

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**Université Saleh Bounider Constantine 3**

**Faculté de médecine**

**Département de Pharmacie**



# **Le paludisme**

**Elaboré par Dr MERADJI Assia**

## **Plan**

1. Définition :
2. Epidémiologie :
  - 2.1. Agent pathogène :
  - 2.2. Le vecteur:
  - 2.3. Cycle évolutif
    - 2.3.1.** Cycle sexué chez l'anophèle :
    - 2.3.2.** Cycle sexuée chez l'homme :
  - 2.4. Répartition géographique :
3. Les signes cliniques :
  - 3.1. Accès palustres non compliqués :
    - 3.1.1.** Paludisme à P.falciparum :
    - 3.1.2.** Paludisme à P.vivax :
    - 3.1.3.** Paludisme à P.ovale :
    - 3.1.4.** Paludisme à P.malariae :
  - 3.2. Les complications :
    - 3.2.1.** Fièvre bilieuse hémoglobinurique
    - 3.2.2.** Le paludisme viscéral évolutif
    - 3.2.3.** Accès pernicieux :
  - 3.3. Paludisme transfusionnel :
  - 3.4. Femme enceinte, enfant :
4. Diagnostic
  - 4.1. Signes d'orientation :
  - 4.2. Diagnostic direct
  - 4.3. Diagnostic indirect :
5. Traitement :
  - 5.1. Accès palustre à P.f :
  - 5.2. Accès palustre à P.vivax, ovale et malariae :
  - 5.3. Prise en charge d'un paludisme grave :
6. Prophylaxie :

Chimioprophylaxie :
7. Vaccins contre le paludisme :

## 1. Définition :

Le paludisme est une endémie parasitaire majeure, due au parasitisme des globules rouges par un parasite du genre plasmodium et transmise par la pique d'un moustique l'anophèle femelle.

En 2021, on estimait à 247 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde

Le paludisme a entraîné 619 000 décès en 2021.

En 2017, le financement destiné à combattre et à éliminer le paludisme était estimé à 3,1 milliards de dollars au total.

En 2021, 95 % des cas de paludisme et 96 % des décès dus à la maladie ont été enregistrés en Afrique. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 80 % environ des décès dus au paludisme dans la Région.

## 2. Epidémiologie :

### 2.1. Agent pathogène :

L'agent responsable de la maladie est un hématozoaire unicellulaire appartenant à l'embranchement des Apicomplexa, classe des sporozoaires, ordre des Eucoccidies, famille des Plasmodidés et le genre plasmodium.

Les espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme sont :

- *Plasmodium falciparum*: Agent de la fièvre tierce maligne et l'accès pernicieux, est l'espèce responsable de la quasi-totalité des décès par le paludisme.
- *Plasmodium vivax* : agent de la fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium ovale*: agent de la fièvre tierce bénigne.
- *Plasmodium malariae* : agent de la fièvre quarte et de la néphrite quartane.
- *Plasmodium knowlesi* : parasite du macaque, a été retrouvé chez l'homme, son cycle érythrocytaire et de 24 heures, il est morphologiquement proche de vivax. Il ne présente pas d'hypnozoïtes dans le foie.

Au cours de leur cycle les plasmodies changeront sans cesse d'aspect et de taille. Ce sont des protozoaires intracellulaires dont la multiplication est asexuée (schizogonique) chez l'homme et sexuée (sporogonique) chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle.

### 2.2. Le vecteur :

Il s'agit d'un culicidé diptère, appartenant à la sous famille des anophélinés, genre **Anopheles**. Ce dernier compte plusieurs centaines d'espèces dont une soixantaine sont vecteurs du paludisme.

Les principaux caractères des anophèles sont :

- Œufs pondus isolément à la surface de l'eau, ces œufs sont munis de flotteurs latéraux.
- Les larves n'ont pas de siphon respiratoire.
- Les adultes ont une activité généralement nocturne, seule la femelle est hématophage ; leur longévité est de trois semaines à six mois. Au repos les adultes prennent une position oblique par rapport au support.
- Les gîtes des anophèles sont constitués par collections d'eau, ou les femelles pondent leurs œufs qui se transforment en larves puis en nymphe et au bout de dix jours en adultes.

### 2.3.Cycle évolutif

#### 2.3.1. Cycle sexué chez l'anophèle :

En piquant un sujet malade, l'anophèle absorbe des hématies parasitées, mais seuls les gamétocytes peuvent évoluer chez l'insecte ; ils se transforment alors en gamètes mâles et femelles.

La fusion d'un gamète male et d'un gamète femelle a lieu dans l'intestin moyen du moustique et aboutit à la formation d'un œuf mobile appelé **ookinète** qui traverse la paroi gastrique, se fixe sur la face externe ; il devient un **oocyste** immobile et arrondi qui en se divisant à l'intérieur de sa coque donne un grand nombre de **sporozoïtes** mobiles qui gagnent activement les glandes salivaires à travers la cavité générale. Ce sont les formes infestantes prêtes à être inoculées à un sujet sain lors d'un deuxième repas sanguin de l'anophèle.

#### 2.3.2. Cycle sexuée chez l'homme :

Les sporozoïtes inoculés dans le sang capillaire par l'anophèle quittent rapidement la circulation sanguine pour pénétrer dans les hépatocytes et y effectuer le cycle exo-érythrocytaire.

- Cycle exo-érythrocytaire :

**Les trophozoïtes** hépatocytaires augmentent de taille tandis que les noyaux se multiplient ; ils se forment ainsi des **schizontes** hépatocytaires contenant de 10000 à

30000 noyaux, ce sont les futurs **mérozoïtes**.

L'hépatocyte éclate et les mérozoïtes passent dans la circulation. Pour *P. vivax* et *P. ovale*, on a démontré récemment que certains sporozoïtes, après avoir pénétré dans un hépatocyte, y restaient à l'état unicellulaire quiescent, formant alors **des hypnozoïtes**, qui reprendront leur multiplication plusieurs mois ou années plus tard.

Pour *P. malariae*, on a émis l'hypothèse d'une parasitémie permanente infra clinique, ou de l'existence d'organes réservoirs.

Pour *P. falciparum* tous les mérozoïtes de même génération (c'est-à-dire provenant de sporozoïtes de même génération anophèle) sont libérés dans la circulation après éclatement de l'hépatocyte infecté.

Il existe des formes latentes intra érythrocytaire dans les vaisseaux des organes profonds, à l'origine des accès de recrudescence.

- Cycle endo-érythrocytaire :

Les mérozoïtes pénètrent à l'intérieur de l'hématie, se transforment en trophozoïte : celui-ci mesure 2 à 3µm et possède une volumineuse vacuole nutritive qui refoule en périphérie son cytoplasme et son noyaux ; Il grossit et son noyau se divise ; c'est alors un schizonte multinucléé qui se charge de pigment malarique ou hémozoïne, qui est le produit de dégradation de l'hémoglobine.

La croissance des noyaux dont chacun s'entoure d'une plage cytoplasmique forme un corps en rosace.

Parallèlement dans l'hématie parasitée, apparaissent des granulations de schuffner (en cas de parasitisme par *P. vivax* ou *P. ovale*), des taches de maurer (en cas de parasitisme par *P. falciparum*).

Le corps en rosace dilaté et mur éclate et libère les mérozoïtes qui vont parasiter des hématies vierges et effectuer de nouveaux cycles schizogonique érythrocytaires.

La durée du cycle endo-érythrocytaire est de 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (fièvre tierce) et 72 heures pour *P. malariae* (fièvre quarte).

Il n'y a pas de rechutes pour *P. falciparum* et *P. malariae* (absence de formes de exo-érythrocytaires secondaires) mais uniquement des accès de reviviscence (jusqu'à 12 mois au maximum pour *falciparum*, quelques dizaines d'années pour *malariae*) dus à la persistance de formes endo érythrocytaires dans la circulation sanguine.

Dans le sang s'amorce le cycle sexué ou sporogonique. Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles.

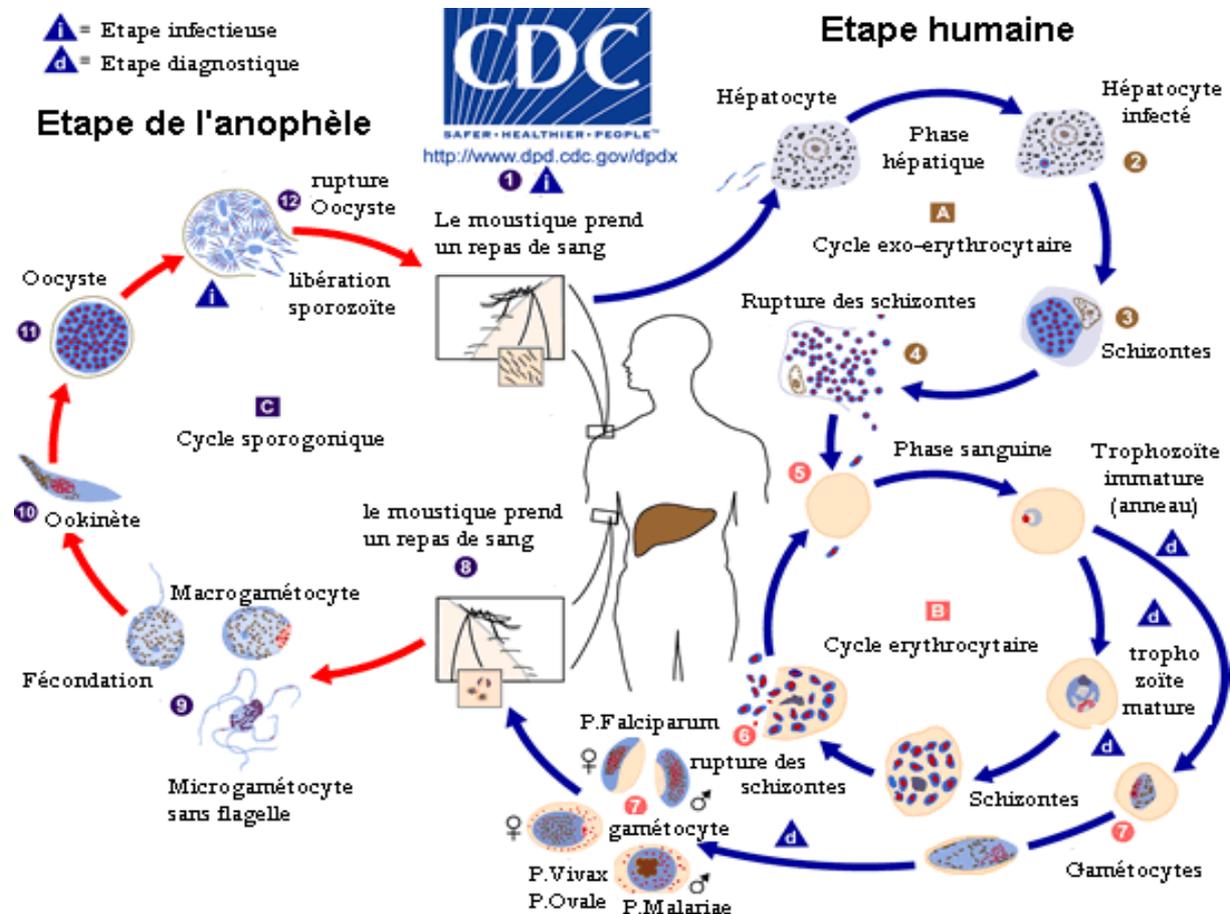


Figure : cycle évolutif des plasmodium

## 2.4. Répartition géographique :

Le paludisme sévit dans les parties les plus pauvres du monde (régions chaudes et humides).

Il demeure très fréquent en Afrique noire ainsi qu'en Asie.

- En Afrique noire et subsaharienne, on a le paludisme à *P.falciparum* et *P.ovale*.
- En Europe et en Amérique du nord, le paludisme a été pratiquement éradiqué.
- En Océanie, certaines îles sont atteintes.
- En Suède et au Canada, on a le paludisme d'importation.
- En Amérique centrale et latine, on a le paludisme à *P.falciparum* et *P.vivax*.
- Au proche et moyen orient, on a le paludisme à *P.vivax*.
- En Asie centrale, les pays concernés par le paludisme sont : Inde, Pakistan, Afghanistan, Chine, Kazakhstan, Japon et les Philippines.

- Depuis 2015, neuf pays ont été certifiés exempts de paludisme par le Directeur général de l'OMS, notamment les Maldives (2015), Sri Lanka (2016), le Kirghizistan (2016), le Paraguay (2018), l'Ouzbékistan (2018), l'Argentine (2019), l'Algérie (2019), la Chine (2021) et El Salvador (2021).

### **3. Les signes cliniques :**

#### **3.1. Accès palustres non compliqués :**

##### **3.1.1. Paludisme à *P.falciparum* :**

La fièvre est le maître symptôme : au début continue ou rémittente, elle devient intermittente, mais irrégulière (toutes les 24 ou 36 heures). Cette fièvre s'accompagne de frissons, de sueurs, de myalgies, de céphalées et de courbatures, et chez l'enfant de troubles digestifs : nausées ou vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Les accès simples ne doivent pas être négligés puisqu'ils peuvent, à tout moment, évoluer vers l'accès pernicieux.

##### **3.1.2. Paludisme à *P.vivax* :**

L'accès de primo-invasion se présente sous la forme d'un embarras gastrique fébrile : fièvre continue, courbatures et céphalées, vomissements ou nausées, herpès labial et hépatomégalie en sont les principaux signes évocateurs en pays d'endémie.

L'évolution spontanée ou après traitement est favorable, mais les rechutes sont la règle et prennent alors l'aspect clinique classique de la fièvre tierce : les accès survenant toutes les 48 heures, sont caractérisés par la succession dans le temps d'une ascension thermique avec frissons et une splénomégalie suivie du stade de chaleur et se terminant par une chute thermique avec des sueurs abondantes.

##### **3.1.3. Paludisme à *P.ovale* :**

C'est une fièvre tierce bénigne à rechutes tardives (5 ans au maximum).

##### **3.1.4. Paludisme à *P.malariae* :**

L'accès de primo-invasion est souvent fruste. Les accès de reviviscence sont de type quarte (accès survenant toutes les 72 heures) et identiques à ceux de *P.vivax*.

Les rechutes à longue échéance (20 ans ou plus) sont fréquentes, favorisées par une agression, une splénectomie.

### **3.2. Les complications :**

**3.2.1.** Fièvre bilieuse hémoglobinurique

**3.2.2.** Le paludisme viscéral évolutif

**3.2.3.** Accès pernicieux :

Il est toujours du à *P.falciparum*. C'est une encéphalopathie parasitaire fébrile.

Le début est progressif ou brutal, et certains signes sont importants à noter : sub-ictère, pâleur importante, petits troubles de conscience (le malade répond mal aux questions) et biologiquement une anémie, une charge parasitaire élevée.

Le début est marqué par une fièvre élevée, un pouls dissocié et surtout des troubles neurologiques. Puis s'installent les troubles de la conscience : il s'agit soit d'un coma profond, calme ou agité, soit d'une simple obnubilation, de convulsions localisées ou généralisées. Une aréflexie tendineuse, des signes méningés sont fréquents (et peuvent faire errer le diagnostic mais le LCR est normal, stérile).

Il s'y associe une hépatomégalie, surtout chez l'enfant, une hypotension et une oligurie avec albuminurie, biologiquement une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose avec polynucléose, une hypoglycémie et une hyperazotémie. Le diagnostic repose sur la découverte des hématozoaires dans le sang périphérique.

### **3.3. Paludisme transfusionnel :**

Les plasmodiums se conservant à 4°C peuvent parfaitement être transmis par transfusion sanguine et donneront naissance à des accès typiques de primo-invasion, voire même à un accès pernicieux, mais il n'y a jamais de rechutes.

L'échange de seringue avec aiguille souillée de sang, fréquent chez les toxicomanes peut permettre la transmission des hématozoaires.

### **3.4. Femme enceinte, enfant :**

La femme enceinte est à la merci d'un avortement au cours d'un accès pernicieux. Le nouveau-né est souvent d'un poids inférieur à la normale en raison de l'anémie maternelle.

L'enfant après trois ans paie une lourde tribut au paludisme.

## **4. Diagnostic**

### **4.1. Signes d'orientation :**

Notion de séjour en zone d'endémie.

Certaines formes neurologiques.

Modifications de certains paramètres :

Anémie hémolytique (phase de primo infection et phase de reviviscence).

Thrombopénie : taux de plaquettes inférieur à  $150000 \text{ e}/\text{mm}^3$

#### **4.2.Diagnostic direct**

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence des plasmodiums dans le sang du sujet.

Les techniques de références utilisées restent : le frottis sanguin et la goutte épaisse.

Le diagnostic parasitologique du paludisme comporte quatre stades successifs :

- Savoir reconnaître un hématozoaire
- Préciser son stade évolutif
- Identifier l'espèce à laquelle il appartient
- Indiquer le degré de parasitemie (déterminé sur le frottis en pourcentage d'hématies parasitées et sur la goutte épaisse en nombre de parasites pour 200 leucocytes ou  $2 \mu\text{l}$  de sang).

#### **4.3.Diagnostic indirect :**

Le diagnostic sérologique du paludisme ne peut remplacer l'examen parasitologique direct, car les anticorps spécifiques apparaissent avec un retard de plusieurs jours sur la parasitémie.

La sérologie utilise surtout l'immunofluorescence indirect, d'autres techniques ont été appliquées : ELISA, hémmaglutination.

Les indications de la sérologie sont :

- Dépistage des donneurs de sang potentiellement dangereux
- Dans des cas de fièvre d'origine indéterminée
- Etude épidémiologique : prévalence du paludisme
- Suivi de guérison

### **5. Traitement :**

La prise en charge thérapeutique du paludisme à *P.malariae*, *P.vivax* et *P.ovale* est bien codifiée et l'évolution de leurs formes est généralement bénigne. A l'inverse, la lourde mortalité du paludisme à *P.falciparum*, l'évolution galopante des chimiorésistances imposent un traitement précoce est adapté.

### **5.1. Accès palustre à *P. falciparum* :**

- Atovaquone –proguanil (malarone)/ voie per os : Atovaquone 250mg et proguanil 100mg. 4cp en une prise pendant 3jours.
- Quinine (Quinine, Lafran) : Cp de 125, 250 ou 500mg  
8mg/kg à 8h d'intervalle pendant 5 à 7 jours ou en intraveineuse.
- Mefloquine (Lariam) : Cp à 250mg  
25mg/kg à 8h d'intervalle / 3 prises.
- Artemether-luméfantine (Riamet) par voie per os : 6prises en trois jours.
- Halofantrine (halfan) : 3 prises de 500mg à un intervalle de 6h.  
La deuxième cure se fait au 7<sup>ème</sup> jour

Pour la femme enceinte seule la quinine est préconisée.

Pour l'enfant, on préconise la quinine, mefloquine et l'halofantrine.

### **5.2. Accès palustre à *P. vivax, ovale et malariae* :**

- Chloroquine (Nivaquine) : cp à 100mg.  
5cp/j pendant 5jours ou 6cp le 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> jour et 3cp le 3<sup>ème</sup> jour ( $\pm$  25mg/kg répartis sur 3jours)

Pour l'enfant : sirop 10mg/kg pendant 2jours et 5mg/kg le 3<sup>ème</sup> jour.

### **5.3. Prise en charge d'un paludisme grave :**

- Identification des signes cliniques graves (formes graves) → hospitalisation en urgence et réanimation.
- Mise en route d'un traitement par la quinine par voie IV : 16,7mg/kg (dose d'attaque) en perfusion 4h , 8mg /kg toutes les 8h (dose d'entretien) perfusion 4h.
- Relais per os dès que le malade le permet.
- Traitement symptomatique (défaillance viscérale) → réanimation.
- Pour l'enfant et la femme enceinte → prise en charge (risque d'hypoglycémie et d'autres effets indésirables).

## **6. Prophylaxie :**

Lutte contre le vecteur : la lutte contre les anophèles vecteurs constitue le volet principal de la lutte antimalarique. Diverses mesures sont préconisées.

- Utilisation de moustiquaires imprégnées d'une substance insecticide
- Pulvérisation d'insecticides
- Drainage des marécages ou leur assèchement
- Lutte biologique contre les larves d'anophèles

### **Chimioprophylaxie :**

la prescription de la chimioprophylaxie doit tenir compte de la répartition géographique des chimiorésistances aux anti-paludéens.

**Pays du groupe 1:** zone sans chloroquino résistance

- Chloroquine 100 mg/j 1 cp/j Séjour + 4 semaine après le retour

**Pays du groupe 2:** zone de chloroquino résistance:

- Association : Chloroquine 100 mg/j + Proguanil 200 mg/j Séjour + 4 semaines après le retour
- Atovaquone 250 mg + Proguanil 100 mg (malarone®) 1 cp/j Séjour + 1 semaine après le retour

**Pays du groupe 3:** zone de prévalence élevée de chloroquino resistance ou de multi resistance

- Mefloquine 250 mg (Iariam 1 cp/semaine) 10 j avant + séjour + 3 semaines après le retour
- Doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline) Séjour + 4 semaines après le retour.

## **7. Vaccins contre le paludisme :**

le **RTS, S/AS01 (RTS, S)** est le premier, et jusqu'ici le seul, vaccin conférant une protection partielle au jeune enfant. Il est actif contre *P. falciparum*, le parasite du paludisme le plus meurtrier au niveau mondial qui est aussi le plus courant en Afrique.

Depuis octobre 2021, l'OMS recommande aussi une large utilisation du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez l'enfant dans les zones à transmission modérée à forte du paludisme à *P. falciparum*. Il est démontré que le vaccin réduit considérablement la morbidité et la mortalité palustres chez le jeune enfant.