dans un but prophylactique est à déconseiller. Elle est seulement réservée au traitement de la maladie.

- Halofantrine : Halfan^R

C'est un produit très actif sur les souches résistantes à la chloroquine, il n'est pas utilisé en prophylaxie, mais dans les zones à haut niveau de chloroquino-résistance ou de multirésistance, il peut être préconisé.

3.3. Prévention chez le voyageur et l'expatrié

Chez ces sujets, la prophylaxie dépend de la durée du voyage et de la région de séjour. Les techniques de prévention ne peuvent être systématisées, d'où des répartitions qui obéissent à ces critères (A. BOURGEADE, B. FOUGERE, Y. NOSNY).

a) Pays exempts de paludisme ou éradiqués

Pas de prévention dans ces pays, de même que dans un déplacement limité en zone urbaine indemne.

b) Séjour de moins d'une semaine dans une zone à P. vivax

Dans ce cas, les conseils sont basés sur la seule prévention des piqûres infestantes car le risque est faible et le palu bénin.

c) Séjour prolongé dans une zone à P. vivax

Si le séjour se prolonge on associe à la lutte anti-moustique un traitement de réserve à la chloroquine ou un traitement d'un seul jour à l'halofantrine, ou la méfloquine. Le Fansidar moins actif sur P. vivax est à éviter.

d) Séjour de moins de 8 jours dans une zone à P. faciparum

Dans ces séjours avec exposition au P. falciparum, la lutte anti-moustique est associée à un antimalarique dont la nature dépendra de l'état de résistance des souches locales :

- chloroquine pour les zones sensibles;
- chloroquine + proguanil pour les zones de résistance modérée;
- méfloquine pour les zones de haute résistance.

Devant l'incertitude du niveau exact de la résistance certains médecins, dans le souci de protection de leurs voyageurs, choisissent la méfloquine.

e) Séjour de 8 jours à 3 mois dans une zone à P. falciparum sensible

Pour ces voyageurs, on associera à la lutte anti-moustique la chloroquine pour éviter de prendre des risques, on prescrit un traitement de sécurité à base d'halofantrine, de méfloquine ou de fansidar.

Si le séjour se prolonge au-delà de 3 mois, on se contente de la lutte anti-moustique et d'un traitement de réserve à l'un des produits cités plus haut.

f) Séjour dans une zone à P. falciparum de résistance modérée

Pour un séjour de 8 jours à trois mois on associe à la lutte anti-moustique une chimioprophylaxie et un traitement de réserve. En chimioprophylaxie on utilisera une association chloroquine-proguanil ou chloroquine seule. Exceptionnellement on prévoira une utilisation de la méfloquine du fait de la résistance.

Pour les préventions de longue durée (supérieure à 3 mois, la chimioprophylaxie est à déconseiller car elle contribue au développement de la résistance sans oublier les effets secondaires. Dans ce cas on préférera la lutte anti-moustique et un traitement de réserve.

g) Séjour en zone de haute résistance

Dans ces zones de haute résistance, une chimioprophylaxie est inefficace, surtout celle utilisant la chloroquine : l'amodiaquine peut être utilisé avec une durée limitée, on associera alors à la lutte anti-moustique un traitement de réserve à base de quinine, d'amodiaquine ou de méfloquine.

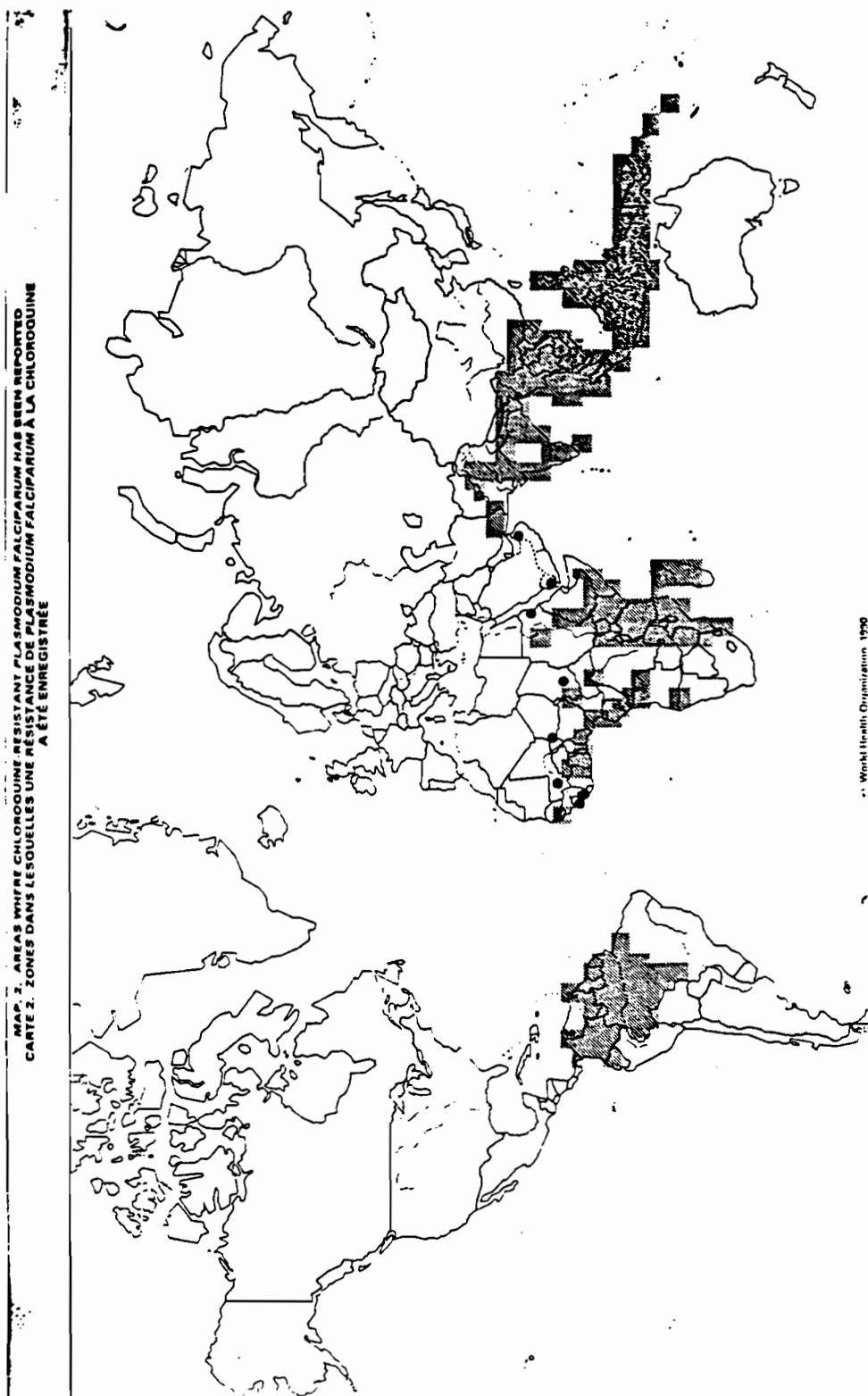
En conclusion, la chloroquine demeure la seule prophylaxie qui puisse être conseillée sans risque, son efficacité est encore notable, surtout dans certains pays africains au Sud du Sahara (P. DRUILHE et P.H. BRASSEUR).

Tableau n° 12

LISTE DES PAYS SELON LE NIVEAU DE CHIMIO-RÉSISTANCE DU PALUDISME
(D'APRÈS BULL. ÉPIDÉMIOL. HEBDOM., 26/1989).

Pays du groupe I Pas de <i>P. falciparum</i> ou pas de chloroquino-résistance rapportée	Pays du groupe II Chloroquino-résistance présente.	Pays du groupe III Prévalence élevée de chloroquino-résistance et multirésistance.
<i>Amérique</i> : Argentine, Belize, Costa-Rica, Guatemala, Haiti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay, République dominicaine, Salvador, Nord Panama.	<i>Amérique</i> : Bolivie, Équateur, Panama (Sud), Pérou.	<i>Amérique</i> : Brésil, Colombie, Guyana, Guyane française, Surinam, Vénézuéla (Sud).
<i>Asie</i> : Chine (Nord-Est) Maldives.	<i>Asie</i> : Bangladesh, Bhoutan, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri-Lanka	<i>Asie</i> : Birmanie, Cambodge, Chine (États du sud et Hainan), Laos, Philippines, Thaïlande, Vietnam.
<i>Moyen-Orient</i> : Arabie Saoudite, Émirats arabes unis, Iraq, Oman, Syrie, Yemen, Yemen démocratique.	<i>Moyen-Orient</i> : Afghanistan, Iran	
<i>Afrique</i> : Égypte, Guinée, île Maurice, Mauritanie Sao Tome et Principe.	<i>Afrique</i> : Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Djibouti, Nord-, Cameroun, Comores, Éthiopie, Gambie, Ghana, Libéria, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigéria, Ouganda, République centrafricaine, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zambie, Zimbabwe.	<i>Afrique</i> : Bénin, Burundi, Sud-Cameroun, Congo, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Rwanda, Tanzanie, Zaire, Zanzibar, Côte d'Ivoire, Togo.
<i>Note importante</i> : Pas (Amérique-Asie) ou (Afrique) de transmission de paludisme en milieu urbain.		

Carte n° 3



Extrait dans "World health statistics quarterly 1990, vol. 43, p. 73.

CHAPITRE VII : CONCLUSION

Le paludisme est une maladie qui défie l'organisation mondiale de la santé, vu sa déclaration sur la "santé pour tous à l'an 2000". Actuellement, on assiste à l'apparition de résistance du parasite sur des médicaments qui ont fait leur preuve pendant des années.

La recherche dans le domaine de la malaria connaît des difficultés étant donné que cette maladie sévit principalement dans des zones où les conditions socio-économiques sont défavorables.

Une prise de conscience est donc nécessaire pour nous autres, Africains, dont presque la totalité du continent est victime. La santé et l'éducation sont les principales bases du développement. Des sacrifices à réaliser au profit de ces deux secteurs clés en valent la peine.

Le parasite ne connaît pas de frontière, une coopération inter-étatique, surtout au niveau des différents pays concernés, est nécessaire. Il faut se donner des moyens tant financiers qu'humains pour que la recherche progresse et pour qu'enfin la bataille engagée par LAVERAN et ROSS puisse se terminer par une victoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. GENTILINI et J.P. NOZAIS.
"Historique du paludisme".
Paludisme : édition ELLIPSES, 1991, pp. 17-20.
2. PIETRO ALANO and CARTER.
"Sexual differentiation in Malaria".
ANNUAL Reviews of Microbiology, 1990, vol. 44, pp. 429-449.
3. McBRUCE, P. ALANO, S. DUTHIE, R. CARTER.
"Commitment of malaria parasite *P. faciparum* to sexual and asexual development".
Parasitology, 1990, vol. 100, pp. 191-200.
4. O.M.S.
"Wold malaria sitution, 1988".
Rapp. Trim. STATIS. SANIT. mond., 1990, vol. 43, pp. 68-79.
5. JOHN H. ADAMS; DIANA E. HUDSON; M. TORII...
"The Duffy Receptor family of *P. Knowlesi* is Located within the Micronemes of invasive Malaria Merozoïde".
Cell. vol. 63, pp. 141-153, october 5, 1990.
6. D. BAUDON.
"Comment évaluer l'importance épidémiologique du paludisme en zone et endémie".
Médecine tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.
7. D. MAZIER.
"Cycle et biologie des plasmodiums".
Paludisme, édition ELLIPSE, 1991, pp. 25-33.

8. P. VAN GANSEN.
"Reproduction des protistes".
Biologie générale, édition Masson, 1989, pp. 222-225.
9. ZAFAR M. KAN; JEROME P. VANDERBERG.
"Eosinophil-rich, granulomatous inflammatory response to plasmodium Berghei hepatic schizont in nonimmunized Rats is age-related".
American Journal of tropical medicine and hygiene.
10. J. MOUCHET et P. CARNEVALE.
"Vecteur et transmission".
Paludisme, édition ELLIPSE, 1991, pp. 36-55.
11. B. CLAIR; M. WOLFF; J.P. BEDOS; B. REGNIER; J. LEBRAS; F. VACHOM.
"Accès pernicieux palustre de l'adulte".
Médecine Tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.
12. C.P. RACCURT; M. LEBRAS; J.C. CUISINIER-RAYNAL; C. RIPERT; B. CARTERON.
"Le paludisme d'importation dans les hôpitaux de BORDEAUX en 1987-1988".
Médecine Tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.
13. N. KODJOM; A. MOUNTONDJI.
"Aspects neuro-psychiatriques du paludisme de l'adulte en zone endémique".
Médecine d'Afrique noire, 1991, vol. 38 (12), pp. 817-822.
14. M.E. MOLYNEUX.
"The clinical Features of cerebral malaria in Children".
Médecine Tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.

15. M. DANIS.
"Symptomatologie".
Padudisme (universités francophones), édition ELLIPSE,
1991, pp. 88-95.
16. LI LI HSIAO; R.J. HOWARD; M. AIKAWA; T.F. TARASCHI.
"Modification of host cell lipid composition by the intra-erythrocytic human malaria parasite *P. falciparum*".
Biochem. Journal (1991), vol. 274, pp. 121-132.
17. A.R. DLUZEWSKI; P.R. FRYER; S. GRIFFITHS; R.J.M. WILSON;
W.B. GRATZER.
"Red cell membrane protein distribution during malarial invasion".
Journal of cell science, 1989, vol. 92, pp. 691-699.
18. C.R. ZEREZ; E.F. ROTH; S. SCHULMAN; K.R. TANAKA.
"Increased Nicotinamide Adenine Dinucleotide content and Synthesis in *P. falciparum*-infected human Erythrocytes".
Blood, vol. 75, n° 8 (15 April), 1990, pp. 1705-1710.
18. K. TANABE.
"Glucose transport in malaria infected erythrocytes".
Parasitology today, vol. 6, n° 7, 1990, pp. 225-299.
20. T.M.E. DAVIS; MAY HO; S. WICHAI.
"Changes in the peripheral blood eosinophil count in *P. falciparum* malaria".
ACTA TROPICA, vol. 48, 1991, pp. 243-245.
21. K. KIRK; M.Y. WONG; B.C. ELFord; C.I. NEWBOLD; J.C. ELLORY.
"Enhanced choline Rb⁺ transport in human erythrocytes infected with the malaria parasite *P. falciparum*".
Biochem. journal, vol. 278 (1991), pp. 521-525.

22. S. KRAJDEN; D.M. PANISKO; B. TOBE; S. YANG; J.S. KEYSTONE.
"Prolonged infection with *P. falciparum* in a semi immune patient".
Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 85 (1991), pp. 731-732.
23. B.S. DAS; S. MOHANTY; S.K. MISHRA; J.K. PATNAIK;...
"Increased Cerebrospinal fluid protein and lipid peroxydation products in patient with cerebral malaria".
Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 85 (1991), pp. 733-734.
24. N.W. IKPATT; A.A. ASINDI; I.A. EKANEN; M.I. KHALIL.
"Preliminary observation on cerebral malaria in Nigerian schildren".
East African medical Journal, vol. 67, n° 5, May 1990, pp. 341-347.
25. E. PONGPONRATN; M. RIGANTI; B. PUNPOOWONG; M. AIKAWA.
"Microvascular sequestration of parasitized erythrocytes in Human falciparum malaria : A Pathological Study".
Am. J. Trop. Med. Hyg., vol. 44 (2), 1991, pp. 168-175.
26. E. MOLYNEUX; S. LOOAREESUWAN; I.S. MENZIES; S.L. GRAINGER...
"Reduced hepatic blood flow and intestinal malabsorption in severe falciparum malaria".
Am. J. Trop. Med. Hyg., vol. 40 (5), 1989, pp. 470-476.
27. K. HOMAWOO; K. BISSANG; B. SONGNE; K. HANS-MOEVI; P. HEMOU; K.S. BENNET.
"Complication hémorragique du paludisme par rupture spontanée de la rate".
Médecine d'Afrique noire (1990), vol. 37 (1), pp. 38-40.

28. P.C. SAYLES; A.J. COOLEY; D.L. WASSOM.
"A Spleen is not necessary to resolve infection with plasmodium yoelii".
Am. J. of Trop. Med. and Hyg., vol. 44 (1), 1991, pp. 42-48.
29. M. ISEKI; J.R. BRODERSON; K.G. PIRL; I. IGARASHI; W.E. COLLINS and M. AIKAWA.
"Renal pathology in owl Monkeys in P. Falciparum vaccine Trials".
Am. J. of Trop. Med. and Hyg., vol. 43 (2), 1990, pp. 130-138.
30. THOMAS M.; COSGRIFF M.D.
"Pulmonary Edemain Falciparum malaria".
Chest, vol. 98 (1), July, 1990, pp. 10-11.
31. M.P. MULUMBA; M. WERY; N.B. NGIMBI; K. PALUKU; P. VANDER STUYFT; A. DE MUYNCK.
"Le paludisme de l'enfant à Kinschasa (Zaïre) : Influence des saisons, de l'âge, de l'environnement et du standing familial".
- Médecine tropicale, vol. 50 (1), janvier-mars 1990.
32. J.C. BOULARD; J.P. CHIPPAUX; B. AYIVI; N. AKOGBETO; A. MASSOUGBODJI; D. BAUDON.
"Une étude de la mortalité palustre dans un service hospitalier de pédiatrie au Bénin".
- Médecine tropicale, vol. 50, n° 3, juillet-septembre 1990.
33. M. MERLIN; A. DUPONT; E. DELAPORTE; H. CHERINGOU...
"Aspect épidémiologique du paludisme au Gabon".
- Médecine tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.

34. G. SHUKLA; P.J. ASNANI; S.R. BHUSNURMATH; U.K. VINAYAK.
"Prevention of malaria induced foetal abnormalities following immunization of mice with *P. berghei* merozoite antigen".
- Indian J. of med. and res. [A], vol. 91, sept. 1990, pp. 372-378.
35. R.N. PRASAD; K.H. VIRK; S.L. SHOLAPURKAR; R.C. MAHAJAN.
"Malaria infection during pregnancy".
- Transaction of the Royal Society of trop. medicine and Hygiene, 1990, vol. 84, p. 34.
36. G.L. LARKIN and P.E. THUMA.
"Congenital malaria in hyperendemic Area".
Am. J. of tropicale Med. and Hyg., vol. 45 (5), 1991, pp. 587-592.
37. K.M. PALUKU; M. MOORE; J. ROY; M. MA-DISU.
"Malaria infection in pregnant women in Zaïre : the effects and the potential for intervention".
Annals of trop. med. and parasitology, vol. 82, n° 2, pp. 113-120.
38. G.D. GIUDICE; C. TOUGNE; J.A. LOUIS; P.H. LAMBERT...
"A multiple antigen peptide from the repetitive sequence of the *P. Malriae* CS protein induces a specific antibody response in mice of various M.2 haplotypes".
European Journal of immunology, 1990, vol. 20, pp. 1619-1622.
39. D. STRUBER; W. BANNWARTH; J. RICHARD; L. PINK; R.H. MELOEN; H. MATILE.
"New B cell epitope in *P. falciparum* malaria CS protein".
European Journal of immunology, 1990, vol. 20, pp. 819-224.

40. P.D. SIMITSEK; E. RAMIREZ; Luc H. PERIN.
"Structural diversity of *P. falciparum* gp 200 is detected by T cells".
European Journal of immunology, vol. 20, pp. 1755-1789 (1990).
41. L. KABILAN; M. TROYE BLOMBERG; G. ANDERSON...
"Number of cells from *P. falciparum* immune Donors Mdt produce IINJ in vitro in response to Pf 155/Resa, a malaria candidate antigen".
Infection and immunity, vol. 58, n° 9 (1990), pp. 2989-2994.
42. H.C. WHITE; J. BROWN; K. MARSH; M. BLACKMAN; O. JOBE; F. SHENTON.
"The effects of *P. falciparum* malaria on immune control of B lymphocytes in Gambian children".
Clinical and experimental immunology (1990), vol. 80, pp. 213-218.
43. ANIL KUMAR; R. ARORA; P. KAUR; U.S. CHAUHAN; P. SMARMA.
"Universal T helper cell determinants enhance immunogenicity of a *P. falciparum* Merozoïde Surface Antigen Peptide".
The J. of immunology, vol. 148, pp. 1499-1505.
44. A.S.S. ORAGO, C.A. FACER.
"Cytotoxicity of human natural Killer (NK) cell subsets for *P. falciparum* erythrocytic schizonts : stimulation by cytokines and inhibition by neomycin."
Clin. exp. immunol., vol. 86, pp. 22-29 (1991).
45. A.E. BROWN; T.I. PARTIYA; H.K. WEBSTER.
"Macrophage activation in vivax Malaria : fever is associated Parasite immunology, vol. 13 (1991), pp. 673-679.

46. J.P. DEAN GOLDRING; D.A. BRAKE; L.A. CAVACINI; C.A. LONG...
"Cloned cells provide help for malaria specific polyclonal antibody response".
European journal of immunology, vol. 19 (1989), pp. 559-561.
47. T. JACQUES; S.Z. ILMASSE; C. BOUDIN; F. PEYRON.
"Development of natural immunity in plasmodium falciparum Malaria : study of antibody response by western immunoblotting".
Journal of clinical microbiology, vol. 29, n° 3, pp. 510-518.
48. N. SHAFER; G.E. GRAU; KATERINA HEDBERG...
"Tumor necrosis Factor and severe Malaria".
Journal of infection disease, 1991, vol. 163, pp. 96-101.
49. G.A. BUTCHER; T. GARLAND; A.B. AJOUKIEWICZ; I.A. CLARK.
"Serum Tumor necrosis factor associated with malaria in patient in Solomon Islands".
Transaction of the royal society of trop. med. and hyg., vol. 84 (1991), pp. 658-661.
50. C.F. OCKENHOUSE; R. BETAGERI; T.A. SPRINGER; D.E. STAUTON.
"P. falciparum-infected erythrocytes Bind ICAM₁ at the site distinct from LFA₁, MAC₁ and human rhinovirus".
Cell., vol. 68 (1992), pp. 63-69.
51. A.R. BERENDT; A.McDOWALL; A.G. GRAIG.
"The binding site on ICAM₁ for plasmodium falciparum-infected Erythrocytes overlaps, but is distinct from, the C.F.A. Binding site".
Cell., vol. 68, 1992, pp. 71-81.

52. PHILIPPE DELORON and MICHEL COT.
"Antibody ring infected erythrocyte surface antigen and the CS proteine of plasmodium falciparum in the rural community from Burkina-Faso".
Transaction of the Royal Society of trop. med. and hyg., 1990, vol. 84, pp. 191-195.
53. P. RINGWALD; F. PEYRON; J.P. VUILLEZ; J.E. TOUZE...
"Level of cytokines in plasma during P. falciparum malaria attacks".
Journal of clinical microbiology, vol. 29, n° 9, 1991, pp. 2076-2078.
54. J.C. CUISINIER-RAYNAL; F. BIRE; M. CLERC; J. BERNARD.
"Le syndrome dysglobinémique-hypocholestérolémie".
Médecine tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.
55. G.A. LUZZI; G. PASUOL.
"Cytoadherence of plasmodium falciparum-infected a-Thalassaemic red celles".
An. of trop. med. and parasitology, vol. 84, n° 4 (413-414).
56. A. SANGARE; I. SANOGO; E. EBONGO; M. MEITE...
"Contribution à l'étude des relations entre la dépranocytose et le paludisme".
Méd. d'Afrique noire, 1990, vol. 37, n° 5, pp. 268-273.
57. G. CHARMOT; J.P. COULAUD.
"Traitement du paludisme à P. falciparum en Afrique".
Méd. tropicale, vol. 50, n° 1, janvier-mars 1990.
58. A. BOURGEADE (1). B. FAUGERE; J. NOSNY.
"Prévention du paludisme chez le voyageur ou l'expatrié".
Méd. tropicale, vol. 50, n° 1, pp. 125-136.

59. P. DRUILHE; PH. BRASSEUR.
"Multi-chimiorésistance du paludisme en Afrique".
Semaine des hôpitaux de Paris, 1992, vol. 68, n° 3, pp. 54-59.
60. B. SORO; J.L. REY; R. HOUDIER; A. COULIBALY; C. LE CORRE.
"Avantage et inconvénient de la chimioprophylaxie anti-malarique".
Médecine d'Afrique noire, 1990, vol. 37, n° 5.

SOMMAIRE

	Pages
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
1. Avant-propos	1
2. Historique	1
CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE	5
A. Répartition géographique	5
1. Afrique	5
2. Amérique	6
3. Asie	7
4. Europe, Turquie et URSS	8
B. Agent causal	10
1. Généralités	10
2. Cycle de développement du plasmodium	10
2.1. Cycle chez l'homme	10
2.1.1. Phase hépatique	11
2.1.2. Phase sanguine	12
2.1.2.1. Cycle asexué érythrocytaire	13
2.1.2.1. Cycle sexué érythrocytaire	14
2.2. Cycle chez le moustique	14
C. Vecteurs	16
1. Généralités	16
2. Déroulement de la métamorphose	16
2.1. Oeufs	16
2.2. Larves	17
2.3. Nymphes	18
2.4. Adultes	18

3. Activité de l'anophèle	19
D. Transmission	21
1. Généralités	21
2. Compatibilité	21
3. Longévité des agents vecteurs	22
4. Anthropolophilie et condition de transmission	22
CHAPITRE III: ASPECTS PATHOLOGIQUES	24
1. Symptomatologie	24
1.1. Généralités	24
1.1.1. Symptômes communs	25
1.1.1.1. Accès de primo-infection	22
- a) incubation	25
- b) invasion	25
1.1.1.2. Accès palustre à fièvre périodique	26
a) Stade de Frisson	26
b) Stade de chaleur	27
c) Stade sueurs	27
1.1.1.3. Paludisme viscéral évolutif (PVE)	27
1.1.2. Symptômes liés à l'espèce plasmodiale	28
1.1.2.1. Paludisme à P. falciparum	28
a) Accès simple	28
b) Accès pernicieux	28
* mode de début	29
* phase d'état	29
* évolution de l'accès pernicieux	32
c) Fièvre bilieuse - hémoglobinurie	32
1.1.2.2. Paludisme à P. vivax	32
1.1.2.3. Paludisme à P. ovale	33
1.1.2.4. Paludisme à P. Malariae	33

2.	Pathologie	33
2.1.	Introduction	33
2.2.1.	Sang	33
2.2.1.1.	Perturbation de la membrane érythro- cytaire et phénomène de cythoadérence	34
2.2.1.2.	Perturbations circulatoires	36
2.2.1.3.	Perturbations métaboliques	37
2.2.2.	Cerveau	38
2.2.3.	Foie	38
2.2.4.	La rate	40
2.2.5.	Les reins et les surrénales	40
2.2.6.	Poumons	41
2.2.6.1.	Oedèmes pulmonaires	41
2.2.6.2.	Insuffisance respiratoire	42
3.	Paludisme de l'enfant	42
3.1.	Généralités	42
3.2.	Manifestations aiguës	43
4.	Paludisme et grossesse	45
4.1.	Influence du paludisme sur la grossesse	45
4.2.	Paludisme congénital	45
	CHAPITRE IV : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES	47
1.	Généralités	47
2.	Antigènes parasitaires	47
2.1.	Modifications des antigènes	47
2.2.	La protéine circomsporozoïte CS	48
2.3.	Le Ring infected Erythrocyte Surface antigène (RESA)48	
2.4.	gp 200	48

3.	Reponse immunitaire	49
	3.1. Réponse à médiation cellulaire et humorale	49
	3.2. Tumor necrosis factor et Malaria	50
4.	Causes immunologiques de la séquestration	52
5.	Immunisation naturelle	53
CHAPITRE V : RESISTANCE NATURELLE		55
1.	Généralités	55
2.	Facteurs liés à la membrane érythrocytaire	55
3.	Facteurs intra-érythrocytaires	56
	3.1. Hémoglobine S	56
	3.2. Hémoglobine F	58
CHAPITRE VI : TRAITEMENT ET PREVENTION		59
1.	Médicaments antimalariques	59
	1.1. Schizotocides	59
	1.1.1. Les antimalariques majeurs	59
	a) Quinine	60
	b) Chloroquine	60
	c) Amodiaquine	61
	d) Mefloquine	61
	e) Halofantrine	61
	f) Fansidar	62
	f) Nouveaux schizontocides	62
	1.1.2. Les antimalariques mineurs	62
	1.2. Gametocytocides	63

2.	Traitements	65
2.1.	Généralités	65
2.2.	Traitement de l'accès aigu à P. falciparum	65
2.3.	Traitement de l'accès sévère à P. falciparum	66
2.4.	Traitement du Palu à P. vivax, P. ovale et P. Malariae	66
2.5.	Traitement des cas particuliers	67
2.5.1.	Femmes enceintes	67
2.5.2.	Malades non immunisés	67
2.5.3.	Porteurs asymptomatiques	67
2.6.	Traitements symptomatiques	68
2.6.1.	Anémie	68
2.6.2.	Convulsions	68
2.6.3.	Coma	68
2.6.4.	Oedèmes pulmonaires	68
3.	Prévention	69
3.1.	Généralités	69
3.2.	Sujets autochtones	69
3.2.1.	Isolement mécanique	70
3.2.2.	Chimioprévention	70
3.3.	Prévention chez le voyageur et l'expatrié	71
	CHAPITRE VII : CONCLUSION	76
	BIBLIOGRAPHIE	77