

Université de Lille II
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le lundi 4 mars 2019

Par Melle Jade PAPIN

**Diagnostic, prise en charge et prévention du
neuropaludisme à *Plasmodium falciparum* chez les
enfants de moins de 5 ans**

Jury

Président :

Monsieur El Moukhtar Aliouat, Professeur de parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Lille II

Directeur de thèse :

Monsieur Michel Cot, Directeur de recherche à l'Institut de Recherche et de Développement et l'Université Paris Descartes, UMR 216

Assesseur(s) :

Madame Annie Standaert, Maître de conférence en Parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Lille II

Monsieur Firas Ajami, Docteur en Pharmacie à Lille

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques

Jade Papin – Neuropaludisme des enfants de moins de 5 ans

Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laquesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

À mes parents Anne et Stéphane

À Victor, Emma et Gaspard

REMERCIEMENTS

À Monsieur Michel Cot, mon Directeur de thèse,

Cette première expérience en santé internationale au Bénin a été pour moi une expérience incroyable. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir ce sujet passionnant et de m'avoir soutenue cette année.

À Monsieur Aliouat, Madame Standaert, et Madame Frealle,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de thèse, je vous remercie sincèrement.

À Monsieur Ajami Firas,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, en plus d'être un super collègue.

À l'équipe de l'Institut de Recherche et de Développement de Cotonou, aux équipes soignantes de l'Hôpital de Zone de Calavi et du Centre Hospitalier de la Mère et de l'Enfant de Cotonou,

Pour m'avoir accueillie, conseillée et aidée tout au long de mon séjour. Latifou, Linda, Élisée, je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé, je pense souvent à votre courage face aux moments difficiles que vous passez tous les jours et que vous affrontez toujours avec bonne humeur !

Aux enfants de Cotonou, Abomey-Calavi et So-Âva, ainsi qu'à leurs familles.

Vous avez été dans mes pensées tout au long de cette thèse.

À l'équipe pédagogique de l'Institut de Santé Publique et d'Épidémiologie et de Développement et à toute l'équipe de Master 2 de Santé Internationale,

Je remercie mes professeurs et mes camarades de promotion pour cette belle année de découverte, ce Master enrichissant fut une véritable révélation, par la qualité des enseignements et des personnes qui le composait!

À mes amis,

À Camille, Manon, Aurélien et Anas, mes grands amis de Pharma, pour ces belles années de pharmacie à vos côtés !

À Anaïs, Florian, Samuel, Raoul et Steve ainsi qu'à mes amies de toujours, Ella, Violaine, Sarah et Louise, je suis plus que fière de cette incroyable amitié que nous avons. Mille mercis pour tous ces moments passés ensemble, pour votre soutien et votre amour.

À ma famille,

À la mémoire de mon grand-père Terenzio, j'espère que tu es fière de moi en ce jour.

À ma grand-mère Paulette, ma grand-mère Nadine et mon parrain Jean-Marie, je vous remercie d'avoir suivi avec intérêt toutes mes années d'études et de m'avoir portée tant d'amour.

À Christophe, Valérie, Théo et Alice, ces moments de rire passés ensemble tous les week-ends ont été précieux pour moi.

À ma reine Sophie, merci d'avoir toujours été présente pour moi et pour notre famille.

À la grande famille Di Pompeo, les oncles et tantes, les cousins et petits-cousins !

Et un merci tout particulier à mes parents et mes frères et sœurs,

Je suis fière d'avoir une famille aussi belle et forte que la nôtre. Malgré toutes les difficultés que l'on a traversées cette année, nous avons réussi à rester soudés et unis. Chaque personne de cette famille est indispensable à former cette équipe qui est la nôtre. Victor, je suis fière de toi et de la personne que tu deviens. Emma, même si on se dispute tous les jours, tu es une petite sœur en or ! Gaspard, je suis impressionnée de la maturité avec laquelle tu as su surmonter toutes ces étapes, et je te souhaite bon courage pour la suite de ta scolarité.

Mes parents, je vous remercie pour cette magnifique enfance, passée dans la joie et les voyages aux quatre coins du monde. Ces études n'ont pas toujours été faciles, et grâce à votre soutien et vos conseils, je suis diplômée dans un domaine qui me passionne. Papa, je te remercie pour ton amour et ta présence (même à l'autre bout du monde !). Maman, un grand merci non pas seulement pour tes nombreuses relectures et tous ces cafés partagés, mais aussi pour ton immense courage et pour la force dont tu as fait preuve ces derniers mois. J'espère aujourd'hui te rendre la fierté que j'ai pour toi !

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	8
INTRODUCTION	12
1. GÉNÉRALITÉS SUR PLASMODIUM.....	14
1.1 HISTOIRE	14
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE.....	15
1.2.1 Définition	15
1.2.2 Épidémiologie dans le monde	15
1.3 TRANSMISSION.....	19
1.3.1 Agent pathogène.....	19
1.3.2 Le vecteur.....	20
1.3.3 Le cycle.....	21
1.3.4 Transmission et outils épidémiologiques.....	22
1.3.5 Populations à risques.....	24
1.4 PHYSIOPATHOLOGIE	26
1.5 SIGNES CLINIQUES ET SYMPTOMATOLOGIE.....	27
1.5.1 Accès palustres de primo-invasion à <i>Plasmodium falciparum</i>	28
1.5.2 L'accès palustre à fièvre périodique.....	28
1.5.3 Paludisme Viscéral Évolutif.....	29
1.5.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique	30
1.6 DIAGNOSTIC.....	30
1.6.1 Clinique	30
1.6.2 Biologique.....	31
2. LES FORMES GRAVES ET LE NEUROPALUDISME.....	37
2.1 L'ACCÈS GRAVE DE PALUDISME.....	37
2.1.1 Définition des accès graves	37
2.1.2 Indicateurs pronostiques	39
2.2 LE NEUROPALUDISME	40
2.2.1 Physiopathologie.....	40
2.2.2 Diagnostic.....	43
2.2.3 Évolution des neuropaludismes.....	57
3. PRISE EN CHARGE DU PALUDISME ET DU NEUROPALUDISME.....	58
3.1 MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES	58
3.1.1 AMINO-4-QUINOLEINES	59
3.1.2 QUININE.....	62
3.1.3 MEFLOQUINE.....	66
3.1.4 HALOFANTRINE	68
3.1.5 ANTIMETABOLITES.....	71
3.1.6 ATOVAQUONE-PROGUANIL (MALARONE®).....	73
3.1.7 ANTIBIOTIQUES	75
3.1.7 ARTEMISININE ET DERIVES	77
3.1.8 AUTRES MÉDICAMENTS.....	81
3.2 RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS ANTIPARASITAIRES ET INSECTIDES.....	83
3.2.1 Chimiorésistance du <i>plasmodium</i>	83
3.2.2 Chimiorésistance du vecteur	86
3.3 PRISE EN CHARGE DU PALUDISME SIMPLE À <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i>	88
3.4.1 Les traitements antipaludiques.....	93
3.4.2 Traitements antipyrétiques.....	95
3.4.3 Traitements adjuvants.....	95
3.4.4 Médicaments contre-indiqués.....	99
4. ACTIONS DE PRÉVENTION	102
4.1 MESURES ANTIVECTORIELLES INDIVIDUELLES	102

4.1.1 Mesures domiciliaires.....	102
4.1.2 Conseils à l'attention des enfants voyageant en pays endémiques.....	105
4.2 CHIMIOPROPHYLAXIE.....	106
4.2.1 Chimio prophylaxie des enfants non immuns.....	106
4.2.2 Chimio prophylaxie des populations autochtones.....	108
4.3 PRÉVENTION COLLECTIVE.....	109
4.4 LA VACCINATION.....	110
CONCLUSION.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	112
TABLE DES FIGURES.....	116
TABLE DES TABLEAUX.....	118
ANNEXES.....	119

INTRODUCTION

Le paludisme est la première endémie parasitaire mondiale. Dans la plupart des régions tropicales où le paludisme sévit, les jeunes enfants sont plus susceptibles de développer un paludisme grave et le taux de mortalité est élevé. Malgré une diminution récente de la mortalité grâce la lutte contre le paludisme, dont l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides et l'utilisation de dérivés de l'artémisinine, 6000 décès d'enfants sont imputables au paludisme selon l'OMS (2015).

Les moyens de lutte dont nous disposons sont de moins en moins efficaces, en raison des résistances multiples des parasites aux traitements et de l'extension progressive de la résistance des moustiques aux insecticides. Le développement de nouveaux outils de lutte est urgent, des efforts importants sont consacrés à la recherche de vaccins et de nouveaux médicaments contre le paludisme. Le paludisme grave, dont la forme neuropaludisme, doit faire l'objet d'une attention toute particulière.

C'est pourquoi il m'a paru intéressant de proposer cette synthèse sur ce sujet. Cette thèse sera divisée en quatre parties :

Nous commencerons par voir les généralités sur le paludisme en se focalisant sur le *Plasmodium falciparum*, son épidémiologie dans le monde, son cycle parasitaire, sa physiologie et ses symptômes cliniques.

Puis dans une deuxième partie, nous verrons les différents critères de formes graves et principalement le tableau clinique et le diagnostic du neuropaludisme, la forme la plus grave du paludisme.

Ensuite, nous ferons un point sur les différentes classes d'antipaludiques disponibles dans le monde et leurs résistances et sur la prise en charge des accès palustres simples et des neuropaludismes.

Enfin, nous finirons par les moyens mis en place en termes de prévention et de lutte antipaludique, à l'égard des voyageurs en zone d'endémie, comme des populations autochtones.

1. GÉNÉRALITÉS SUR PLASMODIUM

1.1 HISTOIRE

Le paludisme, aussi appelé malaria, est une maladie infectieuse due à un parasite du genre Plasmodium, qui existerait depuis plus de 50 000 ans. Ce pathogène remonterait à l'apparition même de l'homme en Afrique et se serait répandu au moment du développement de l'agriculture durant la période du néolithique. Des fièvres périodiques mortelles évoquant le paludisme ont été mentionnées sur des tablettes d'argile retrouvées en Mésopotamie.

Les premiers symptômes furent évoqués dans d'anciens écrits médicaux chinois en 2700 avant J-C, notamment dans le Nei Ching (*Le Canon de Médecine*), qui liait les fièvres tertiaires à une hypertrophie de la rate. En Inde, dans les Veda (« Textes de la connaissance »), les médecins Charaka et Sushruta associent les fièvres paludiques aux piqûres de moustiques. Au IV^e siècle avant J.C, Hippocrate réalise ses premières descriptions de fièvres palustres, qu'il lie aux conditions climatiques et environnementales. En Chine, au cours du 2^{ème} siècle avant J-C, est utilisée une plante aux vertus antipyrétiques, le Qing hao (*Artemisia annua*). En 340, les propriétés antipyrétiques de Qinghao sont décrites par Ge Hong de la dynastie East Yin. Le principe actif, connu sous le nom d'artémisinine, est isolé par des scientifiques chinois en 1971. Les dérivés de l'artémisinine sont aujourd'hui de puissants antipaludiques (1)(2).

Au premier siècle de notre ère, l'arrivée probable du paludisme à Rome marque un tournant dans l'histoire européenne. De la forêt tropicale africaine, la maladie a traversé le Nil jusqu'à la Méditerranée puis s'est dispersée vers l'Est jusqu'au croissant fertile et au nord de la Grèce. Partout où il existe de l'eau stagnante en Europe et des colonies surpeuplées, le paludisme prolifère. Les colons européens et leurs esclaves ont probablement introduit le paludisme en Amérique. Pour soigner la fièvre, on utilisait la poudre d'écorce de Cinchona (quinquina).

C'est Charles Louis Alphonse Laveran qui découvre en 1880 la relation entre la rupture de l'hématie et la libération du parasite, et l'apparition de fièvre tous les trois et quatre jours due à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malarie*

respectivement. Il publie en 1898 son Traité du paludisme où il affirme que le paludisme est un protozoaire unicellulaire, ce qui lui vaut le Prix Nobel en 1907.

En France métropolitaine, le paludisme est encore présent en 1931 (Flandres, Poitou, Languedoc-Roussillon et Corse). Les facteurs critiques favorisant la propagation étaient les changements de comportements humains (agriculture, déplacements de population...etc.), le niveau de vie et la densité de population. La maladie à l'état endémique sévit jusqu'en 1960 et est éradiquée en 1973 en Corse (où siégeait le dernier foyer de transmission), et depuis, la quasi-totalité des cas en France sont des paludismes d'importation. (3)

Au début du XXI^e siècle, le paludisme est reconnu comme un problème de santé mondial prioritaire dans le monde. Cela met fin à une période de négligence des années 1960 à la fin des années 1990. Entre 2001 et 2013, les efforts en termes de moyens et de prévention font baisser la mortalité de 47% dans le monde, évitant 4 millions de décès (4).

1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE

1.2.1 Définition

Le paludisme est une maladie parasitaire provoquée par des parasites protozoaires sanguicoles du genre *Plasmodium* et transmis par les piqûres d'anophèles femelles. Il existe de très nombreux *Plasmodium*, mais seulement cinq sont pathogènes pour l'Homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malarie* et *Plasmodium knowlesi*. Le plus dangereux et le plus répandu dans le monde est le *Plasmodium falciparum*. (5)

1.2.2 Épidémiologie dans le monde

Le paludisme est la 1^{ère} endémie parasitaire mondiale, et selon l'OMS, la quatrième cause de mortalité d'origine infectieuse chez l'enfant de moins de 15 ans (après les infections respiratoires, les diarrhées et la rougeole (6)).

Cette maladie sévit dans les régions intertropicales dont les trois principales zones à forte transmission sont l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique du Sud (Voir figure 1).

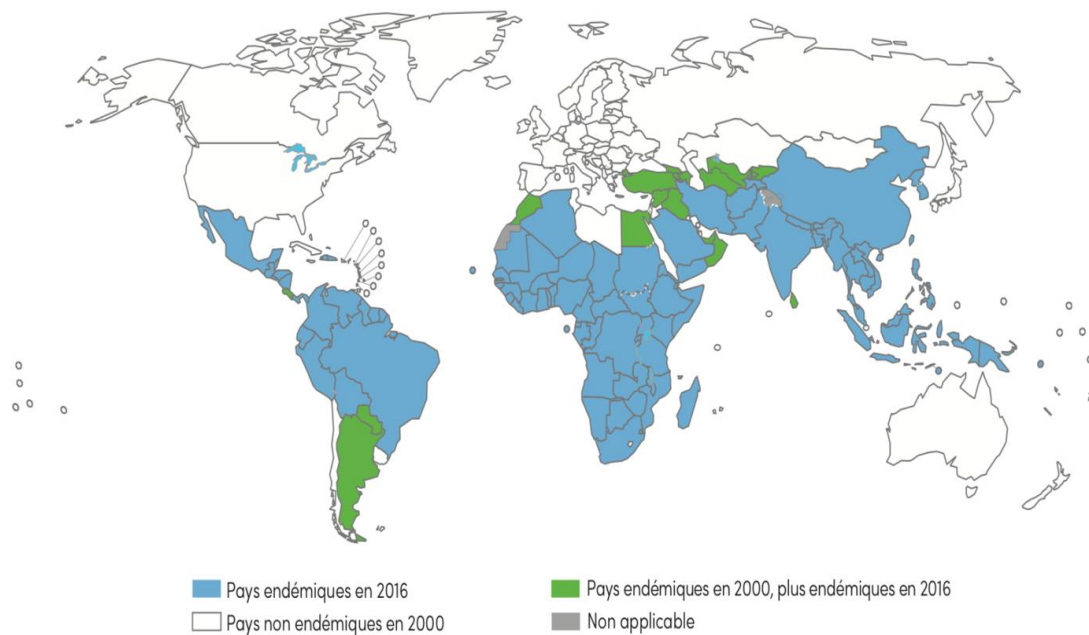


Figure 1: **Carte mondiale des pays endémiques du paludisme en 2000 et 2016**
Source : Rapport sur le paludisme dans le monde de l’OMS (2016)

La période de 2010 à 2015 est marquée par une baisse de 20 millions de cas, grâce aux progrès faits notamment par le renforcement des actions de préventions et de prises en charge (distribution de moustiquaires imprégnées d’insecticides à longue durée d’action, de combinaisons thérapeutiques à base d’artémisinine, de campagnes de pulvérisations d’insecticides dans les habitats, de dépistage par Test Direct de Diagnostic...).

En 2017, 219 millions de cas sont estimés, soit 2 millions de plus qu’en 2016, et 8 millions de plus qu’en 2015. On est face à une stagnation des progrès. Les plus grosses augmentations sont observées au Nigéria, à Madagascar et en République Démocratique du Congo. Dans la plupart des pays endémiques, la maladie touche de manière disproportionnée les personnes pauvres et défavorisées, qui ont un accès limité aux soins et peuvent difficilement prendre le

traitement recommandé. La zone la plus touchée est la région africaine, qui a supporté 90% des cas de paludisme et 91% des décès en 2016 (4)(6).

En 2017, le paludisme a provoqué 435 000 décès dans le monde, à 99,7% imputables à l'espèce *Plasmodium falciparum*, l'espèce la plus répandue et la plus meurtrière (450 000 en 2016 et 607 000 en 2015). Les enfants de moins de 5 ans en paient le plus lourd tribut, ils représentent 61% des décès associés au paludisme dans le monde. (7) Partout dans le monde, on observe une baisse des décès, sauf en Amérique.

Hors Afrique, 70 % des cas sont dans les pays d'Asie (Inde, Afghanistan, Indonésie, Sri Lanka) et en Amérique du Sud (Brésil, Colombie et Pérou). En Asie du Sud-Est, l'incidence du paludisme est en baisse : 7 cas pour 1000 en 2017 contre 17 en 2010. En Amérique, elle est en augmentation.

En France, le Centre National de Référence du Paludisme (CNR Paludisme) a recensé 2452 cas en 2016. En 2017, on observe une augmentation avec 2749 cas, notamment des formes graves. Les pays d'Afrique subsaharienne représentent 97,5% des contaminations. En majorité, les personnes infectées sont d'origines africaines (84%), résidant en France et revenant d'Afrique. C'est une pathologie d'importation par les voyageurs internationaux qui visitent les régions endémiques, soumises au risque d'infection par *Plasmodium* et par les voyageurs originaires d'Afrique subsaharienne vivant en France et y retournant pour les vacances. Tous sont considérés comme particulièrement à risque car ils ne sont pas, ou plus, immunisés, voyageurs comme migrants. (6) Voir en annexe 1 : Évolution du paludisme d'importation et évolution du nombre de voyageurs en zones endémiques de 1986 à 2013.

Au Bénin, le paludisme est un problème majeur de santé publique. C'est un pays d'Afrique de l'Ouest, dénombant 11,5 millions d'habitants, dont l'espérance de vie en 2016 est de 60,7 ans.(8) En 2013, le taux de mortalité est de 8,51‰, avec un taux de mortalité infantile de 60,10 ‰.(9) Son PIB en 2017 est de 9,4 milliards de dollars et le PIB par habitant de 842 dollars selon le FMI (Fond Monétaire International) .

Le paludisme est la 1ère cause de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. En 2012, il est au 1er rang des affections, et représente 48% des motifs de recours aux soins chez les enfants de moins de 5 ans. Il est également au 1er rang des causes d'hospitalisations, principalement dues à l'évolution en forme grave des infections, dont la plus importante, le neuropaludisme.

En 2018, j'ai eu la chance de participer à la phase d'inclusion des données du projet NeuroCM de l'IRD (Institut de Recherche et de Développement) au Bénin, à Cotonou. Ce projet a pour but d'acquérir des données sur les étiologies de comas palustres chez les enfants de moins de 5 ans et de comprendre pourquoi certains enfants contractent la forme grave du paludisme alors que d'autres ont la forme simple. Afin de mener à bien le projet, nous devions recruter 100 enfants atteints de paludisme simple dans le Centre de santé de So-Âva (village lacustre à 40 minutes de Cotonou), 100 enfants atteints de neuropaludismes et 100 enfants atteints de comas non palustres dans 2 Hôpitaux (Hôpital mère-enfant de Cotonou et Hôpital de Zone de Calavi).

Cette thèse sera illustrée par mon expérience de terrain acquise lors de ce projet, sous forme d'encadrés comme celui-ci.

1.3 TRANSMISSION

1.3.1 Agent pathogène

Le paludisme est une maladie parasitaire transmise aux hommes (sujet réceptif) par les piqûres de moustiques anophèles femelles infectées, qui sont les vecteurs du paludisme. Il existe de nombreuses espèces de *Plasmodium*, dont 5 espèces pathogènes pour l'homme : *P.falciparum*, la plus dangereuse et la plus répandue sur le continent africain (99,7% des cas de paludisme en Afrique), par la capacité des globules rouges infectés par cette espèce à occlure les vaisseaux sanguins du cerveau et à provoquer un neuropaludisme ; *P.vivax* parasite prédominant hors d'Afrique ; *P.oval* ; *P.malarie* et *P.knowlesi*. Ces espèces ont des répartitions géographiques, des signes cliniques et biologiques et des résistances aux insecticides et antipaludiques différents (voir tableau 1 ci-dessous). (5)

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes formes pathogènes de Plasmodium

	<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.ovale</i>	<i>P.malarie</i>	<i>P.knowlesi</i>
Répartition géographique	Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie Toute l'année en régions équatoriales, en période chaude et humide en régions subtropicales	Amérique du Sud, Asie, Océan Indien (Comores, Madagascar)	Afrique intertropicale et de l'ouest	Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie	Asie du Sud-Est
Clinique	Fièvre tierce maligne	Fièvre tierce bénigne		Fièvre quarte	Fièvre quotidienne
Forme grave	Neuropaludisme	Quelques cas graves rapportés en Inde et en Amazonie			10% de forme grave
Période d'incubation	7 à 12 jours	11 à 15 jours	15 jours voir plus	15 à 21 jours	

Rechute	/	Pendant 3-4ans	5 ans	Très tardives (jusqu'à 20 ans après retour de la zone d'endémie)	
---------	---	----------------	-------	--	--

Source : Le paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014

En France, les cas d'importations sont à 80% dus à l'espèce *Plasmodium falciparum*. Ils sont très souvent contractés dans les 2 mois suivant le retour de zone endémique.

1.3.2 Le vecteur

Le vecteur est un moustique culicidé du genre Anophèle qui vit 3 à 12 semaines. Environ 500 espèces existent, une cinquantaine sont capables de transmettre le paludisme à l'homme, qui est le seul hôte réservoir. La femelle va inoculer le parasite lors de son repas sanguin chez l'homme, la nuit principalement entre 23h et 6h. Celui-ci est indispensable pour la maturation des œufs.

Il vit dans ou hors des maisons (endophile/exophile), préfère l'homme ou les animaux (anthropophile/zoophile), et reste près de son lieu de naissance. En Afrique, le vecteur est *Anophele gambiae*. C'est une espèce anthropophile et qui possède une longue durée de vie, ce qui explique la forte incidence du paludisme dans ces pays.



Figure 2 : Femelle du genre Anophèle

Source : Institut de Recherche pour le Développement (ird.fr)

1.3.3 Le cycle

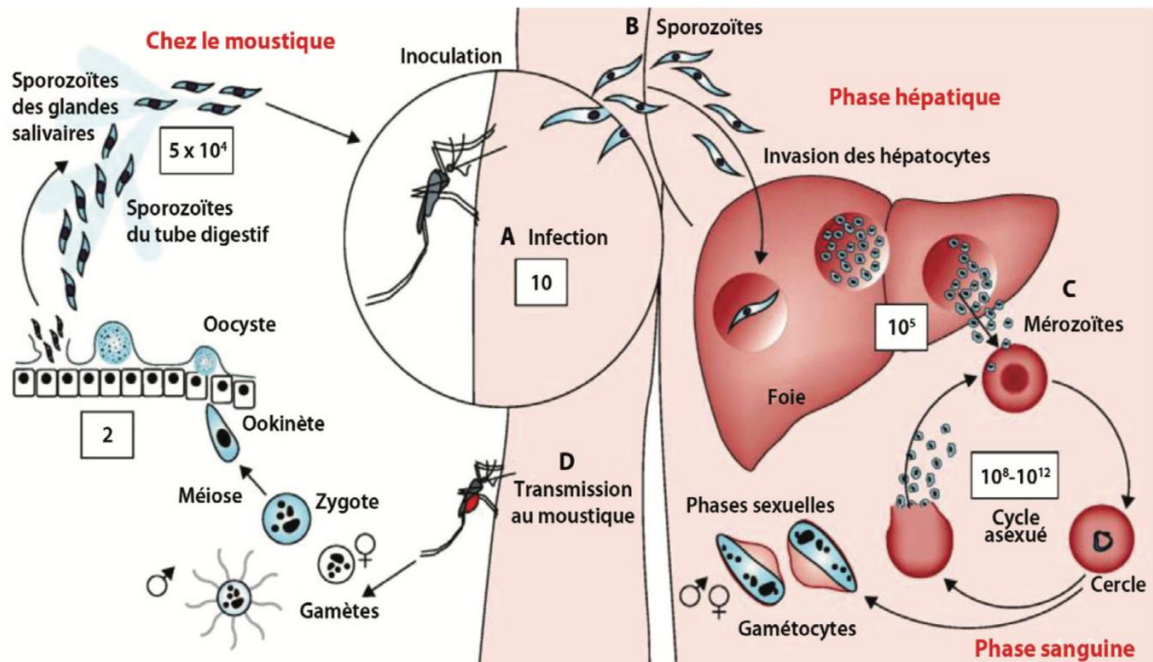


Figure 3 : Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum*

Source: White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT et al. Malaria. Lancet. 2014;383(9918):723-35

Le parasite *Plasmodium* possède un cycle hétéroxène faisant intervenir deux hôtes :

- L'hôte définitif où se passe la reproduction sexuée : moustique femelle hématophage du genre *Anophèles* spp
- L'hôte intermédiaire où s'effectue la reproduction asexuée : l'homme

Transmission homme-moustique :

Lors de la piqûre de l'homme, le moustique ingère des gamétocytes qui vont se transformer en gamètes mâles et femelles dans l'estomac du moustique. Puis, ils vont fusionner en un œuf libre appelé **ookinète**, qui s'accrochera ensuite sur la paroi externe de l'estomac (oocyste). C'est dedans que se forment les sporozoïtes. Ils vont rejoindre les glandes salivaires du moustique et seront injectés à l'homme lors d'une piqûre. Cette étape dure 10 à 40 jours.

Transmission moustique-homme :

Le moustique va inoculer des millions de sporozoïtes mobiles et infectants lors de son repas sanguin, contaminant ainsi l'homme. Ces sporozoïtes vont rejoindre la circulation lymphatico-sanguine puis les hépatocytes de l'hôte où ils vont ainsi se multiplier. (10) Ils vont maturer et former des schizontes dans les hépatocytes. Ceux-ci vont se rompre et libérer les nouvelles formes appelées mérozoïtes, qui vont passer dans le sang (environ une semaine après la piqûre). C'est la phase exo-érythrocytaire qui dure 7 à 12 jours pour *Plasmodium falciparum*.

La phase sanguine, appelée « intra-érythrocytaire » est la phase clinique de l'infection. Elle débute lors de la libération des **mérozoïtes** intra-hépatiques (formes uninucléées) dans la circulation sanguine, où elles vont pénétrer dans les **globules rouges** et se transformer en **trophozoïtes**. Ils vont se diviser, formant un schizonte, puis un corps en rosace. Une fois arrivée à maturité, la membrane du globule rouge va se rompre et des mérozoïtes filles vont être libérées et parasiteront d'autres hématies, entretenant le cycle intra-érythrocytaire par mitoses successives. Le parasite va se nourrir du contenu des globules rouges, modifier leur paroi en y insérant des protéines parasites et en détoxifiant des produits de dégradation de l'hémoglobine tels que l'hème sous forme de cristaux inertes appelés hémozoïne. C'est ce phénomène qui est à l'origine des accès palustres avec fièvre et frissons.

Les formes circulantes de trophozoïtes seront ingérées par le moustique et se différencieront en gamétocytes mâles ou femelles dans l'estomac du moustique, où il y aura **fécondation et naissance de l'ookinète**. (11)

Remarque : Les formes hynozoïtes (formes dormantes intra-hépatocytaires) qui sont responsables des accès de reviviscence n'existent pas pour *Plasmodium falciparum*.

1.3.4 Transmission et outils épidémiologiques

Le niveau d'endémicité palustre est le degré de transmission du paludisme dans une zone. Il se mesure par les outils suivants :

- **Indice Plasmodique (IP)**: Pourcentage de sujets examinés ayant des plasmodiums dans le sang.
- **Indice Splénique (IS)**: Pourcentage de sujets présentant une splénomégalie. La splénomégalie est un symptôme caractéristique du paludisme, cependant c'est un indice non spécifique (plusieurs étiologies des splénomégalies dans les zones équatoriales).
- **La séro-épidémiologie** : Mesure le titre d'anticorps dans une population, par classe d'âge ou dans toute la population.
- **Densité anophélienne** : Quantité d'anophèles femelles adultes capturées par unité de surface et unité de temps dans un endroit donné.
- **Indice sporozoïtique**: Pourcentage d'anophèles femelles contenant des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires après dissection. (12)

On distingue :

- **Le paludisme stable** : transmission toute l'année avec recrudescence saisonnière, espèce anophèle anthropophile à longue durée de vie, mortalité infantile élevée, prémunition des enfants avant 10 ans.
- **Le paludisme instable** : transmission intermittente (arrêt de transmission/flambée épidémique), espèce anophèle à courte durée de vie, forte mortalité à tout âge, peu de prémunition même chez les adultes. (13)

Ces outils vont permettre de définir des zones épidémiologiques qui conditionneront les interventions de prévention et de lutte antipaludique.

Tableau 2 : Types de zones épidémiologiques

Zone	Transmission	Type de paludisme	Endémicité
Holoendémique	Intense toute l'année	Paludisme stable	<p>≥ 75 % chez les enfants de 2 à 9 ans.</p> <p>Tous les individus sont infectés dès 2 ans.</p>

Hyperendémique	Intense avec variation saisonnière	Paludisme stable	> 50% chez les enfants de 2 à 9 ans. Tous les individus sont infectés dès 2 ans.
Mésioendémique	Variable	Paludisme instable	10-50% chez les enfants de 2 à 9 ans. Prévalence maximale pendant l'enfance et l'adolescence.
Hypoendémique	Faible	Paludisme instable	0 à 10% chez les enfants de 2 à 9 ans pendant la plus grande partie de l'année. L'immunité se développe peu car peu d'infections palustres.

Source : Le paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014

La transmission est importante dans les zones où la pluviosité et la température sont élevées (> à 18°C pour *Plasmodium falciparum*). Les aménagements hydro-agricoles et la stagnation des eaux sont également des facteurs favorisant et au contraire l'urbanisation baisse la transmission.

1.3.5 Populations à risques

Les personnes les plus vulnérables pour contracter le paludisme et présenter une forme grave sont les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, les patients séropositifs, les migrants non immunisés, les populations itinérantes et les voyageurs et les personnes ayant subi une splénectomie (14).

1.3.5.1 La femme enceinte

La femme enceinte est plus susceptible d'être atteinte du paludisme, le risque est plus important aux deuxième et troisième trimestres de grossesse et avec une plus grande fréquence au cours de la première grossesse (15)(16). Récemment, il

a été montré que le risque était également important au premier trimestre, ce qui nécessite des mesures préventives dès le début de la grossesse. (17)

En zone d'holo ou d'hyperendémie, la prévalence des placentites palustres est de 30 % (6).

Ceci est expliqué par :

- La concentration des parasites dans le placenta, site favorable pour la schizogonie : la primipare est naïve envers certains variants parasitaires se multipliant dans le placenta (PfEMP1^{*1}), le système immunitaire ne les reconnaît pas, cela entraîne la production d'IgG spécifiques à la grossesse (6)(13)
- L'immunodépression associée à la grossesse lors des premiers mois de grossesse (18)

Le paludisme gestationnel est grave, il peut provoquer une anémie maternelle et un faible poids de naissance chez le nouveau-né (facteur de morbidité chez les enfants en zone endémique). (18)

1.3.5.2 L'enfant

Chez le nouveau-né, on a très peu de formes symptomatiques. Cela peut s'expliquer par la protection de la mère, qui va transmettre des anticorps maternels par le placenta et de la lactoferrine et des immunoglobulines A par le lait maternel, qui vont inhiber le *Plasmodium falciparum* (6). De plus, l'hémoglobine F (Hb F) dans les globules rouges va empêcher la croissance du parasite, expliquant les faibles densités parasitaires chez les nourrissons dans les premiers mois.

Cette immunité disparaît et rend **l'enfant vulnérable aux alentours de trois mois**, à cause de la perte des anticorps maternels et du remplacement progressif de l'Hb F par l'Hb A. C'est à cet âge que l'on constate des anémies palustres dans les zones de forte transmission.

2 types d'immunité vont se mettre place durant l'enfance :

¹ PfEMP1 : Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1, protéine membranaire présente à la surface de la membrane des globules rouges infectés par le *Plasmodium falciparum*

- **Immunité naturelle :**

Certains facteurs génétiques permettent une immunité totale ou partielle :

Facteurs érythrocytaires : gène codant pour l'HbS et trait drépanocytaire (enfant hétérozygote A/S), thalassémie, hémoglobinoses F, ovalocytose, déficit en G6PD², groupe sanguin Duffy (protecteur contre le *Plasmodium vivax*).

Facteurs non érythrocytaires : facteurs ethniques, groupe sanguin O (protecteur contre *Plasmodium falciparum*).

- **Immunité acquise :**

L'immunité acquise ou immunité adaptative (qui fait intervenir les CD4 et CD8), va permettre un équilibre hôte-parasite si l'enfant est exposé plusieurs années, dans les zones de transmission intense. Elle est en général nettement plus protectrice que la naturelle. Elle n'est pas stérilisante, ce qui veut dire qu'elle n'est pas définitive, et que l'enfant peut perdre cette immunité, c'est pourquoi on préfère le terme « prémunition ». Si l'enfant quitte la zone endémique, il perdra l'immunité dans les 12 à 24 mois. (12)(6)

Cette immunité se manifeste par l'apparition d'une splénomégalie dans les zones d'endémies stables vers l'âge de 6 à 10 ans et empêche la survenue de formes cliniques graves. C'est pourquoi, **l'absence d'immunité avant 5 ans explique le taux d'accès palustres graves et de décès en Afrique**. Plus des deux tiers des décès dus au paludisme surviennent chez les enfants de moins de 5 ans (14).

1.4 PHYSIOPATHOLOGIE

Les manifestations du paludisme sont liées directement ou indirectement à la schizogonie érythrocytaire.

² Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase : enzyme indispensable à la survie des globules rouges

Les manifestations cliniques et biologiques sont provoquées par la rupture des schizontes, qui libèrent des toxines parasitaires et stimulent les macrophages, les lymphocytes et la production de **cytokines, TNF- α** , principalement mais aussi **l'interleukine IL1 et IL6**. Ces toxines sont des molécules non protéiques capables d'induire la production d'anticorps neutralisants. Il a été montré que l'injection de TNF- α pouvait reproduire non seulement la **fièvre**, mais aussi les autres symptômes observés au cours d'un accès palustre : **céphalées, vomissements, asthénies, nausées** et éventuellement **diarrhées**. (6) Les symptômes vont se répéter tous les deux jours (fièvre tierce) ou tous les trois jours (fièvre quarte).

L'anémie est une conséquence à l'hémolyse, une partie de l'hémoglobine est libérée et transformée en bilirubine libre par le foie, ce qui entraîne un ictère. L'autre partie est éliminée dans les urines (hémoglobinurie). Le parasite va produire dans l'hémoglobine le pigment malarique, substance pyrogène qui une fois libérée dans la circulation lors de l'éclatement du globule rouge, provoque la fièvre. Ce pigment ainsi que les débris cellulaires seront ensuite phagocytés par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères) dans la rate, ce qui se traduit cliniquement par une splénomégalie. Elle est molle et congestive, de couleur rouge foncée.

Au niveau du foie, les cellules de Küpffer vont phagocyter les débris cellulaires et l'hémozoïne, d'où leur hyperplasie. La schizogonie exo-érythrocytaire ne provoque pas d'inflammations. La séquestration des plaquettes se traduit cliniquement par une thrombopénie.

1.5 SIGNES CLINIQUES ET SYMPTOMATOLOGIE

Le paludisme est une affection fébrile aiguë. Les premiers symptômes sont la fièvre, les maux de tête et les frissons, ils peuvent être modérés et difficiles à attribuer au paludisme. Le patient se plaint souvent de céphalées et de douleurs, souvent abdominales et de diarrhées.

Sans traitement, l'accès peut rapidement évoluer en forme sévère et l'enfant en décéder. Les jeunes enfants sont irritables et peuvent refuser de se nourrir et de boire, et vomir.

1.5.1 Accès palustres de primo-invasion à *Plasmodium falciparum*

1.5.1.1 Chez les sujets non immuns

La **période d'incubation** de *P. falciparum* est d'une à trois semaines (correspond à la phase extra-érythrocytaire hépatique et une phase intra-érythrocytaire), elle est totalement asymptomatique.

La **phase d'invasion** se manifeste par l'apparition d'une fièvre brutale ou irrégulière à 39-40°C, avec frissons et malaise général. Dans 5 % des cas, il existe des hypothermies pouvant inaugurer un accès grave. On peut également observer une asthénie, une arthralgie, des céphalées, et des troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées). Parfois les urines sont foncées et peuvent contenir des protéines. À la palpation, après quelques jours, on trouve une hépatomégalie et la rate devient palpable. (12) C'est un tableau clinique qui n'est donc pas spécifique.

La fièvre est le principal symptôme du paludisme, elle est patente dans 90 % des cas dans les zones d'endémie et dans les cas d'importation. On distingue le paludisme de primo-invasion des accès périodiques, appelés reviviscences (schizogonique). (6)

1.5.1.2 Chez les sujets immuns

En zone d'endémie, où les enfants sont parfois immunisés, on peut observer des infections asymptomatiques. Il faut penser à une autre maladie infectieuse associée au paludisme, infection avec portage « asymptomatique ».

1.5.2 L'accès palustre à fièvre périodique

Cette forme correspond à la triade de l'accès palustre « frissons, chaleurs, sueurs », se répétant périodiquement tous les deux jours avec *Plasmodium falciparum* :

- Frissons à début brutal et volontiers nocturne avec une sensation de froid intense, la rate est palpable et la tension artérielle baisse (environ 1h)

- Ascension thermique à 39-40°C, voir 41°C, avec céphalées et douleurs abdominales, la splénomégalie régresse (3-4h)
- Phase sudorale avec une baisse brutale de la fièvre, les urines sont foncées et la tension artérielle remonte, suivie d'une sensation de bien-être et d'euphorie qui conclut la crise (2-4h)

En l'absence de traitements, les accès peuvent se renouveler, liés à des reviviscences schizogoniques ou accès intermittents :

- un jour sur deux (fièvre tierce : J1, J3, J5) avec *P.falciparum*, *P.ovale* et *P.vivax*
- un jour sur trois (fièvre quarte : J1, J4, J7) avec *P.malariae* (12)
- quotidiennement (toutes les 24h) avec *P.knowlesi* ou parfois avec des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24 heures.

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. À l'examen physique, la splénomégalie est présente dans 60 % des cas et l'hépatomégalie dans 40 % des cas (6). Cette splénomégalie est un marqueur du niveau d'endémie palustre chez les enfants de moins de 10 ans. (13)

Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants.

La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique. (12)

Les accès simples peuvent évoluer en accès pernicleux avec *Plasmodium falciparum* ou régresser. Ils peuvent disparaître au bout de plusieurs mois ou années ou évoluer en paludisme viscéral évolutif.

Voir l'annexe 2 : Fréquence des principaux symptômes cliniques observés lors du paludisme d'importation.

1.5.3 Paludisme Viscéral Évolutif

Le Paludisme Viscéral Évolutif (PVE) survient chez les enfants de 2 à 5 ans qui ne sont pas encore prémunis dans les zones endémiques et soumis à des infections palustres répétées, mal ou pas traitées. Les symptômes sont des anémies

(pâleurs, dyspnée, asthénie), avec une température normale ou une fièvre modérée et intermittente, une splénomégalie constante. La difficulté du diagnostic repose sur le fait que la parasitémie peut être très faible. La sérologie est positive, avec des anticorps IgG élevés et des IgM basses. C'est une complication de *Plasmodium falciparum*, mais qui n'est pas classée en forme grave. Elle s'observe en zone d'endémie, mais aussi en Europe chez les migrants ayant vécu plusieurs années en zone endémique.(5)

1.5.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) est une complication du paludisme, d'origine immuno-allergique, où survient une hémolyse intra-vasculaire avec anémie hémolytique, insuffisance rénale aiguë et caractérisée par des urines couleur « rouge porto ». Elle associe des lombalgies brutales, un état de prostration, de la fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux. La FBH peut être déclenchée par la quinine, et de rares cas ont été rapportés avec la prise d'halofantrine et de méfloquine (19). La recherche d'hématozoaires dans le sang est souvent négative. (5)

1.6 DIAGNOSTIC

1.6.1 Clinique

Chez un enfant non prémuni, le diagnostic est une urgence, l'évolution pouvant être très rapide et potentiellement mortelle. Dans les cas d'importation, la fièvre est le maître-symptôme (6). « **Toute fièvre chez un enfant au retour d'une zone d'endémie doit faire évoquer un paludisme jusqu'à preuve du contraire, et faire procéder en urgence aux examens diagnostics. La présence d'une somnolence et surtout de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais elle doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme et faire prendre en charge l'enfant comme tel** » (20). La priorité est de rechercher immédiatement un signe de gravité.

En zone endémique, la plupart des enfants ont la présence de parasites dans le sang, sans pour autant être symptomatiques et diagnostiqués atteints d'accès palustres.

Certains auteurs ont défini des seuils de parasitémie variables selon l'âge et le niveau de transmission dans la région. Les tableaux cliniques des enfants du même âge au sein d'une même région sont parfois très différents. (6)

Le diagnostic commence par l'interrogatoire sur les symptômes de l'enfant, lorsqu'il y en a. Les différents paramètres pris en compte sont :

- La durée et l'intensité de la fièvre
- L'absence de toux
- La splénomégalie
- La présence de fièvre et de vomissements
- L'absence de signes pulmonaires
- L'automédication

1.6.2 Biologique

○ **Orientation biologique**

- Thrombopénie (taux de plaquettes < 150 000/mm³): précoce au cours du paludisme, c'est un très bon signe d'orientation. Elle est fréquente et précoce au cours du paludisme.
- Anémie : bon signe d'orientation, mais elle peut être absente au début d'un accès de primo-invasion (12).

○ **Biologie non spécifique**

- L'anémie : fréquente et modérée (sauf en cas de formes graves ou intriquées).
- Hémolyse : constante, avec chute de l'haptoglobine et élévation de la lactico-déshydrogénase (LDH)³ et des réticulocytes.

³ La LDH est une enzyme présente dans le sang et d'autres tissus du corps et joue un rôle dans la production d'énergie dans les cellules.

- Thrombopénie : fréquente et présente dans 40 à 70 % des cas de paludisme d'importation. Elle apparaît corrélée au niveau de parasitémie et existe même en l'absence de splénomégalie, mais elle est majorée par l'hypersplénisme du PVE. Elle peut être responsable d'hémorragies exceptionnellement.
- Augmentation de la CRP : (C Reactive Protein), marqueur de l'inflammation, qui peut être importante.
- Hyperbilirubinémie : peu fréquente chez les enfants, secondaire à l'hémolyse intravasculaire (6).

- Diagnostic biologique direct

- Prélèvements

Ils doivent être faits en moins de 2h après la suspicion du diagnostic, qui repose sur la mise en évidence de formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique par recueil de gouttes de sang par piqûre au doigt (par la suite pour l'analyse par frottis mince et goutte épaisse).

En pratique, on recueille deux tubes de sang par ponction sur anticoagulant EDTA. Ils doivent être apportés au laboratoire immédiatement afin de ne pas altérer les formes parasitaires à température ambiante. (21)

- Frottis sanguin

Il permet la mise en évidence des parasites dans les érythrocytes sur un étalement mince. On colore selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation au méthanol. Le noyau du parasite est coloré en rouge et le cytoplasme en bleu, ils sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges. C'est une technique rapide, qui **facilite le diagnostic d'espèce** (par la morphologie des formes asexuées, la présence et l'aspect des granulations dans les hématies), elle permet le calcul de la parasitémie (pourcentage d'hématies parasitées). En France, c'est la technique la plus utilisée en laboratoire polyvalent. Cependant, c'est une méthode de sensibilité assez faible (6)(12)

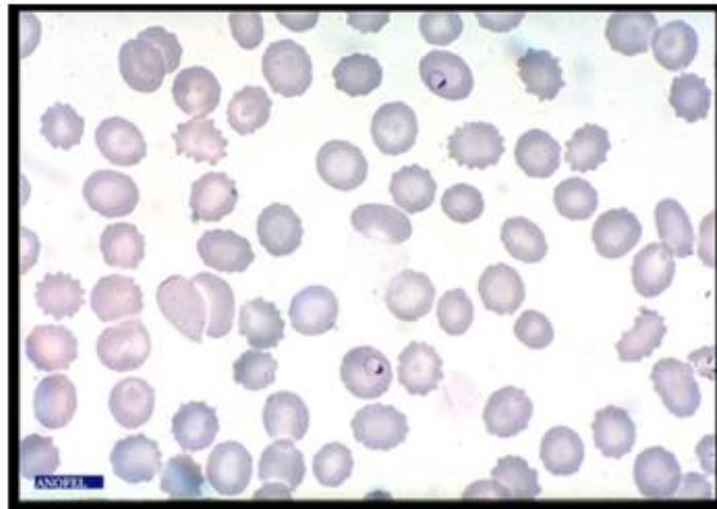


Figure 4 : **Mise en évidence de trophozoïtes par la technique du frottis sanguin**
Source : Le Paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014

C'est la méthode de référence de l'OMS et en France. On examine quelques microlitres de sang après hémolyse des hématies et coloration au Giemsa. Elle est quarante fois plus sensible que le frottis pour repérer les parasitémies faibles et présente l'avantage de nécessiter peu de matériel. Cependant, c'est une technique délicate à réaliser et qui nécessite une bonne expérience pour sa lecture. Elle est également un peu longue, donc le frottis sanguin est à privilégier en cas d'urgence. Cette technique est à renouveler 12 à 24h plus tard en cas de négativité du test, et si nouvel accès fébrile, afin de confirmer le diagnostic. (6)(12)
Voir en annexe 3 : Stade parasitaire dans le sang périphérique.

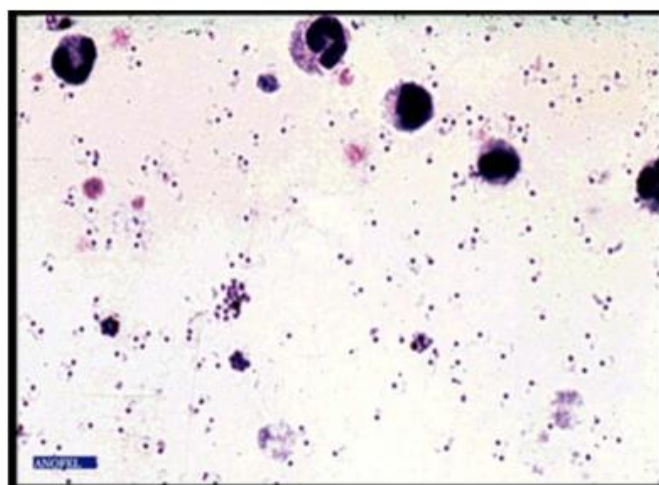


Figure 5 : **Mise en évidence de trophozoïtes et rosaces (coloration au MCG) par la technique la goutte épaisse**
Source : Le Paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014

Au Bénin, les problèmes que nous avons rencontrés pour ces techniques étaient liés à la traçabilité et à la conservation des échantillons de sang dans les laboratoires associés aux deux hôpitaux et au centre de santé avec lesquels nous travaillions. Parfois, le transport des prélèvements des centres de santé jusqu'aux laboratoires était trop long et les échantillons étaient mal conservés sur le trajet. Les systèmes de traçabilité mis en place, comme des étiquettes avec l'identification de l'enfant, les heures de prélèvements, les heures de mises au réfrigérateur et les heures d'analyses, n'étaient pas toujours respectés.

De plus, nous avons eu des difficultés à nous approvisionner en réactifs, nécessaires pour faire les gouttes épaisses. Il y avait beaucoup de pénurie dans les hôpitaux publiques. Quand ils étaient disponibles, ils n'étaient pas toujours de bonne qualité. Ces analyses sont faisables pour les familles dans les hôpitaux privés, mais beaucoup plus chères.

- **Recherche d'antigènes parasitaires**

Les tests de diagnostic rapide par immunochromatographie sur bandelette sont utilisés pour détecter la présence de protéines plasmodiales spécifiques, pfHRP2, pLDH, et aldolase. Ils confirment un diagnostic positif et orientent le diagnostic d'espèce. Pour détecter le *Plasmodium falciparum*, on obtient une meilleure sensibilité avec l'HRP-2 (95%) et une meilleure spécificité avec la pLDH (98%) (13).

Ces tests possèdent l'avantage d'être très rapides, simples d'utilisation et ils possèdent une bonne sensibilité. À voir en annexe 4 : Caractéristiques de 9 TDR du paludisme commercialisés dans le monde et annexe 5 : Utilisation d'un TDR du paludisme. Cependant, ils ne permettent pas de mesurer la parasitémie et restent positifs plusieurs jours après la disparition des plasmodies dans le sang (ils ne permettent donc pas de suivre l'évolution de la maladie). Ils sont recommandés lorsqu'un examen microscopique n'est pas possible, pour les enquêtes de masse

ou s'il existe des problèmes d'équipements/de personnels formés au frottis et/ou GE. (6)(12)

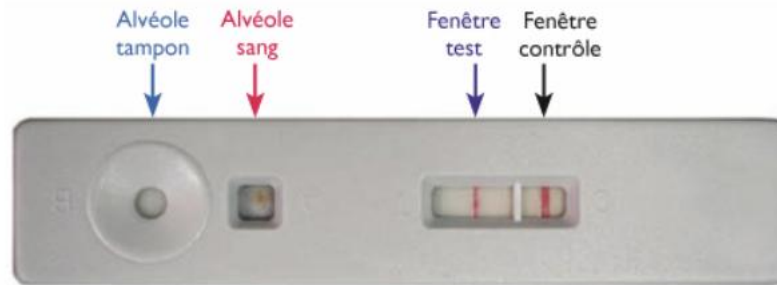


Figure 6 : TDR paludisme
Source : revmed.ch

Ces tests possèdent l'avantage d'être faciles à utiliser sur le terrain et sont peu chers.

Les relais communautaires des villages peuvent les utiliser en cas de suspicions de paludisme. Ils ne nécessitent pas de matériels spécifiques, ni de microscopes comme avec la goutte épaisse.

Cependant, l'antigène HRP2 reste jusqu'à un mois dans le sang après guérison. Lors de notre inclusion, presque la moitié des enfants du centre de santé avait un TDR paludisme positif et une goutte épaisse négative (alors qu'ils n'avaient pas ressenti les symptômes dans le mois précédent, seulement le jour même où ils venaient ou les 24 heures précédentes). Cela nous empêchait d'allouer ces enfants dans le groupe des accès simples. Cela a été réglé par la suite par l'utilisation de TDR pfLDH, ramenés de France.

Le bon diagnostic est important d'une part pour éviter de traiter à torts l'enfant, d'autre part car la surutilisation d'antipaludique provoque des résistances. De plus il est nécessaire de rechercher la cause de la fièvre et des signes cliniques dans les paludismes simples, et les causes de coma dans les neuropaludismes.

Dans les pays du Nord, on recommande chez le voyageur en retour de zone d'endémie, d'avoir recours aux techniques de microscopie, associées ou non à un TDR.

▪ **QBC Malaria® : Quantitative Buffy-Coat**

C'est une technique qui consiste à centrifuger le sang en tube capillaire, puis la coloration fluorescente (acridine orange) va marquer les acides nucléiques parasitaires. Elle nécessite du matériel spécifique et une bonne maîtrise et ne permet pas le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales.

- **Diagnostic biologique indirect**

- **Sérologie**

La sérologie, par la technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) n'est pas utilisée dans les pays endémiques : les délais de résultats sont longs et difficiles à interpréter. La positivité du résultat indique une infection palustre en cours ou un contact antérieur avec le parasite. (12)

Ses intérêts sont :

- Diagnostic rétrospectif d'un accès palustre chez un patient présentant une fièvre prolongée
- Diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre hyper réactive
- Dépistage chez les donneurs de sang ou d'organes
- Enquêtes épidémiologiques

Depuis Janvier 2016, le test *Illumigene Malaria* est commercialisé en Europe. C'est un test basé sur l'amplification d'ADN qui détecte tous les stades de toutes les espèces plasmodiales pathogènes chez l'homme (sensibilité variant de 0,2 parasite/ μ l).

2. LES FORMES GRAVES ET LE NEUROPALUDISME

2.1 L'ACCÈS GRAVE DE PALUDISME

2.1.1 Définition des accès graves

Un paludisme grave se définit par **l'association de trophozoïtes de Plasmodium falciparum dans le sang et d'au moins un des critères de gravité de l'OMS.**

Les critères sont détaillés dans le tableau 3 ci-dessous, en notant que ces manifestations peuvent être soit isolées soit associées chez le même patient. La présence seule d'un de ces critères définit le paludisme grave et doit initier un traitement identique à celui du neuropaludisme, à adapter selon les dysfonctions vitales.

Tableau 3 : Critères de gravité du paludisme

Critères	Particularités
Neuropaludisme	Score de Glasgow < 9 ou score de Blantyre < 2 chez l'enfant de moins de 5 ans
Troubles de la conscience	Score de Glasgow entre 9 et 15 chez l'enfant de plus de 5 ans ou score de Blantyre entre 2 et 4 chez l'enfant de moins de 5 ans Obnubilation, confusion, somnolence
Syndrome de détresse respiratoire	Définition clinique
Prostration	Faiblesse généralisée, patient incapable de s'asseoir ou de se tenir debout ou de marcher sans assistance
Collapsus circulatoire	TAS < 50 mmHg chez l'enfant de moins de 5 ans, avec signes périphériques
Convulsions répétées	Au moins 2/24h
Hémorragie	Définition purement clinique
Ictère	Clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L
Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Acidose métabolique	Bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires

Anémie profonde	Hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15% chez l'enfant de moins de 5 ans
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% chez le sujet non immun > 20% chez le sujet immun
Insuffisance rénale	Créatinémie > 265 umol/L ou diurèse < 12 ml/kg/24h malgré réhydratation

Source : Critères de gravité du paludisme OMS, 2000 ; Prise en charge et prévention du paludisme d'importation, Mise à jour 2017 des RPC 2007, SPILF

Cette définition est utilisée à des fins épidémiologiques et de recherche, mais en situation pratique, le traitement parentéral doit être débuté au moindre doute du personnel soignant, avant même d'avoir les résultats d'analyses. Dans les accès palustres simples, le tableau clinique chez l'enfant peut ressembler à celui d'une grippe et sans prise en charge, cela augmente les chances d'une évolution en paludisme grave, de dysfonctionnements des organes vitaux, voire de décès.

L'hyperparasitémie dans le sang périphérique prédit un risque de forme grave, actuelle ou à venir, et c'est un facteur de risque de décès. Le seuil de parasitémie associé au décès varie selon la transmission palustre et l'âge.

Chez les enfants vivant en zone d'endémicité instable, une parasitémie périphérique supérieure à 4% prédit un risque de décès accru. En zone stable, des parasitémies bien plus élevées sont bien tolérées et une parasitémie supérieure à 20% est en principe considérée comme un paludisme grave.

Les trois formes graves prédominantes sont le neuropaludisme, l'anémie grave et la détresse respiratoire. Dans les populations soumises à des taux de transmissions élevés toute l'année, l'anémie grave est très fréquente et touche principalement les nourrissons et les très jeunes enfants, et le **neuropaludisme les enfants de 2 à 5 ans**. À partir de 5 ans, les enfants vont acquérir leur prémunition, ce qui fait baisser le risque d'évolution vers un paludisme grave.

2.1.2 Indicateurs pronostiques

Tableau 4 : Indicateurs pronostiques selon l'OMS

Indicateurs cliniques
âge < 3 ans
coma profond
convulsions observées ou rapportées
absence de réflexes cornéens
rigidité de décérébration ou de décortication ou encore opisthotonos
signes cliniques de dysfonctionnement organique (déficience rénale ou œdème pulmonaire, par exemple)
détresse respiratoire (acidose)
collapsus circulatoire
œdème papillaire
Indicateurs biologiques
hyperparasitémie (> 250 000/µl ou > 5 %)
schistosomiase périphérique
hyperleucocytose à polynucléaires dans le sang périphérique (> 12 000/µl)
parasites matures pigmentés (> 20 % des parasites)
polynucléaires du sang périphérique contenant du pigment paludéen visible (> 5 %)
hématocrite < 15 %
hémoglobine < 5 g/dl
glycémie < 2,2 mmol/l (< 40 mg/dl)
urémie > 60 mg/dl
créatininémie > 265 µmol/l (> 3,0 mg/dl)
lactacidorachie élevée (> 6 mmol/l) et faible glycorachie
hyperlactacidémie veineuse (> 5 mmol/l)
multiplication par un facteur supérieur à 3 du taux de transaminases sériques
élévation de la 5'-nucléotidase plasmatique

élévation des enzymes musculaires
faible taux d'antithrombine III
concentration plasmatique très élevée du facteur de nécrose tumorale

Source : La prise en charge du paludisme grave: guide pratique, troisième édition, 2013.

2.2 LE NEUROPALUDISME

Le neuropaludisme est la complication la plus grave et la plus mortelle des paludismes à *Plasmodium falciparum*. C'est la cause majeure d'encéphalopathie aiguë non traumatique dans les pays tropicaux. En Afrique subsaharienne, les enfants sont le plus touchés et le paludisme peut présenter 40% des admissions pédiatriques dans certains hôpitaux dont 10% peuvent être imputables au paludisme cérébral. (22)

Même si ce type de paludisme est beaucoup plus fréquent chez les enfants vivant en Afrique subsaharienne, il convient de l'évoquer chez toute personne ayant une déficience de conscience, qui a récemment voyagé dans une zone d'endémie palustre.

Dans les zones de transmission intense, les infections et les maladies cliniques sont rares chez les enfants de moins de 6 mois, les symptômes sont légers en raison de l'immunité passive des anticorps maternels. Dans les régions endémiques, ce sont les enfants de 2 à 5 ans qui sont les plus gravement touchés.

Les infections répétées sur plusieurs années offrent une protection contre les maladies. L'immunité partielle se développe mais décline en l'absence d'exposition continue, bien qu'une immunité protectrice partielle ait été signalée chez les Africains résidant en France depuis au moins 4 ans. (23)

2.2.1 Physiopathologie

Il est de plus en plus évident que les formes graves du paludisme et la dysfonction des organes qui en résulte sont provoquées par la séquestration des érythrocytes parasités. Ces formes graves sont observées avec l'espèce *Plasmodium*

falciparum, du fait de sa capacité à adhérer aux parois de l'endothélium vasculaire.

Les parasites sont séquestrés dans les veinules et les capillaires cérébraux (ils sont donc non visibles sur une lame préparée avec du sang périphérique) et responsables d'un gonflement du cerveau. Il arrive donc que des patients présentent des paludismes graves avec de très faibles parasitémies périphériques.

Trois évènements majoritaires expliquent le neuropaludisme :

- **Obstruction microvasculaire des globules rouges infectés**

L'adhésion des globules rouges parasités à la surface des cellules endothéliales vasculaires de l'hôte (cytoadhésion) entraîne la séquestration de globules rouges parasités dans les capillaires et les veinules post-capillaires réduisant le diamètre de la lumière vasculaire et provoquant un blocage de la microcirculation et une hypoxie tissulaire. À l'obstruction du flux sanguin par les globules rouges parasités séquestrés s'ajoute l'agglutination des globules rouges parasités entre eux (phénomène de clumping/autoagglutination) et des globules rouges non parasités à des globules rouges parasités (phénomène de rosetting). (24)

Ces phénomènes sont responsables du paludisme cérébral et gestationnel. Seul l'espèce *Plasmodium falciparum* possède ces propriétés adhésives. La liaison des parasites est médiée par un groupe d'antigènes variants de surface exprimés à la surface des globules rouges au cours du développement. La mieux décrite est la protéine membranaire 1 des érythrocytes *P.falciparum* (PfEMP1), codée par une famille d'environ 60 gènes variants associés à différents phénotypes de liaison. PfEMP1 est capable de se lier à de nombreux récepteurs de l'hôte sur les cellules endothéliales, parmi lesquelles CD36 et la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM1). La liaison des érythrocytes infectés à ICAM1 a été impliquée dans la pathogenèse du paludisme cérébral.

Lors d'études post-mortem sur des enfants à l'aide de techniques histologiques, on a montré que les niveaux élevés de globules rouges parasités sont associés au coma ante mortem et aux patients atteints de paludisme cérébral, comparativement aux cas sans complications neurologiques ni signes cliniques de séquestration cérébrale (comme les rétinopathies). (25)

- **Activation endothéliale**

La séquestration des globules rouges provoque l'activation des cellules de l'endothélium vasculaire, ce qui entraîne des lésions inflammatoires et pro-coagulantes, avec une consommation excessive des plaquettes, ainsi que des ruptures de la barrière hémato-encéphalique (localisées aux zones de séquestration). (25)

En plus de la réduction du flux microvasculaire, les érythrocytes parasités ont du mal à traverser la microvascularisation car leur capacité de déformabilité diminue. La réduction critique de l'apport de substrat métabolique au cerveau est aggravée par une demande accrue pendant les convulsions et la fièvre et s'aggrave chez les patients souffrant d'anémie sévère ou d'hypoglycémie. (22)

*Remarque : Chez les femmes enceintes, la baisse du flux sanguin dans le placenta est à l'origine du **paludisme gestationnel**.*

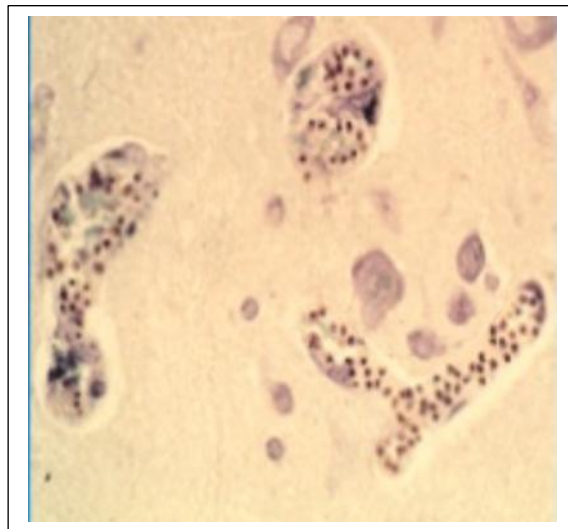


Figure 8 : **Séquestration érythrocytaire dans les vaisseaux cérébraux**
Source: Liverpool School of Tropical Medicine Image Collection

- **Mécanismes immunopathologiques : activation de cellules immunitaires et libération de cytokines pro-inflammatoires**

Les lésions de l'endothélium vasculaires observées lors d'un neuropaludisme sont également dues à la libération de cellules immunitaires et à l'augmentation de cytokines pro et anti-inflammatoires, provoquant un déséquilibre de la réponse

immunitaire innée pro et anti-inflammatoire. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore tous élucidés, mais il semblerait que ce déséquilibre immunitaire et le phénomène de séquestration soient liés. (25)

L'oxyde nitrique pourrait être un facteur clé dans la pathogenèse du paludisme. Il est impliqué dans la défense de l'hôte en tuant des organismes intracellulaires. Les cytokines peuvent réguler positivement l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) dans les cellules endothéliales du cerveau, augmentant ainsi la production d'oxyde nitrique, qui se diffuse dans le tissu cérébral et perturbe la fonction neuronale. L'oxyde nitrique peut réduire rapidement et de manière réversible le niveau de conscience. (22)

2.2.2 Diagnostic

L'OMS a défini le paludisme cérébral comme un syndrome clinique caractérisé par un coma, au moins une heure après la fin d'une crise épileptique ou d'une hypoglycémie, de la détection de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang périphérique et de l'exclusion de toute autre forme d'encéphalopathie.

Les tableaux cliniques sont très différents selon les zones géographiques et entre adultes et enfants, et cela n'est pas encore clair si ces différences sont liées à l'immunité ou à l'âge, mais cette définition permet de comparer les zones et les études différentes. (25)

Dans les zones d'endémie palustre, le paludisme cérébral est un diagnostic d'exclusion. La prévalence élevée de parasitémie asymptomatique dans ces zones rend le diagnostic précis moins fiable - presque toute encéphalopathie virale accompagnée d'une parasitémie accidentelle remplit les critères de diagnostic du paludisme cérébral. Dans une étude réalisée par Taylor et ses collègues (22), 24% des enfants malawiens qui remplissaient les critères du paludisme cérébral avant la mort avaient des preuves post mortem d'une autre cause de coma, notamment le syndrome de Reye⁴, la nécrose hépatique et une malformation artérioveineuse. Certaines autres causes de coma sont identifiables par des examens comme la rougeole ou la méningite bactérienne, mais beaucoup

⁴ Encéphalopathie aiguë non inflammatoire affectant les enfants

ne sont pas faisables rapidement, comme les encéphalites virales, les syndromes toxiques et infections virales ou intracrâniennes.(25)

2.2.2.1 Diagnostic parasitologique du neuropaludisme

Les examens à faire **immédiatement** sont les analyses au microscope (méthode de référence) : le frottis sanguin ou la goutte épaisse. S'il n'y a pas de microscope à disposition, on fait un test de dépistage rapide.

2.2.2.2 Diagnostic clinique du neuropaludisme

Le diagnostic repose sur un examen clinique et des analyses biologiques. La prise en charge par un traitement parentéral doit être débutée pour tout patient inquiétant le personnel soignant, au niveau le plus bas de la définition du neuropaludisme, même si toutes les analyses de laboratoire n'ont pu être faites. L'éventualité d'un diagnostic induit par transfusion ou par des aiguilles contaminées ne doit pas être négligée (15).

La première étape est l'évaluation clinique de l'état général et de l'état de conscience de l'enfant. Le médecin doit faire une anamnèse sur :

- Les antécédents géographiques (voyages, lieux d'habitations)
- Les traitements pris ultérieurement (antipaludiques, antiépileptiques...)
- L'absorption récente de liquides (tisanes à base de plantes utilisées en médecine traditionnelle) et diurèse
- Antécédents de convulsions, de maladies (paludisme, drépanocytose...)

Puis, il devra évaluer :

- L'état de conscience par l'échelle de Blantyre
- Signes de convulsions ou convulsions discrètes
- Hypertonies (rigidité de décortication de décérébration, attitude en opisthotonos), distinctes des convulsions
- Fréquence respiratoire et profondeur de la respiration
- Présence d'une anémie (degré de pâleur)
- Réponse pupillaire à la lumière

- Rythme cardiaque et tension artérielle
- État d'hydratation
- Temps de remplissage capillaire, saturation en oxygène
- Température

Au Bénin, l'anamnèse n'était pas toujours facile à faire. Les parents ne se rappelaient pas toujours des antécédents médicaux des enfants, ni des noms des maladies que leurs enfants avaient contractées. Très peu avaient un carnet médical et la plupart du temps, c'était les relais communautaires qui avaient les carnets de vaccination des enfants.

Tableau 5 : Tableau clinique et particularités chez l'enfant de moins de 5 ans

Signes cliniques	Particularités
Fièvre	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 37,5 – 41°C, refus de s'alimenter et de boire
Crises convulsives	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Plus de 2 épisodes en 24h ➤ 80% des enfants font des crises convulsives avant ou après le début du coma, et 60% durant l'hospitalisation ➤ Généralisées ou focales, discrètes sous forme de nystagmus⁵ intermittent, d'une salivation, de contractions musculaires mineures (doigt, bouche) ➤ Elles sont fréquentes : 40% des cas de neuropaludisme
Signes neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Coma aréactif de plus de 30 minutes qui survient rapidement après des convulsions fébriles, d'une durée de 1 à 2 jours ➤ Évènements psychiatriques

⁵ Mouvement involontaire des deux yeux, d'oscillation de faible amplitude, et de rotation du globe oculaire

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gonflement du cerveau et œdème cérébral ➤ Pression du LCR augmentée (en moyenne 160 mmH20)
Signes pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Respiration irrégulière, profonde (amplitude accrue) ➤ Détresse respiratoire aiguë (suggère une acidose métabolique) ➤ Parfois œdème pulmonaire
Troubles circulatoires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Temps de remplissage capillaire > 2 sec, froideur des pieds et mains, faiblesse du pouls ➤ Hypotension modérée : tension systolique de 70-80 mm Hg (chez environ 10% des enfants) ➤ Ou état de choc sévère : tension systolique < 50 mm Hg (rare, moins de 2% des neuropaludismes)
Signes digestifs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vomissements fréquents ➤ Diarrhées inhabituelles
Atteintes oculaires	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Modifications rétiniennes ➤ Oedème papillaire (rare) ➤ Dissociation du regard ➤ Réflexes cornéens anormaux (« yeux de poupée »)
Anomalies de postures	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prostration (patient incapable de s'asseoir, de se tenir debout ou de marcher sans assistance) et obnubilation ➤ Posture en opisthotonos ➤ Bruxisme⁶ et trixmus⁷ fréquents, moue réflexe ➤ Posture de décérébration et parfois rigidité de décortication (bras fléchis, jambes tendues) intermittentes ou prolongées ➤ Réflexes plantaires parfois anormaux, réflexes abdominaux souvent absents ➤ Cou légèrement raide (mais pas la nuque)

⁶ Grincement des dents

⁷ Contraction constante et involontaire des muscles de la mâchoire (diminue l'ouverture de la bouche)

Complications majeures et dysfonctionnement d'organes vitaux	<ul style="list-style-type: none">➤ Ictère clinique (peu fréquent)➤ Déshydratation➤ Anémie grave➤ Acidose métabolique avec hyperlactémie, hyponatrémie, hypoglycémie➤ Insuffisance rénale➤ Hépto-splénomégalie courante
---	--

Source : (15)(22)(26)(27)

Les enfants admis avec un neuropaludisme ont fréquemment de la fièvre (37,5 – 41°C), font de l'anorexie, ont des vomissements et parfois une toux. Les principales caractéristiques neurologiques sont le coma et les convulsions. Le paludisme cérébral est une encéphalopathie diffuse caractérisée par un coma et un ralentissement bilatéral lors de l'électroencéphalographie, avec des signes pupillaires anormaux et un coma potentiellement réversible. La profondeur du coma est un facteur pronostic important. (25)

Il est essentiel de rechercher d'autres causes de fièvre et d'éliminer les diagnostics différentiels, par exemple en recherchant la raideur de la nuque, signe d'une méningite. La période symptomatique dure en général un à deux jours avant que l'enfant ne tombe dans le coma. Cependant, le diagnostic clinique montre une faible spécificité ainsi qu'une valeur prédictive positive faible. En effet, les signes neurologiques associés à une parasitémie élevée dans les pays endémiques, poussent à donner le diagnostic de paludisme cérébral. Or, il se trouve que le paludisme pourrait être considéré comme l'agent étiologique principal d'autres infections bactériennes. C'est un problème car le surdiagnostic du neuropaludisme entraîne des prescriptions d'antipaludéens qui ne sont pas nécessaires. On ne peut cependant pas exclure la possibilité que parmi les cas négatifs, il y ait un paludisme cérébral, soit parce que les parasites étaient séquestrés dans le cerveau au moment du diagnostic, soit parce que le traitement antérieur avait réduit la densité parasitaire sans modifier l'évolution de la maladie. (26)

Les crises convulsives sont fréquemment rapportées chez les enfants atteints de neuropaludisme et surviennent dans plus de 60% des cas après admission. Dans une étude portant sur 65 enfants kenyans, 40 (62%) avaient eu des crises d'épilepsie après leur admission et 10 (15%) avaient des crises subtiles, se manifestant par des mouvements oculaires nystagmoïdes, une respiration irrégulière, une salivation excessive et une déviation oculaire conjuguée.(28) Les causes des crises ne sont pas claires. La plupart ne sont pas associées à de la fièvre au moment de la crise.

De nombreux patients atteints de crises d'hypoventilation sont hypoxiques et hypercarbiques et présentent un risque d'aspiration. Une respiration profonde est un signe sensible et spécifique d'une acidose métabolique. La saturation en oxygène de moins de 90 % est rare chez les patients qui sont victimes d'un paludisme. L'hypoxémie doit éveiller la suspicion d'une infection des voies respiratoires. (29) D'autres enfants sont en hyperventilation ou ont une respiration ataxique⁸.

Les signes de souffrance du tronc cérébral sont fréquents et sont associés à la pression intracrânienne élevée et au gonflement du cerveau, mais ils peuvent aussi survenir après des convulsions. Ils ne semblent pas être associés à une hypoglycémie ni à des troubles électrolytiques. Ces signes incluent des changements dans la taille et la réaction de la pupille et des troubles du regard conjugué et des mouvements oculaires. L'absence de réflexes cornéens⁹ et oculocéphales¹⁰ indique une souffrance sévère du tronc cérébral et est associée à une mortalité accrue. (22)

⁸ Respiration anormale, caractérisée par des inspirations raides et peu profondes suivies de périodes d'apnée irrégulières

⁹ Réflexe cornéen : fermeture de la paupière par stimulation cornéenne (réflexe V, VII, et III)

¹⁰ Réflexe oculocéphale vertical et horizontal: respectivement mouvement conjugué des yeux dans le sens vertical dans le sens inverse du mouvement imprimé de flexion/extension de la tête et mouvement conjugué des yeux dans le sens horizontal dans le sens inverse du mouvement imprimé de rotation de la tête



Figure 9 : **Hypertonie chez un enfant atteint de neuropaludisme, déviation du regard vers la gauche (nystagmus), fixité de la grimace au niveau de la bouche et l'élévation stéréotypée du bras**

Source : OMS



Figure 10 : **Regard dissocié (les axes visuels ne sont pas parallèles dans les plans horizontaux et verticaux)**

Source : OMS

D'autres signes incluent une posture de décérébration, de décortication ou posture opisthotonique, et des anomalies motrices du ton et des réflexes. Une posture motrice anormale semble être associée à une augmentation de la pression intracrânienne plutôt qu'à des convulsions. (22)



Figure 11 : **Opisthotonos prononcé (en extension)**

Source : OMS

Les anomalies rétiniennes sont courantes chez les enfants : blanchiment de la macula (qui épargne la fovée centrale) et des vaisseaux rétiniens, œdème papillaire et multiples hémorragies rétiniennes. Ces signes sont perçus par l'ophtalmoscopie indirecte et touchent plus de 60% des enfants atteints de paludisme cérébral (22) ; cela pourrait aider au diagnostic du paludisme cérébral.

Chez les patients en convalescence, ces caractéristiques disparaissent en 1 à 4 semaines. Les rétinopathies sont associées à un coma profond et au décès. (30)

2.2.2.3 Caractéristiques hématologiques et biochimiques

Tableau 6 : Caractéristiques hématologiques et biochimiques des neuropaludismes

Items	Particularités
Anémie	Normocytaire, souvent sévère hémoglobine < 5 g/dl, hématoците < 15% chez l'enfant
Numération plaquettaire	Extrêmement basse < 20 000/ul
Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/ul
Hyperleucocytose	Courant dans les formes sévères, sauf obligatoirement une association avec une infection bactérienne
Acidose	Avec baisse de pH plasmatique et des concentrations de bicarbonates bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l
Troubles hydroélectrolytiques	sodium, potassium, chlorures, calcium et phosphates hyponatrémie, hyperkaliémie
Hypoglycémie	< 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl
Pression du LCR augmentée	En moyenne 160 mmH2O LCR clair, moins de 10 leucocytes/ul
Protéïnorrhée et lactacidorrhée	Légèrement augmentées

Hyperlactatémie	lactate > 5 mmol/l
Insuffisance rénale	créatinine sérique > 265 µmol/l
Hémoglobinurie	Urines rouges foncées ou noirâtres

Source : (15)(27)(31)(32)

Les perturbations métaboliques sont courantes chez les enfants atteints de paludisme cérébral. L'hypoglycémie est présente chez un tiers des patients à l'admission et récidive même après la correction initiale. Les causes en sont l'épuisement des réserves de glycogène, un apport insuffisant, une altération de la gluconéogenèse hépatique et parfois une hyperinsulinémie induite en cas de traitement par la quinine.

L'acidose métabolique se manifeste par une respiration profonde et est fréquemment associée à une hyperlactatémie; cela peut être dû à une hypovolémie et à une perfusion tissulaire inadéquate, à une anémie, à la production de lactate par des parasites et à une défaillance de l'oxygène induite par les cytokines. La réanimation avec des liquides ou une transfusion sanguine peut améliorer les résultats.

De nombreux enfants déshydratés ont une insuffisance rénale transitoire mais, contrairement à l'adulte, elle est assez rare.

Des infections bactériennes concomitantes surviennent chez 5 à 8% des enfants atteints de paludisme cérébral. (22)

2.2.2.4 Détermination du score de Blantyre

Le **Score de Blantyre** est un dérivé du Score de Glasgow mais adapté à la population pédiatrique. C'est l'un des meilleurs indicateurs de la sévérité du coma palustre et peut être utilisé pour faire un diagnostic ou évaluer une évolution de l'état de l'enfant.

Un enfant ne répondant pas aux stimuli possède un score 0. Un enfant pleinement conscient aura un score de 5. (20) Le coma est aréactif lorsque le score est < 3.

3 éléments sont analysés : moteur (0,1,2), verbal (0,1,2) et le mouvement des yeux (0,1). Le taux de mortalité augmente significativement lorsque le score est inférieur ou égal à 2. (29)

➤ La réponse motrice :

Pour la mesurer, il faut appliquer une pression avec les doigts. Si le patient ne répond pas ou étend son bras, le score est de 0. Si le patient se retire, on applique une pression sur le sternum ou la crête supra-orbitale, si le patient peut localiser le stimulus douloureux en le déplaçant, le score est de 2, s'il ne peut retirer le stimulus douloureux, le score est de 1.

➤ La réponse verbale :

Elle est écoutée en appliquant le stimuli douloureux. Il n'existe pas de score 0. Un gémissement ou un cri anormal reçoit un score de 1 et un cri normal ou un discours cohérent (chez les enfants en âge de parler) est marqué comme 2.

➤ Les mouvements oculaires :

Ils sont évalués que pour les enfants capables d'ouvrir leurs yeux. Il faut mettre une lumière ou une menace visuelle devant les yeux afin de voir si le patient peut voir. Si l'enfant est capable de fermer les yeux pour éviter cette lumière ou cligne les yeux ou peut suivre un objet en mouvement, le score est de 1. Sinon, le score est de 0. (29)

Tableau 7 : Échelle de Blantyre

Type de réponse	Réponse	Score
Meilleure réponse motrice	Localisation du stimulus douloureux*	2
	Retrait du membre en réponse à la douleur**	1
	Réponse non spécifique ou absence de réponse	0
Meilleure réponse verbale	Pleurs appropriés	2
	Gémissements ou pleurs inappropriés	1
	Aucune	0
Mouvement des yeux	Dirigés	1
	Non dirigés	0
Total		0-5

* Frotter les articulations des doigts sur le sternum ou au-dessus des sourcils du patient

** Exercer une pression horizontale ferme sur la racine de l'ongle du pouce au moyen d'un crayon

Source : Guide de prise en charge des paludismes compliqués, OMS

Sur le terrain, le score de Blantyre est facile à utiliser, reproductible et ne demande pas de matériel. Elle permet de mesurer l'urgence de la situation, c'est l'un des meilleurs marqueurs de sévérité du coma palustre.

2.2.2.5 La ponction lombaire

La méningite bactérienne, infection des méninges principalement due aux bactéries *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *H.influenza type b* et *Salmonella sp*,

présente les mêmes signes cliniques que le neuropaludisme : convulsions, léthargie et coma.

Dans les zones endémiques de paludisme, où une grande partie des enfants a une parasitémie asymptomatique, elle est souvent diagnostiquée à tort comme un neuropaludisme. Il est nécessaire de conduire un diagnostic différentiel par l'examen du Liquide Céphalo Rachidien (LCR) par une ponction lombaire, seule méthode permettant le diagnostic différentiel avec la méningite bactérienne.

En Afrique subsaharienne, de nombreux sites cliniques utilisent une méthode simplifiée pour effectuer une ponction lombaire : Le patient est placé en position couchée latérale gauche ou droite, on identifie l'espace entre la L3 et la L4 et la peau est nettoyée par des cotons imbibés d'alcool. La gaine entourant la moelle épinière est percée d'une aiguille. Le liquide est recueilli soit à partir d'un manomètre soit à partir de l'aiguille directement. (29)

La pression du LCR est en général augmentée, en moyenne 160 mm H₂O, dans 20 % des cas. Le diagnostic de la méningite sera favorisé en cas d'aspect jaune, trouble du liquide céphalo-rachidien, d'une pression d'ouverture augmentée, d'une protéinorachie augmentée et d'une glycorachie abaissée. L'omission des ponctions lombaires conduit à une administration empirique d'antipaludéens et d'antibiotiques, ce qui n'est pas optimal car l'étiologie sous-jacente (méningite, neuropaludisme ou les deux) est difficile déterminer. Cependant, en dépit de son utilité diagnostic, elle est controversée car la maladie peut causer une augmentation de la pression intracrânienne. (33)

2.2.2.6 Examen du fond optique

L'indicateur le plus fiable de la séquestration cérébrale des érythrocytes parasités est la présence d'un ou plusieurs éléments de la rétinopathie palustre :

- Hémorragies centrées
- Blanchiment de la rétine
- Modifications vasculaires (29) (34)

En raison de leurs similitudes vasculaires et métaboliques, on pense que les lésions neurovasculaires observées dans la rétine sont semblables aux lésions neurovasculaires du cerveau.

Contrairement au cerveau, l'œil a l'avantage de permettre un accès non invasif pour l'imagerie médicale. Les yeux sont dilatés avec des mydriatiques et examinés par un ophtalmoscope direct et indirect (29)(35).

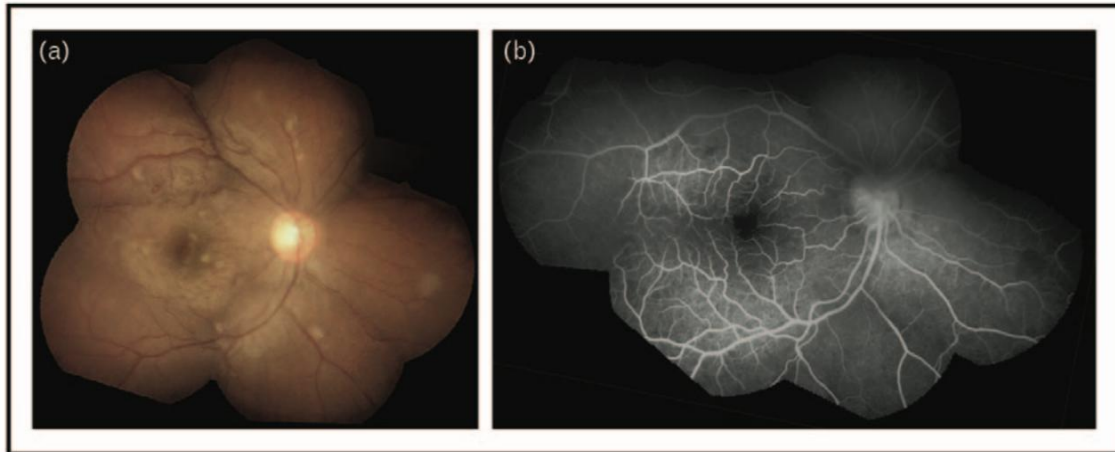


Figure 12 : **Rétinopathie chez un enfant du Bangladesh atteint de neuropaludisme**
Blanchiment de la rétine avec hémorragie au centre des zones blanchâtres
Source : Pathophysiology, clinical presentation, and treatment, Plewes et al. 2018

Les pupilles révèlent des signes de décoloration blanche de la macula et de la rétine périphérique, des papillo-oedèmes et/ou des hémorragies à centre blanc rétinienne.

La séquestration des parasites est souvent observée dans les capillaires et les vaisseaux rétinien les plus gros. On note également des décolorations au niveau des ramifications vasculaires. (29).

La technique du fond d'œil est facile à faire et peu onéreuse. Elle est mieux appréciée avec un ophtalmoscope direct et un ophtalmoscope indirect (qui fournit des perspectives en 3D). Cet examen possède l'autre avantage de mettre en évidence l'œdème papillaire qui contre-indique la ponction lombaire.

2.2.2.7 L'imagerie médicale

Dans un contexte de pays à ressources limitées, elle se limite à la tomodensitométrie (scanner aux rayons X des tissus mous), ainsi que l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). On observe chez les enfants atteints de neuropaludisme : un volume cérébral augmenté modéré à sévère associé à une hernie, des anomalies corticales dont un épaississement cortical, des modifications de la substance blanche périventriculaire, une atteinte du corps calleux et des anomalies de la substance grise. (31) (36)

Les anomalies focales observées sont fréquemment localisées dans les zones du cerveau dans lesquelles les anomalies structurales sont associées aux séquelles neuropsychiatriques connues du neuropaludisme (34)(37)(38).

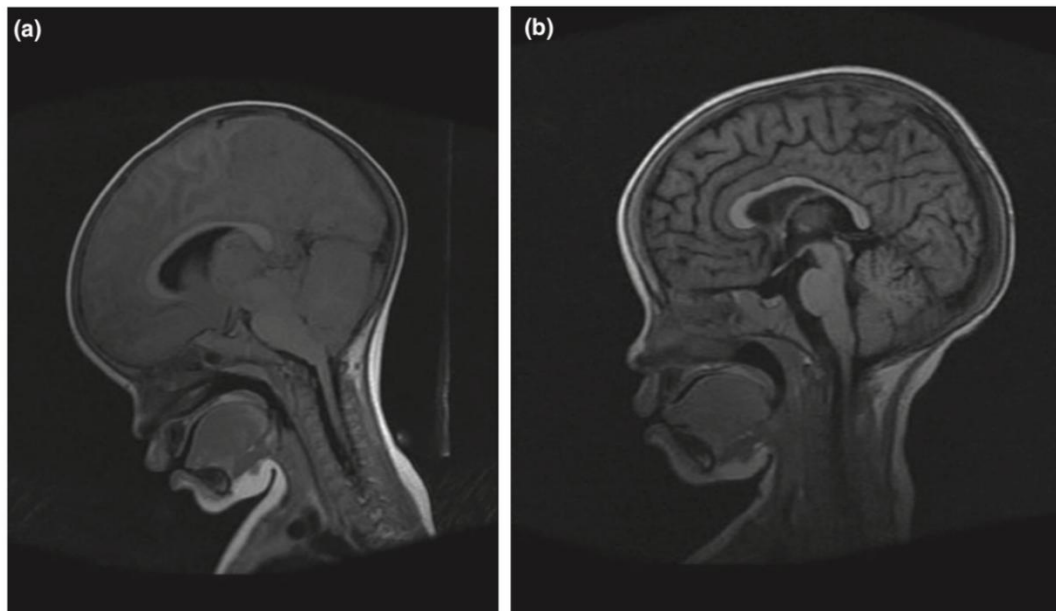


Figure 13 : IRM du cerveau d'un enfant atteint de neuropaludisme

(a) Enfant atteint de neuropaludisme

(b) Enfant normal

Source: Burden, features and outcome of neurological malaria, Idro et al. 2007

L'imagerie est un outil très cher et dans un contexte de pays à ressources limitées, cette technique n'est pas accessible.

2.2.3 Évolution des neuropaludismes

La plupart des patients adultes atteints de paludisme cérébral semblent se rétablir complètement, mais les séquelles chez les enfants sont importantes : dans 5 à 30% des cas, on a des séquelles neurologiques (ataxie cérébelleuse, hémiparésie, troubles de la parole, cécité corticale, troubles du comportement, hypotonie, spasticité généralisée) qui sont transitoires ou non. Les déficiences neurocognitives (mémoire, attention, fonctions motrices, langage) sont associées à des crises épileptiques prolongées, une augmentation de la pression intracrânienne et à un coma profond et prolongé.

La séquelle la plus fréquente est l'épilepsie, elle atteint jusque 10% des cas et se manifeste en général plusieurs semaines ou mois après le début de la maladie. Il est important que l'enfant soit suivi régulièrement après son hospitalisation, au 7^e, 14^e et 28^e jour après sa sortie.

Le taux de mortalité chez les enfants est de 20% et la plupart des décès survient dans les 24h suivant l'admission, avant que les antipaludiques aient le temps d'agir. Les enfants les plus touchés sont ceux souffrant d'hypoglycémie, d'un coma profond, ou d'une acidose grave. (39)(22)

3. PRISE EN CHARGE DU PALUDISME ET DU NEUROPALUDISME

3.1 MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Tableau 8 : Classification des médicaments antipaludiques selon leur mécanisme d'action

Schizonticides érythrocytaires	
Amino-4-quinoléines	Chloroquine (Nivaquine®), Amiodaquine (Flavoquine®) Pipéraqine
Amino-Alcools	Quinine (Quinimax®, Quinine Lafran®), Méfloquine (Lariam®), Halofantrine (Halfan®), Luméfantrine
Sesquiterpènes	Artémisinine, Dihydroartémisinine, Artéméther, Artésunate
Antimétabolites :	
Antifoliques	Sulfadoxine, Dapsone
Antifoliniques	Proguanil (Paludrine®), Pyriméthamine (Malocide®)
Antibiotiques	Cyclines (Doxypalu®, Granudoxy®), Clindamycine
Analogues de l'ubiquinone	(Dalacine®)
Schizonticides intra-hépatiques	
Amino-8-quinoléines	Primaquine (Primaquine®), Tafénoquine (Krintafel ®)
Antimétabolites	Proguanil, cyclines
Gamétocytocides	
Amino-8-quinoléines	Primaquine (Primaquine®), Tafénoquine (Krintafel ®)
Association à effet synergique schizonticide	
Quinine + tétracyclines	
Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)	
Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®)	
Chloroquine + proguanil (Savarine®)	
Artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®)	
Artésunate + amodiaquine (Arsucam®, AS/AQ®, Coarsucam®),	

Artésunate + méfloquine (Artequin®, AS/MQ®)
Atovaquone + proguanil (Malarone®)
Chlorproguanil + dapsons (Lapdap®),
Artéméter + luméfantine (Coartem®/Riamet®)

Source : Paludisme de l'enfant, Imbert & Minodier, 2011 ; Le Paludisme, Actualités 2018, Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère.

3.1.1 AMINO-4-QUINOLEINES

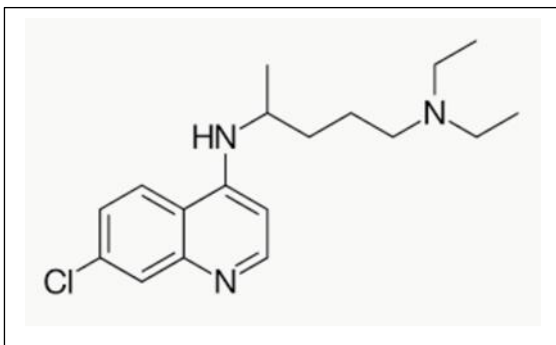


Figure 14 : **Molécule de chloroquine**

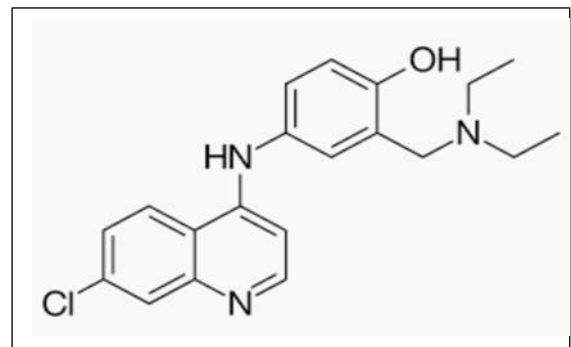


Figure 15 : **Molécule d'amiodaquine**

Indications :

- Traitement curatif et préventif du paludisme
- Zone 1 chloroquino-sensible

Mécanisme d'action : Les dérivés des amino-4-quinoléines (chloroquine et amiodaquine) possèdent une action schizonticide rapide et prolongée : ce sont des bases faibles qui vont s'accumuler dans la vacuole digestive du parasite intraérythrocytaire suivant le gradient de pH et bloquer la dégradation enzymatique de l'hémoglobine en hémozoïne, ce qui entraîne l'accumulation d'hème libre toxique pour le parasite et par conséquent une lyse de celui-ci.

Les cibles de son action sont les trophozoïtes âgés et les schizontes immatures intraérythrocytaires.

L'amiodaquine est une prodrogue, elle sera métabolisée lors du passage dans le foie en monodeséthylamodiaquine qui est le composant actif.

Molécules commercialisées :

Nivaquine ® (sulfate de chloroquine) : comprimés à 100 et 300 mg, suspension buvable dosée à 25 mg/5 mL, solution injectable en ampoules de 100 mg/2 mL(IM). En France, seuls les comprimés à 100 mg ou la suspension buvable sont utilisés chez l'enfant.

Flavoquine ® (chlorhydrate d'amodiaquine) : comprimés sécables à 200 mg (153 mg d'amodiaquine), réservés aux enfants de plus de 20 kg (environ 6 ans).

Il existe une présentation pédiatrique de la Flavoquine ® en sirop, elle n'est pas commercialisée en France mais est très largement utilisée en Afrique subsaharienne.

Savarine ® (chloroquine + proguanil) : n'est pas utilisé chez les enfants de moins de 15 ans.

Effets indésirables :

La chloroquine est bien tolérée, mais on peut observer des problèmes cutanés (prurits, éruptions cutanées), des céphalées, vertiges, des troubles de la vision et rarement des pigmentations ardoisées des phanères.

On remarque également des effets digestifs (nausées, vomissements) ou neuropsychiques (insomnies, dépressions). La forme parentérale peut entraîner une toxicité cardiovasculaire lors de l'administration en bolus : hypotension, troubles de conduction et de repolarisation. C'est la raison pour laquelle on évite de traiter avec de la chloroquine dans les pays francophones. (6)

L'amiodaquine possède des risques d'agranulocytose et d'hépatite grave (13), ce qui limite son utilisation en France. En revanche, il reste utilisé en Afrique, où il s'est avéré ne pas montrer d'effets indésirables graves. Les études rapportent une efficacité sur *Plasmodium falciparum* dans les zones chloroquinorésistantes, et d'efficacité supérieure à l'association sulfadoxine-pyriméthamine (40)

Posologie :

Tableau 9 : Posologie des amino-4-quinoléines en traitement curatif et préventif

	Chloroquine	Amiodaquine
Curatif	J1 : 10mg/kg à h0 puis 5mg/kg à h6 J2 et J3 : 5 mg/kg en une prise par jour	35 mg/kg d'amodiaquine base en 3 jours J1 : 15 mg/kg en deux prises espacées de 12 heures J2 et J3 : 10 mg/kg/j en deux prises espacées de 12 heures
Préventif	1,7 mg/kg/jour. Poids < 10 kg : 1 cuillère- mesure (25 mg), 1 jour sur 2.	Pas utilisé en préventif.
Administration	Après les repas du matin ou du midi afin d'éviter les nausées et vomissements ainsi que les troubles du sommeil	

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la chloroquine ou à un de ses excipients
- Rétinopathie
- Association avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone en raison du risque majoré de torsades de pointes.
- Allergie au blé
- Allaitement

Interactions médicamenteuses :

Précautions d'emploi :

- +Topiques gastro-intestinaux anti-acides et charbon : diminution de l'absorption de chloroquine (les prendre à 2 heures d'intervalle minimum)
- +Ciclosporine : augmentation des concentrations de ciclosporine et de la créatinémie
- +Antidépresseurs tricycliques : risque accru d'arythmie ventriculaire
- +Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie

Associations déconseillées :

- + Médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes ou un allongement de l'espace QTc (ex : anti-arythmiques de classe IA et III, antipsychotiques, halofantrine, luméfantrine, pendamidine) : augmentation du risque de troubles ventriculaires (torsades de pointes)
- + Tamoxifène : induit une toxicité rétinienne donc cette association n'est pas recommandée

3.1.2 QUININE

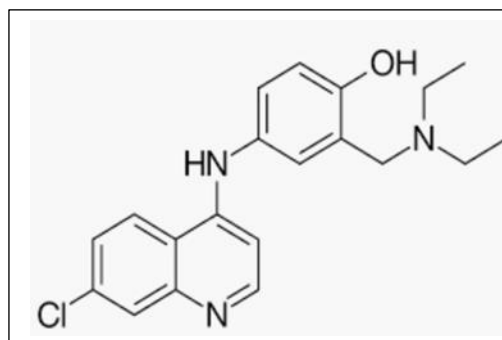


Figure 16 : **Molécule de quinine**

Indication :

- Traitement de l'accès palustre simple, en particulier en cas de résistance aux amino-4-quinoléines
- Traitement de l'accès grave à *Plasmodium falciparum*
- Zones 2 et 3

Mécanisme d'action : alcaloïde naturel extrait de l'écorce de quinquina, il possède une action schizonticide rapide à tous les stades du cycle érythrocytaire en se concentrant au niveau de la vacuole digestive du parasite et en bloquant la dégradation enzymatique de l'hémoglobine par le parasite.

Molécules commercialisées : Chez l'enfant de moins de 9 kg, les comprimés ne sont pas adaptés, seules les ampoules de Quinimax® sont utilisées. (21)

Tableau 10: Présentation des formes commerciales de la quinine

Spécialité	Produit actif	Présentation-composition	Equivalence en quinine-base et proportion
Quinoforme®	Formiate de quinine	Solution injectable : ampoules de 2 ml contenant 500 mg de sel	219 mg/ml soit 87,6 % d'alkaloïdes-base
Quinimax solution injectable®	Gluconate de quinine et de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et de cinchonidine	Solution injectable : ampoules de 1, 2 ou 4 ml contenant par ml : Gluconate de quinine : 192,56 mg ; gluconate de quinidine : 5,29 mg ; chlorhydrate de cinchonine : 1,06 mg et chlorhydrate de cinchonidine : 1 mg	120 mg/ml soit 62,3 % d'alkaloïdes-base
Quinimax comprimés®	Chlorhydrate de quinine et de quinidine, de cinchonine et de cinchonidine	Comprimés : chlorhydrate de quinine : 587,25 mg ; chlorhydrate de quinidine : 15,42 mg ; chlorhydrate de cinchonine : 4,24 mg et chlorhydrate de cinchonidine : 4,03 mg	480 mg/comprimé soit 81,7 % (500 mg d'alkaloïdes-base par comprimé)
Dichlorhydrate de quinine®	Dichlorhydrate de quinine	Solution injectable : ampoules de 10 ml contenant 100 mg ou 300 mg de sel	Solution à 1 % : 8,17 % mg/ml Solution à 3 % : 24,5 mg/ml
Quinine® Lafran	Chlorhydrate de quinine	Comprimés à 250 mg et 500 mg de sel	204 mg/comprimé et 409 mg/comprimé soit 81,7 %

Source : Paludisme de l'enfant, Imbert & Minodier, 2011

Mise en garde :

- Ces spécialités possèdent des teneurs en base différentes, responsables d'erreurs de prescription et d'intoxications graves, il faut être vigilant lors de l'administration (41).
- La quinine en intraveineuse est à diluer avec du sérum glucosé à 5% (ce qui permet de corriger une hypoglycémie) ou du soluté physiologique.
- La surveillance de l'hypoglycémie est d'autant plus importante en cas de prise de quinine.
- Si une hémolyse survient sous traitement, évoquer une fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) et arrêter le traitement. C'est une complication grave d'origine immuno-allergique provoquée par la prise de quinine.

Effets indésirables:

VO : Les principaux effets secondaires des alcaloïdes du quinquina sont l'hypoglycémie, cinchonisme (vertiges, acouphènes, surdité aiguë, trouble de la vision, nausées), des convulsions à forte dose et des allergies cutanées (prurits, urticaires...). (22)

Chez l'enfant, la quinine induit une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, ce qui majore l'hypoglycémie provoquée par le *Plasmodium falciparum*. Il est donc important de la corriger avec une perfusion de solution glucosée.

IV : Très rarement, des administrations de quinine ont provoqué des accidents cardiaques, liés à des surdosages ou à des associations avec d'autres traitements cardiotoxiques. La toxicité cardiaque est dose-dépendante (taux sérique > à 15 mg/L).

De rares cas d'endophébite et de thrombopénie immunoallergique, de syndrome hémolytique-urémique ont été observés et exceptionnellement chez l'enfant, de Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique. (6)

Posologie :

Le volume de distribution et la demi-vie d'élimination chez les enfants sont plus bas que chez l'adulte, mais la clairance est similaire : de ce fait, la posologie est semblable chez les enfants et les adultes. (41)

La voie orale n'est pas adaptée chez les enfants de moins de 9 kg.

- Voie IV

25 mg/kg/j, soit en pratique 8 mg/kg d'alcaloïdes base en perfusions IV lentes de 4 heures chacune toutes les 8 heures pendant 7 jours. Le produit est dilué dans du sérum glucosé à 5% ou de la solution physiologique.

- Voie IM

Elle est limitée car la quinine présente un risque de nécrose et de surinfections. (6) La dose est fractionnée en deux points d'injection, de préférence sur la face antérieure de chaque cuisse.

On l'utilise si la voie IV n'est pas possible, ou si l'enfant est en état de malnutrition globale (41)

La posologie est la même qu'en IV : 3 injections lentes et profondes par jour de 8 mg/kg d'alcaloïde base, pendant 7 jours.

- En zone d'endémie

- Voie intrarectale : administration biquotidienne (après dilution à moins de 40 mg/mL). Cette voie est contre-indiquée en cas de diarrhées.

- Voie intraosseuse : administration de solutés et de médicaments.

Ces voies ont montré des pharmacocinétiques et cliniques équivalentes (Afrique et Madagascar). Elles ne sont pas recommandées en France. (21)

Contre-indications :

- Troubles de la conduction intra-ventriculaire (sauf en cas d'urgence de l'accès grave ou pernicieux)
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique
- Antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Association avec les spécialités à base d'astémizole (risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment des torsades de pointes)
- Allergie au blé

Interactions :

Déconseillées :

- +Méfloquine : risque de convulsions (effets convulsivants), respecter un délai de 12 heures entre l'administration de la quinine et de la méfloquine.

3.1.3 MEFLOQUINE

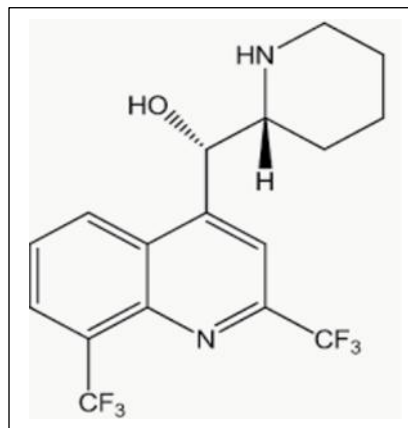


Figure 17 : **Molécule de méfloquine**

Indications :

- Chimio prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant.
- Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléines (chloroquine)
- Zone 2 ou 3

Mécanisme d'action : Elle possède une action schizonticide en bloquant la dégradation enzymatique de l'hémoglobine. Elle agit principalement sur les trophozoïtes âgés de toutes les espèces plasmodiales (pas d'action sur les formes hypnozoïtes intrahépatiques).

Molécule commercialisée :

Lariam® (chlorydrate de méfloquine) : comprimés sécables de 250 mg, utilisés à titre curatif chez les enfants de plus de 3 mois et pesant plus de 5 kg. Son goût amer et légèrement piquant rend difficile la prise chez l'enfant. Les comprimés

peuvent être écrasés et dissous dans l'eau. Cependant, c'est un traitement à éviter chez les enfants de moins de 15 ans.

Effets secondaires :

La méfloquine provoque principalement des effets neuropsychiatriques (dépression, étourdissements, vertiges, pertes d'équilibre), qui peuvent survenir même jusque plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Chez les enfants, on observe plus fréquemment des vomissements, les effets neuropsychiatriques sont peu rapportés, mais on évite.

Posologie :

Tableau 11 : Posologie de la méfloquine en traitement curatif et préventif

<u>Méfloquine</u>	
Curatif	25 mg/kg à administrer en 24 heures. <ul style="list-style-type: none">➤ Enfants de 5 à 20 kg : 1/4 de comprimé/2,5 kg ou 1 comprimé/10 kg en répartissant la dose en 2 prises à 12 heures d'intervalle➤ Enfants de 31 à 30 kg : 2 à 3 comprimés à 250 mg répartis en 2 prises à 12 heures d'intervalle
Préventif	5mg/kg en une prise par semaine, soit : <ul style="list-style-type: none">➤ Enfants de 16 à 19 kg : ¼ de comprimé à 250 mg une fois/semaine➤ Enfants de 20 à 30 kg : ½ comprimé à 250 mg une fois/semaine
Administration	En préventif, il est préférable de s'assurer de la bonne tolérance du médicament et de commencer au moins 10 jours avant le départ en zone endémique : une prise 10 jours avant le départ puis une prise 3 jours avant. Ensuite une prise par semaine à heure fixe pendant le séjour, et poursuivre le traitement 3 semaines après le retour de voyage afin d'éviter le risque de reviviscence des formes intrahépatiques.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la méfloquine ou un des excipients
- Dépression active, antécédent de dépression, anxiété généralisée, psychose, tentative de suicide, idées suicidaires, comportement de mise en danger de soi-même, schizophrénie, troubles psychiatriques
- Antécédents de convulsions

- Antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique
- Insuffisance hépatique sévère
- Utilisation de l'halofantrine avec la méfloquine ou pendant les 15 semaines suivant la dernière dose de méfloquine : risque d'allongement de l'intervalle QTc potentiellement fatal
- Association à l'acide valproïque et valpromide : risque de crises épileptiques par l'effet proconvulsivant de la méfloquine

Interactions :

Associations déconseillées :

- + Quinine : risque de crises épileptiques par addition des effets proconvulsivants
- + Fingolimod : potentialise les effets bradycardisants

3.1.4 HALOFANTRINE

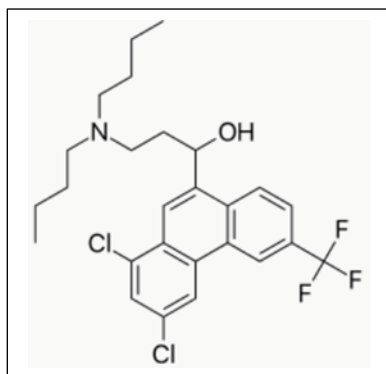


Figure 18 : **Molécule d'halofantrine**

Indication :

- Traitement des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum*

Mécanisme d'action : antipaludique de synthèse, c'est un schizonticide qui agit sur les formes érythrocytaires des quatre espèces plasmodiales, en bloquant la dégradation enzymatique de l'hémoglobine. Il est actif sur les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine.

Molécule commercialisée :

Halfan ® (chlorhydrate d'halofantrine) : comprimés sécables de 250 mg ou suspension buvable de 100mg/5mL. Le dictionnaire Vidal® indique une utilisation limitée aux enfants pesant plus de 10 kg.

Effets indésirables :

Très fréquemment, le patient a des douleurs abdominales, des diarrhées et des nausées, ce qui nécessite de :

- Prendre la dose recommandée en dehors des repas
- Éviter la prise d'aliments riches en graisses pendant 24 heures

Des études ont démontré que l'halofantrine provoque une augmentation de l'intervalle QTc de façon dose-dépendante et réversible, associée à des arythmies sévères. Il est recommandé de faire un électrocardiogramme (ECG) et de vérifier que le patient n'a pas d'antécédents de syncopes et de troubles ventriculaires ou d'association avec d'autres médicaments pouvant augmenter l'espace QTc avant de prescrire l'halofantrine.

Posologie :

24 mg/kg en trois prises espacées de 6 heures, à distance des repas. 1 cuillère mesure = 100 mg.

- 1 cuillère-mesure 3/jour pour les enfants de 10 à 12 kg
- 1 cuillère-mesure ½ 3/jour pour les enfants de 13 à 18 kg
- 2 cuillères-mesure 3/jour pour les enfants de 19 à 25 kg

Une deuxième cure à J8 est recommandée pour les patients peu ou pas exposés au risque de paludisme (jeunes enfants en zone endémique ou voyageurs en zone endémiques) afin de limiter le risque de rechutes. Mais ceci est discuté car la deuxième cure provoque un risque encore plus élevé d'allongement de l'espace QTc, et de ce fait, certains pédiatres préfèrent faire un contrôle parasitologique entre J8 et J30 plutôt que de prescrire cette deuxième cure (6).

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'halofantrine ou à l'un des excipients
- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc
- Antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QTc

- Antécédents ou mise en évidence d'une cardiopathie, de bradycardie ou d'arythmie
- Antécédents de syncopes
- Antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique à l'halofantrine, la quinine ou à la méfloquine
- + Bocéprévir : risque de majoration de la toxicité de l'halofantrine par diminution de leur métabolisme par le Bocéprévir
- + Citalopram et escitalopram : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (notamment torsades de pointes)

Interactions :

Associations déconseillées :

- + Médicaments torsadogènes (dont antiarythmiques de classe Ia, III, neuroleptiques, antiparasitaires, stimulants de la motricité intestinale, antibiotiques, antihistaminiques à usage systémique, médicaments utilisés dans la dépendance aux opiacés, laxatifs, antinéoplasiques, vasodilatateurs périphériques)
- + Jus de pamplemousse
- + Clarithromycine, josamycine, erythromycine, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, stiripentol : risque de troubles du rythme ventriculaire

Précautions d'emplois :

- Azithromycine, roxithromycine
- Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bêta-bloquants, certains inhibiteurs calciques, des anticholinestérasiques, la méfloquine)
- Médicaments bradycardisants (bêta-bloquants, certains inhibiteurs calciques, des anticholinestérasiques, la méfloquine)
- Médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B (voie IV), glucocorticoïdes, tétracosactide)

3.1.5 ANTIMETABOLITES

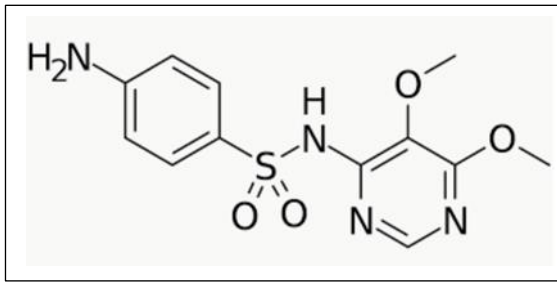


Figure 19 : **Molécule sulfadoxine**

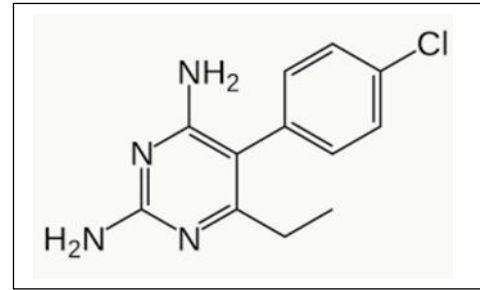


Figure 20 : **Molécule de pyriméthamine**

Indication :

- Prise en charge des accès palustres simples à Plasmodium, en cas de résistance aux amino-4-quinoléines ou en cas de contre-indication aux autres antipaludiques

Mécanisme d'action : les antifoliques (sulfamides : sulfadoxine, dapsons) sont utilisés en association avec les antifoliniques (pyriméthamine), afin de potentialiser leur effet.

Les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme de la voie de la biosynthèse nucléotidique dont a besoin l'hématozoaire pour sa croissance ; leur action est lente, d'où la nécessité de leur association avec un antifolique.

Ils possèdent une action sur les stades préérythrocytaires et érythrocytaires, ainsi que sur le stade sexué chez l'anophèle.

Molécules commercialisées :

– **Fansidar**® (sulfadoxine 25mg + pyriméthamine 500 mg) : comprimés sécables et solution pour injection intramusculaire. Cette spécialité est utilisée en traitement préventif intermittent du paludisme chez la femme enceinte et chez l'enfant en Afrique.

En France, elle n'est plus commercialisée depuis 2017.

– **Fansimef**® (sulfadoxine 500 mg + pyriméthamine 250 mg + méfloquine 250 mg) utilisée en Asie du Sud- Est, à la posologie de deux à trois comprimés en cure unique chez l'adolescent ou l'adulte.

Effets indésirables :

Il existe des risques de toxicité cutanée (rash, urticaire, très rares cas de Syndrome de Lyell et de Stevens Johnson¹¹) et hématologiques (anémie mégaloblastique, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie) ou d'insuffisance médullaire (angine, ulcérations buccales) qui nécessitent d'arrêter immédiatement le traitement et éventuellement d'administrer de l'acide folinique en IM ou IV. Ces effets graves en font un traitement de réserve en France chez les enfants (6).

Posologie :

Fansidar®: 20 mg/kg de sulfadoxine-base et 1 mg/kg de pyriméthamine-base en dose unique, soit 1/2 comprimé pour 10 kg de poids ou 1/2 ampoule pour 10 kg de poids en prise unique. Chez les enfants de moins de 6 ans, il est possible d'écraser les comprimés afin d'éviter les fausses routes.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Insuffisances rénales ou hépatiques sévères
- Antécédent d'hépatite liée à l'administration d'une des spécialités à base de Sulfafoxine/pyriméthamine

¹¹ Allergie médicamenteuse très grave provoquant une nécrose épidermique

3.1.6 ATOVAQUONE-PROGUANIL (MALARONE ®)

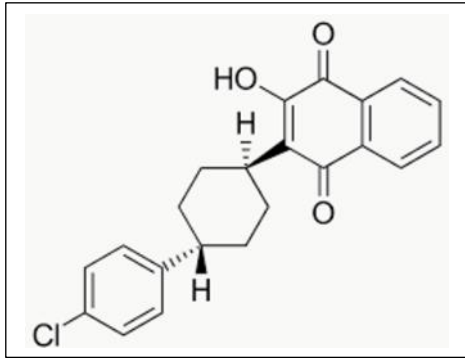


Figure 21: **Molécule d'atovaquone**

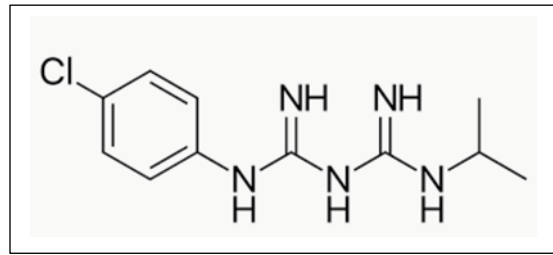


Figure 22 : **Molécule de proguanil**

Indication :

- Traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* dans les zones 2 et 3 de chloroquino-résistance
- Prophylaxie du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les voyageurs en zone d'endémie (notamment dans les zones de résistances aux amino-4-quinoléines) en zone 3 de chloroquino-résistance

Mécanisme d'action :

L'atovaquone est un antimétabolite actif contre *Pneumocystis jiroveci*, il inhibe son métabolisme mitochondrial (et donc inhibition de la synthèse d'acide nucléique et de l'adénosine triphosphate) et possède une action schizonticide sur les parasites protozoaires par le même mécanisme. L'association des deux molécules agit sur les souches hépatocytaires du *Plasmodium falciparum*.

Présentation :

Comprimés à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de chlorhydrate de proguanil en forme enfant (11 à 40 kg).

Effets secondaires :

Les principaux effets indésirables sont digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie), cutanés (prurits) et psychiatriques (rêves anormaux, dépressions).

Des réactions allergiques sévères de type urticaire grave avec choc anaphylactique et œdèmes de Quincke ont été rapportés.

Posologie :

Curatif :

- 3 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle chez les enfants de 9 kg à moins de 11 kg de poids corporel
- 2 comprimés en une prise unique par jour pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle chez les enfants de 5 kg à 8 kg de poids corporel

Prophylaxie :

- 1 comprimé par jour à heure fixe chez les enfants de 11 kg à 20 kg de poids corporel
- 2 comprimés par jour à heure fixe chez les enfants de 21 kg à 30 kg de poids corporel

Le traitement est à débiter la veille du départ en zone d'endémie, pendant le séjour, puis poursuivi 7 jours après le retour. En France, il est prescrit chez les enfants de plus de 12 ans.

L'administration se fait pendant le repas (ou avec une boisson lactée), à heure fixe. En cas de vomissement du comprimé dans l'heure qui suit la prise, il est nécessaire de reprendre une dose. Chez les enfants de moins de 6 ans, il est possible d'écraser les comprimés. Si l'enfant refait un accès palustre avec une ré-augmentation de la parasitémie, il faut penser à une résistance du *Plasmodium falciparum* et choisir un autre antipaludique.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à un des composants
- Insuffisance rénale sévère pour l'utilisation du traitement prophylactique

Interactions :

Associations déconseillées :

- + Rifampicine : diminution des concentrations d'atovaquone par l'inducteur enzymatique

- + Efavirenz : diminution des concentrations d'atovaquone par l'inducteur enzymatique

Précautions d'emploi :

- + Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique
- + Hormones thyroïdiennes : risque d'hypothyroïdie
- +Métoclopramide, tétracycline : diminution des taux plasmatiques d'atovaquone

3.1.7 ANTIBIOTIQUES

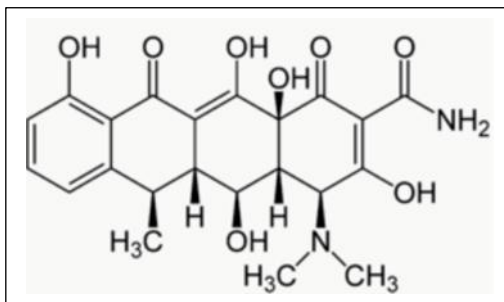


Figure 23 : **Molécule de doxycycline**

Indication :

- Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine, en zone 3+ de chloroquino-résistance
- Traitement en association de la quinine pour le traitement des accès simples et graves à *Plasmodium falciparum* en zone 3+ de chloroquino-résistance

Mécanisme d'action :

Certains antibiotiques (doxycycline, dalacine et azithromycine) présentent une action schizonticide qui est utile en association avec la quinine pour traiter les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la quinine (zones de forêt d'Asie du Sud- Est ou d'Amazonie) ou en prophylaxie en zone 3 (Amérique du Sud, Afrique Centrale et de l'Est, Asie du Sud-Est).

Molécules commercialisées :

Doxycycline (Doxypalu ®) : C'est une tétracycline utilisée hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, en comprimés de 50 mg chez les enfants de moins de 40 kg.

Effets indésirables :

Troubles digestifs dont aigreurs d'estomac (Il est important de conseiller la prise pendant le repas), photosensibilité dose-dépendante (non significative à 50 mg, peu significative à 100mg, fréquente à 200mg). Très rarement, diarrhées à *Clostridium difficile*.

Posologie :

50 mg par jour chez les enfants dont le poids est moins de 40 kg. Le traitement est à débiter la veille du départ, poursuivi pendant la durée du séjour, puis 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.

Contre-indications :

- Rétinoïdes : risque d'hypertension intracrânienne

Interactions :

Précautions d'emploi :

- + Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique
- + Didanosine, Fer, topiques gastro-intestinaux : diminution de l'absorption digestive des cyclines (prendre à 2 heures d'intervalle si possible)
- + Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et risque hémorragique

3.1.7 ARTEMINISINE ET DERIVES

Cette nouvelle famille d'antipaludéens est en fait une redécouverte des propriétés d'un arbuste chinois, le qinghaosu (*Artemisia anua*), connues depuis environ vingt siècles. Elle compte actuellement trois alcaloïdes utilisés en thérapeutique : l'artémisinine et deux dérivés plus actifs, l'artésunate, molécule hydrosoluble mais instable et l'artéméther, composé liposoluble et stable.

Les dérivés de l'artémisinine éliminent les parasites en circulation plus rapidement que les autres antipaludéens. Ils doivent être utilisés en association avec d'autres médicaments antipaludiques pour prévenir la résistance. Ils sont plus faciles à administrer que la quinine.(22)

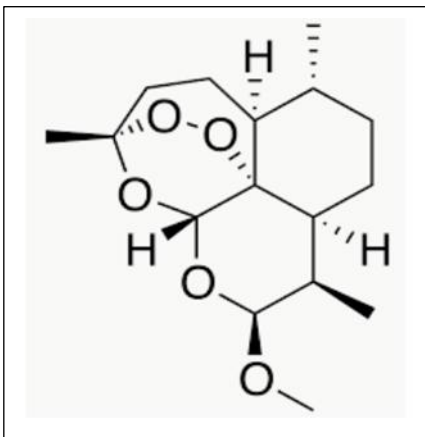


Figure 24 : **Molécule d'artéméther**

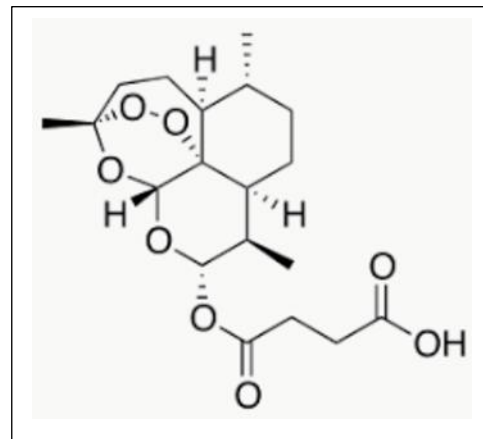


Figure 25 : **Molécule d'artésunate**

Mode d'action :

Ce sont des schizonticides qui, par leur pont peroxyde intra-moléculaire et en présence de Fe, inhibent la polymérisation de l'hème et provoquent la formation de radicaux libres qui détruisent le parasite intra-érythrocytaire. Ils empêchent la maturation des trophozoïtes jeunes et par conséquent les phénomènes de cytoadhérence. In vitro, l'artémisinine et la méfloquine sont synergiques (6).

La luméfantine va interférer avec la polymérisation intraparasitaire. Leur association va bloquer la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires. Leur tolérance est excellente et l'efficacité équivalente à celle de la quinine.

Molécules commercialisées et posologie :

○ Dérivés d'artémisinine seuls

• **Artéméther (Paluther®)**

Solution injectable en ampoules de 40mg (0,5mL) et 80mg (1mL) pour injection IM. Cette forme IM possède l'avantage d'être bien tolérée et d'être facilement utilisable dans les régions peu médicalisées (facilité d'administration)

En France, disponible uniquement à l'hôpital en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), à titre nominatif.

Posologie chez l'enfant de plus de 6 mois : dose de charge à J1 de 3,2 mg/kg puis de J2 à J5 : 1,6 mg/kg/j en injection unique.

• **Artésunate (Malacef®)**

Poudre et solvant pour solution injectable en IV direct. Elle est recommandée par l'OMS en 1^{ère} intention dans le paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant.

En France, disponible uniquement à l'hôpital en ATU, à titre nominatif, pour le traitement des accès graves de paludisme à *Plasmodium falciparum*. À administrer immédiatement après la reconstitution de la solution.

Posologie IV : 2,4 mg/kg à h0, h12, h24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Puis le traitement est poursuivi per os.

Posologie per os : 10-12 mg/kg en trois à cinq prises en 1 jour, suivi ou associé à la méfloquine 25 mg/kg.

• **Rectocaps d'artésunate**

Gélule rectale de 50, 100 ou 200 mg.

En Afrique, pour traiter les paludismes simples mais également graves, on utilise des suppositoires à base d'artémisinine pour les enfants, notamment quand la voie orale est impossible (vomissements, coma) et en attendant son transfert dans un hôpital (où la suite du traitement antipaludique sera donnée par voie parentérale) (42).

○ Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

Avec les dérivés de l'artémisinine en monothérapie, il existe des risques de rechutes, car bien qu'ils aient l'avantage d'avoir une action rapide, ils possèdent une demi-vie courte. On les associe donc avec d'autres antipaludiques d'action lente et de longue durée de vie.

• **Artéméther + luméfantrine** (Riamet® ou Coartem®)

Utilisés pour le traitement du paludisme simple. À prendre au cours du repas ou avec une boisson lactée. Les comprimés peuvent être écrasés pour les jeunes enfants.

Posologie :

- Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg : 1 comprimé à h0 puis 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.
- Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg : 2 comprimés à h0 puis 5 prises de 2 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.
- Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg : 3 comprimés à h0 puis 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

• **Artésunate + amiodaquine**

En association libre (Arsucam®) ou fixe (ASAQ®, Coarsucam®), ces spécialités sont utilisées en Afrique pour traiter le paludisme simple à *Plasmodium falciparum*.

Posologie :

- 3-11 mois : 1 cp AS/AS 25mg/67,5mg
- 1-6 ans : 1 cp 50mg/135mg

• **Artésunate + méfloquine**

En association libre (Artequin®) ou fixe (ASMQ®), ces spécialités sont utilisées en Asie et Amérique latine pour traiter les accès palustres simples à *Plasmodium falciparum*.

Posologie :

- 1cp/jour pendant 3 jours, en forme enfant ASMQ 25mg/50mg.

- **Dyhydroartémisinine + pipéraquline**

L'Eurartesim® (320mg/40mg) est prescrit dans les accès palustres simples. Il est efficace et bien toléré.

Posologie :

- ½ cp chez l'enfant de 5 à 7kg pendant 3 jours.

Les CTA possèdent l'avantage d'être dans le même emballage en co-blister ou sous forme d'un même comprimé et d'avoir une courte durée de traitement, ce qui favorise l'adhérence au traitement. (43)

Effets secondaires :

La tolérance est excellente. Des études menées sur des souris ont montré qu'à des doses élevées étaient associés des risques de neurotoxicité mais aucune preuve de ces effets n'a été décelée chez l'homme. (22)

Chez les enfants, on a très fréquemment des pertes d'appétit et des céphalées, de la toux et des douleurs abdominales.

L'association artéméther et luméfántrine (Coartem® et Riamet®) provoque des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs et cutanés.

Contre-indications :

Riamet :

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Paludisme sévère, selon la définition de l'OMS*¹²
- + Médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QTc long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc.
- + Médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc, proarythmiques (antiarythmiques de classe Ia et III, neuroleptiques, antidépresseurs, macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques)

¹² Voir le tableau des critères de gravité de l'OMS page 33

triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), cisapride, flécaïnide)

- Antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou d'insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche
- Hypokaliémie ou hypomagnésémie
- + Médicaments inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis)

3.1.8 AUTRES MEDICAMENTS

D'autres molécules sont aussi utilisées ou sont en cours d'évaluation chez l'enfant:

▪ Primaquine

Elle existe en forme comprimé à 7,5 ou 15 mg de base (forme diphosphate). C'est une amino-8-quinoléine qui élimine les gamétocytes de *Plasmodium falciparum* après un traitement classique par un schizonticide sanguin notamment dans les régions où il existe un risque de réintroduction du parasite ; elle empêche ainsi la transmission homme-moustique. Elle est administrée en une dose unique. Chez l'enfant de plus de 1 an, la posologie est de 0,5 mg/kg à 0,75 mg/kg en une seule prise. Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins d'un an et chez les personnes souffrant de déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PDH)¹³. En France, elle est disponible en ATU nominative et il n'y a pas d'étude sur son utilisation en chez l'enfant.

▪ Tafénoquine

C'est une 8 amino-quinoléine utilisée pour la chimioprophylaxie du paludisme, réservée pour les patients âgés de plus de 18 ans. Elle a récemment été approuvée aux Etats-Unis sous le nom de Arakoda®. C'est un dérivé synthétique de la primaquine, elle agit sur les schizontes hépatiques et sur les gamétocytes. En Europe, elle n'est pas encore utilisée. (44)

¹³ Déficience enzymatique commune dans de nombreux contextes d'endémie palustre

- **Pyronaridine**

Elle est utilisée en association avec l'artésunate pour traiter les accès simples à *Plasmodium Falciparum* chloroquinorésistants dans les zones de multirésistances. Elle a montré son efficacité en Asie du Sud-Est où l'on observe une baisse d'efficacité de l'association artésunate-méfloquine et de la dihydroartémisinine-pipéraquline.

À voir en annexe 6: Spécialités d'antipaludiques disponibles dans le monde hors de France métropolitaine.

3.2 RESISTANCE AUX MEDICAMENTS ANTIPARASITAIRES ET INSECTIDES

Le défi biologique actuel est l'émergence des résistances aux médicaments antiparasitaires et insecticides. Cette menace a le potentiel d'affaiblir sérieusement l'efficacité des ripostes contre le paludisme et les progrès faits durant ces 10 dernières années. Elles affectent 3 des 5 espèces pathogènes pour l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malarie* et provoquent l'élimination tardive ou incomplète des parasites dans le sang d'une personne traitée par un antipaludique.

3.2.1 Chimiorésistance du plasmodium

La résistance aux antipaludiques se définit par l'OMS comme : « *la capacité d'une souche parasitaire à survivre et/ou à se multiplier malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné en doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées mais qui restent dans les limites de tolérance du sujet* » et la multirésistance comme « *une résistance à plus de 2 composés antipaludiques actuellement en usage et appartenant à des classes chimiques différentes* ».

Les principaux moteurs de la résistance aux antipaludiques :

- Parasites du paludisme présentant une structure génétique rare ou inhabituelle dans les régions de résistance aux antipaludiques
- Traitements de mauvaise qualité ou contrefaits
- Utilisation non réglementée des antipaludiques
- Mauvaise observance des traitements
- Dérivés de l'artémisinine utilisés en monothérapie

La chloroquine, bien tolérée et peu coûteuse, a massivement été utilisée dans les zones endémiques. Cela a provoqué le développement à la fin des années 50, de résistances de *Plasmodium falciparum* à la **chloroquine**. La chloroquinorésistance est définie comme la persistance de parasites asexués

dans les globules rouges du patient 7 jours après le début d'un traitement bien conduit à base de chloroquine.

Les résistances sont apparues en Asie du Sud-Est et en Colombie, puis dans d'autres pays d'Asie ainsi qu'en Afrique lors des 30 années suivantes. Celles-ci sont liées à l'externalisation du produit hors de la vacuole alimentaire plasmodiale par un mécanisme d'efflux (comparable au phénomène de « *multidrug resistance* » des cellules cancéreuses). Il existe des résistances croisées entre médicaments appartenant à la même classe chimique ou ayant un mode d'action similaire. C'est pourquoi on a observé des résistances croisées avec l'amiodaquine, bien que celle-ci semble plus efficace dans les zones de résistance. (6)

Elles sont dans toutes les zones d'endémie et sont séparées en trois seuils :

- **Résistance de Stade RI** : disparition des parasites au 7^{ème} jour puis réapparition
- **Résistance de Stade RII** : diminution de la parasitémie
- **Résistance de Stade RIII** : aucune diminution de la parasitémie

Des seuils ont permis de séparer les pays infectés en trois groupes :

- Groupe 1 : zone de chloroquino-résistance
- Groupe 2 : zone de chloroquino-résistance isolée
- Groupe 3 : zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multirésistance

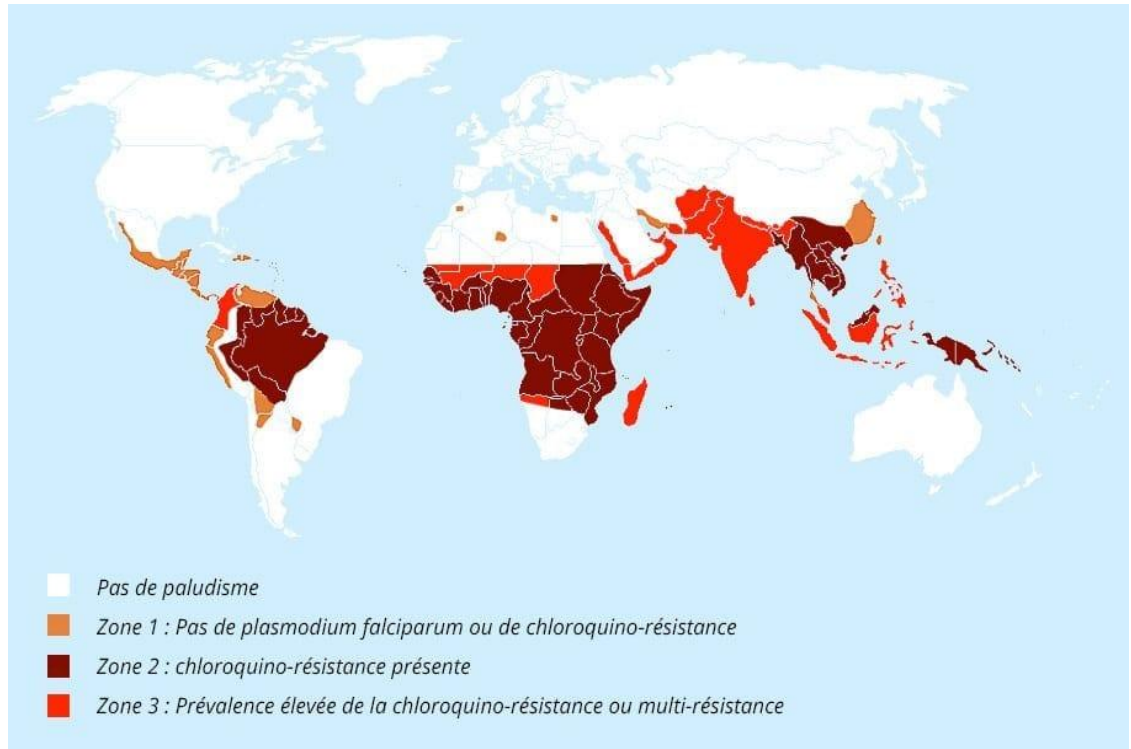


Figure 26 : **Carte mondiale des zones de chloroquino-résistance**

Source : National Malaria Control Programme

Ces groupes étaient appelés par l'OMS zones A, B, C. Les pays du groupe 0 sont des pays sans paludisme. Les pays d'Afrique subsaharienne sont tous du groupe 3. Ils ne sont plus utilisés actuellement.

Dans les années 1960, ce sont les résistances à la quinine qui sont apparues d'abord en Amazonie et en Asie du Sud-Est, puis se sont étendues dans d'autres pays d'Asie et d'Amérique du Sud (dans les années 80). En Afrique, les résistances sont faibles et les échecs thérapeutiques rares. (6)

Les résistances à la méfloquine, commercialisée dans les années 1980, se sont développées 5 ans après son introduction en Asie du Sud-Est et particulièrement en Thaïlande, où elle était utilisée dans les camps de réfugiés. (6) Elle a été utilisée avec la sulfadoxine-pyriméthamine, sans succès car cette association provoquait déjà des résistances en Asie du Sud-Est.

On a trouvé plus tard des résistances croisées avec des souches de *Plasmodium falciparum* résistante à l'halofantrine.

Les premières résistances à la pyriméthamine sont apparues en Asie du Sud-Est ainsi qu'en Afrique subsaharienne (Kenya, Tanzanie) où elle était utilisée en prophylaxie de masse.

Les sulfamides ont été combinés à d'autres molécules (proguanil, pyriméthamine) dans l'espoir d'accroître l'efficacité et de prévenir le développement de résistances. Mais rapidement, des résistances à la sulfadoxine-pyriméthamine ont été observées en Thaïlande et en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Afrique.

On observe des résistances aux dérivés de l'artémisinine à *Plasmodium falciparum* depuis 2008 dans le Bassin du Mékong en Asie du Sud-Est (Cambodge, Myanmar, Thaïlande, Vietnam, Laos)

D'après l'OMS : « La résistance à l'artémisinine se définit comme l'élimination tardive du parasite suite à un traitement à l'artésunate par monothérapie ou avec une CTA¹⁴; il s'agit d'une résistance ou d'une tolérance partielle ».

Avec la Malarone®, on a une fréquence élevée de résistance quand elle est utilisée en monothérapie.

L'échec thérapeutique se définit comme « *une incapacité à éliminer les parasites du sang du patient ou à prévenir leur recrudescence après l'administration d'un antipaludique. De nombreux facteurs contribuent à l'échec thérapeutique, notamment une posologie inadéquate, une mauvaise observance du traitement par le patient, la mauvaise qualité des médicaments, les interactions médicamenteuses ainsi que la résistance aux médicaments. La plupart de ces facteurs sont examinés dans le cadre des études d'efficacité thérapeutique.* »

3.2.2 Chimiorésistance du vecteur

Les progrès faits de 2010 à 2016 ont été principalement attribués à la distribution de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et par l'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides et des pulvérisations d'insecticides à effet rémanent dans les lieux publics et à l'intérieur des habitats.

¹⁴ Combinaison Thérapeutique à base de dérivé d'Artémisinine

Mais d'après le rapport de l'OMS, « *Global Report on insecticide resistance in malaria vectors : 2010-2016* », des résistances sont apparues aux insecticides composés d'organochlorés, de carbamates et organophosphorés en Asie du Sud-Est, Afrique, Amériques, Méditerranée orientale et Pacifique occidental. En Afrique, de nombreux vecteurs, dont *Anopheles gambiae*, sont résistants aux pyréthrinoïdes, molécules utilisées pour pulvériser les moustiquaires, tentes et berceaux des enfants. Ces résistances pourraient être dues à la détoxification du produit par des enzymes, ou par une mutation sur le site ciblé (le canal sodium pour les pyréthrinoïdes, ou l'acétylcholinestérase pour les organophosphorés et les carbamates). (45)

L'OMS affirme que les insecticides continuent d'être un outil efficace de prévention, y compris dans les zones de résistance aux pyréthrinoïdes. Il est important d'alterner les insecticides ou d'utiliser des mélanges d'insecticides afin d'éviter les résistances.

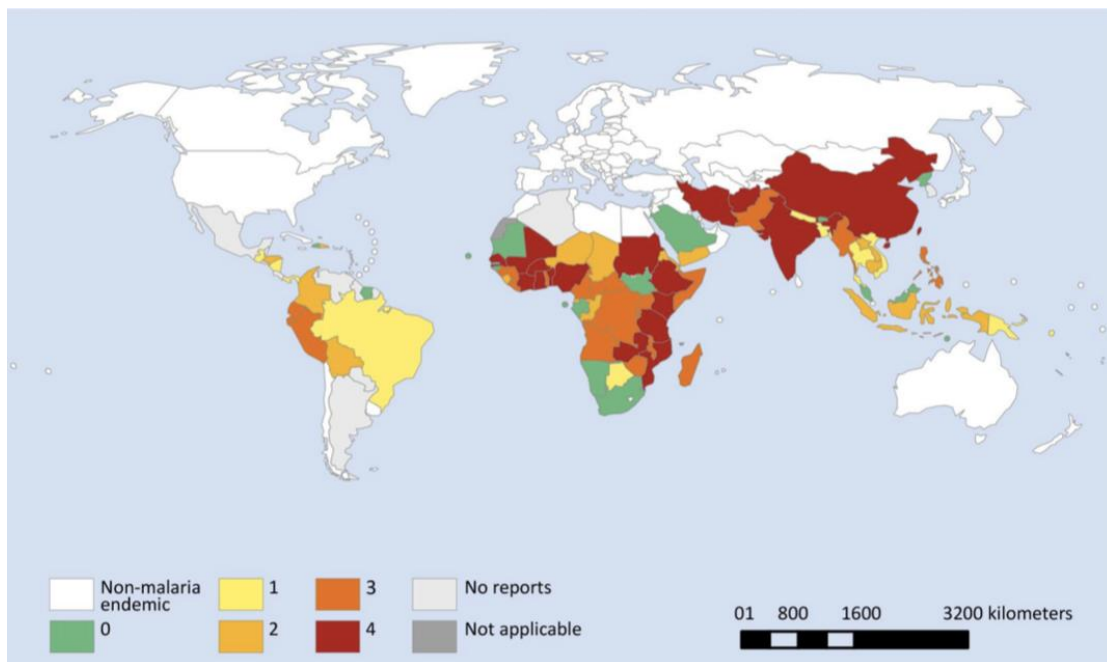


Figure 27 : Carte du nombre de classe d'insecticide auxquels les pays sont résistants, par pays, pendant la période 2010-2016

Source : OMS

3.3 PRISE EN CHARGE DU PALUDISME SIMPLE À *PLASMODIUM FALCIPARUM*

L'accès simple, ou non compliqué, se définit par un épisode aigu de paludisme sans signes de gravité. Il est à surveiller chez les enfants, qui sont vulnérables et chez qui l'évolution peut être fatale. En France, on recommande d'hospitaliser les jeunes enfants.

Toute fièvre en retour de voyage en zone endémique doit faire évoquer un paludisme, même en cas de prise de chimioprophylaxie. L'hospitalisation est préconisée chez les enfants de moins de 5 ans, le *Plasmodium falciparum* pouvant rapidement évoluer en formes graves. (20)

L'objectif du traitement est de guérir l'enfant sans rechute. Le choix de la molécule utilisée pour traiter un enfant est différent selon :

- la zone géographique
- l'efficacité de la molécule et sa toxicité (rapport bénéfice/risque) (5).

- **Molécules de 1^{ère} intention**

Le paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'enfant doit être traité en première intention par une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine : combinaisons AS/AQ, AS/MQ et artéméther-luméfantrine (Coartem® ou Riamet®).

- **Molécules de 2^{ème} intention**

L'atovaquone-proguanil (Malarone®) et la méfloquine sont des médicaments de seconde intention (20).

- **Molécules de 3^{ème} intention**

Utilisation ensuite de : quinine, Fansidar®, Lariam®, Malarone®.

Dans les zones où le *Plasmodium falciparum* est résistant à l'artémisinine, comme en Asie du Sud Est, il est recommandé d'associer la primaquine (pour éliminer les gamétocytes et empêcher la transmission moustique-homme).



Figure 28 : Vente de médicament sur le marché Dantokpa de Cotonou
Source : lemonde.fr

Au Bénin, la CAME (Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels) approvisionne les instances de santé, les ONG (Organisations Non Gouvernementales) et les différents programmes de luttres contre les maladies.

Dans le cas des CTA, on les trouve :

- Dans les officines privées (où ce sont des CTA subventionnés, souvent plus chers et accessibles par des ménages aisés)
- Par le biais de relais communautaires

Le PNLP (Programme National de Lutte contre le Paludisme), associé à la CAME, distribue aux dépôts répartiteurs les CTA qui vont les distribuer aux relais communautaires. Ceux-ci vont les donner dans les villages.

Cependant, il est aussi possible de s'en procurer par des circuits informels, où les médicaments sont beaucoup moins chers qu'en officine. Il existe beaucoup de problèmes de faux médicaments (sans principes actifs ou de composition douteuse) et de ventes illicites, qui arrivent par le port de Cotonou. Patrice Talon, le président, a suspendu l'Ordre des Pharmaciens en mars 2018 pour 6 mois pour inaction et a porté plainte contre cinq grossistes de faux médicaments. Les « médicaments de rue » sont désormais interdits mais il est toujours possible d'en trouver dans les marchés (par exemple : dans les grands marchés de Cotonou Dantokpa et Missebo).

Tableau 11 : Traitements oraux du paludisme d'importation non compliqué à *Plasmodium falciparum* en France

Antipaludique	Ligne de traitement	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emplois
Artéméther + luméfantrine Riamet® Cp à 120 mg/20 mg	1 ^{ère} ligne	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5 à 15 kg : 1 cp / prise 15 à 25 kg : 2 cps / prise 25 à 35 kg : 3 cps / prise ≥35 kg : 4 cps / prise	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre avec une prise alimentaire ou une boisson avec corps gras Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Arténimol + pipéraquline Eurartésim® Cp à 320 mg/40 mg	1 ^{ère} ligne	7 à 13 kg : 1/2 cp par jour 13 à 24 kg : 1 cp par jour 24 à 36 kg : 2 cps par jour 36 à 75 kg : 3 cps par jour Durée de traitement : 3 jours	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale Prise à jeun	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre à jeun (estomac vide, prise 3 h après et 3 h avant un repas). Redonner la dose entière si vomissement dans les 30 min, ou une demi-dose si vomissement entre 30 et 60 min après la prise (ne redonner qu'une seule fois après un vomissement)
Atovaquone proguanil + Malarone® Cp enfants à 62,5 mg/25	2 ^{ème} ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5 à 8 kg : 2 cps enfants / j 9 à 11 kg : 3 cps enfants / j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la dose si vomissement dans

Jade Papin – Neuropaludisme des enfants de moins de 5 ans

mg Atovaquone/Proguanil® (génériques)		11 à 20 kg : 1 cp adulte / j 21 à 30 kg : 2 cps adultes / j 31 à 40 kg : 3 cps adultes / j > 40 kg : 4 cps adultes / j			
Méfloquine Lariam® Cp à 250 mg	2ème ligne	25mg/kg Répartition en : 15 mg/kg à H0 et 10 mg/kg à H12 ou 8 mg/kg à H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement prolongée Hypoglycémie	Mixer avec un aliment sucré Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Quinine Quinimax® Cp à 500 et 125 mg Quinine Lafran® Cp à 500 et 250 mg Surquina®® Cp à 250 mg	3 ^{ème} ligne	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement prolongée Hypoglycémie	Nécessité d'une compliance parfaite

Source : Prise en charge d'un paludisme d'importation, recommandations de 2007 mises à jour, 2017, CDDEP

3.4 PRISE EN CHARGE DES FORMES GRAVES ET DU NEUROPALUDISME

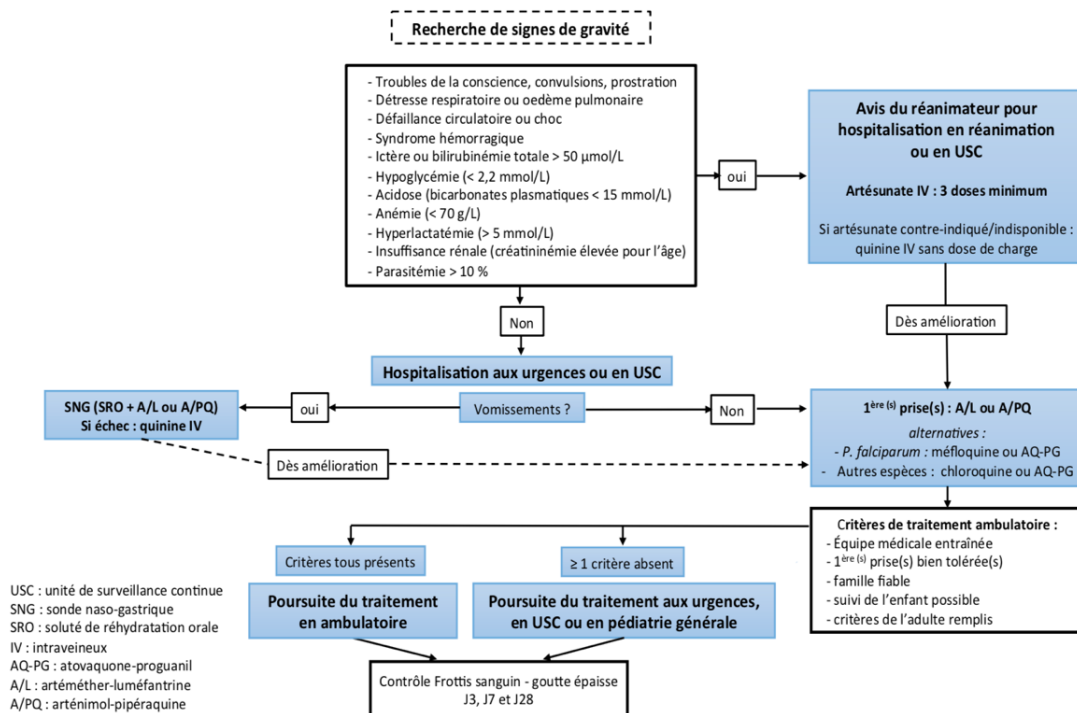


Figure 26: **Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant**

Source : Prise en charge d'un paludisme d'importation, recommandations de 2007 mises à jour de 2017, SPLIF.

Pour les enfants suspectés d'une forme de paludisme grave ou cliniquement diagnostiqués, la prise en charge et le début du traitement antipaludique sont une urgence. Ils doivent bénéficier du plus haut niveau de soins disponible, même en cas de doute sur le diagnostic. Le traitement est débuté avec l'artésunate par voie parentérale en réanimation pédiatrique, avec suivi de proximité et surveillance par le personnel médical.

Le médecin:

- Évalue l'état général du patient, son état de conscience, sa tension artérielle, la pâleur ainsi que la fréquence et la profondeur de la respiration.
- Recherche une raideur de la nuque et une éruption cutanée pour exclure les diagnostics différentiels.
- Contrôle et surveille régulièrement la glycémie capillaire (toutes les 4h) et la quinémie si administration de quinine.

- Fait un fond d'œil :
 - permet de diagnostiquer un neuropaludisme (par la présence de zones blanchâtres sur la rétine, de modifications vasculaires ou d'hémorragies)
 - si montre un œdème papillaire, contre-indique la ponction lombaire
- Fait une goutte épaisse et/ou un frottis et démarre le traitement de paludisme grave sur la base du tableau clinique

Ensuite, des examens et prélèvements sanguins (examen microscopique) seront effectués régulièrement pour voir l'efficacité du traitement : température centrale, rythme et profondeur de la respiration, pouls, tension artérielle et état de conscience. Ils seront également utiles pour repérer des complications (hypoglycémie, acidose métabolique, œdème pulmonaire et choc par hypotension).

De même, des examens de laboratoire permettront de déterminer l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine, le glucose, l'urée ou la créatinine et les électrolytes.

Si possible, un moniteur électronique doit être utilisé : il permet la surveillance continue des paramètres vitaux, et réduit la charge de travail pour le personnel. Les signes vitaux et leurs évolutions doivent être documentés régulièrement dans le dossier médical, avec les données démographiques, les allergies et les antécédents médicaux. Il est important de traiter les symptômes, mais également de rechercher les causes sous-jacentes possibles.

Les principales causes d'aggravation de l'enfant sont les convulsions, une hypoglycémie récurrente, une réanimation liquidienne insuffisante ou excessive, une septicémie concomitante, ou des lésions rénales aiguës avec des troubles métaboliques (25).

3.4.1 Les traitements antipaludiques

L'administration du traitement antipaludique est la première chose à faire si on suspecte un paludisme grave chez un enfant. Le retard dans le démarrage du traitement peut être fatal pour celui-ci.

On pèse l'enfant et on calcule la dose poids en mg/kg d'artésunate/artéméther/quinine à administrer.

- En Afrique et en Asie
 - Administration d'**artésunate** 2,4mg/kg de poids corporel par IV à l'admission t=0, puis à t=12h et t=24h.
 - Si indisponible, administration d'**artéméther** 3,2 mg/kg de poids corporel en IM à t=0 puis 1,6 mg/kg de poids corporel par jour.
 - Ou **dichlorhydrate de quinine** 20 mg de sel de quinine/kg en IV à t=0 en dose de charge puis 10 mg/kg tous les 8h.

- En France

On traite également par l'artésunate en IV, disponible sous ATU.
Dans certains cas, on utilise la **quinine** en IV, Quinimax®(6).
L'artéméther (Paluther®) n'est utilisé qu'en cas de contre-indication ou de résistance à la quinine.

Ces traitements sont à administrer par voie parentérale au minimum pendant **les 24 premières heures** (même si le patient peut tolérer une voie orale). Si la voie IV n'est pas possible, injection en IM sur la face antérieure de la cuisse (et pas dans la fesse, cela peut endommager le nerf sciatique, notamment avec la quinine).
Puis relais per os dès que l'enfant en est capable (transit digestif et absence de vomissements) toutes les 8 à 12h par une CTA.

Les CTA recommandés par l'OMS sont :

- Artéméther + luméfantrine
- Artésunate + amodiaquine
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- Dihydroartémisinine + pipéraquine (15)

Précautions d'emplois :

- Beaucoup d'erreurs de prescriptions ont été signalées avec la quinine, responsables de sous ou sur-dosage. D'une part à cause des différentes spécialités existantes, possédant des teneurs en bases différentes. D'autre

part par la nécessité de diluer le produit chez les enfants de moins de 16 kg.

- Il faut faire attention si l'on souhaite administrer une dose de charge chez l'enfant et s'assurer qu'il n'a pas de cardiopathie, ni de prise de quinine ou de méfloquine dans les 24 heures précédentes.
- En cas d'administration d'halofantrine ou de quinine, il est très important de surveiller l'ECG (ils sont responsables d'allongement de l'espace QRS).
- On déconseille chez l'enfant se réveillant d'un coma le relai par voie orale avec la méfloquine qui cause des séquelles neuropsychiatriques élevées (21).

3.4.2 Traitements antipyrétiques

- Le paracétamol est systématiquement utilisé pour faire baisser la température. Cependant, une étude a suggéré que le paracétamol n'avait aucun bénéfice antipyrétique par rapport aux mesures mécaniques antipyrétiques (comme l'utilisation de ventilateurs électriques, d'éponges tièdes et de couvertures froides) et ses effets rallongeraient le temps d'élimination des parasites (probablement en diminuant la production de TNF et de radicaux d'oxygène). (6)
- Les salicylés sont contre-indiqués car ils causent des thrombopénies, des risques de majoration de l'acidose et de l'hypoglycémie en cas de posologies élevées.
- Les anticytokines (anticorps anti-TNF- α) permettent une apyrexie plus précoce mais n'ont pas d'influence sur la clairance parasitaire ni sur la mortalité. Donc ils ne sont pas utilisés dans le paludisme grave.

3.4.3 Traitements adjuvants

- **Traitement des convulsions**

Il n'y a pas de traitement systématique. L'administration de phénobarbital a fait ses preuves quant à la prévention des convulsions, mais ne permet pas d'améliorer le pronostic vital, du fait de sa surmortalité par arrêt respiratoire. C'est un dépresseur respiratoire associé à un risque accru de décès. Il n'est donc pas recommandé de l'administrer si le matériel nécessaire pour la ventilation mécanique n'est pas disponible.

En revanche, les **convulsions actives doivent être contrôlées par une benzodiazépine**, sur un **enfant au préalable intubé**.

- Administration d'une benzodiazépine : diazépam (0,3 mg/kg) ou lorazépam (0,1 mg/kg) en IV lente.
- Si la crise persiste au bout de 10 minutes après la 1^{ère} dose, on administre une 2^{ème} dose.
- Si les deux administrations n'ont pas suffi, donner de la phénytoïne (18 mg/kg en IV pendant 20 minutes) ou du phénobarbital (15 mg/kg en IV/IM).

Il faut contrôler régulièrement la respiration. Les convulsions sont souvent suivies d'un coma ou de détérioration neurologique. Il est important de reconnaître les convulsions discrètes. (15) (21)

▪ **Veiller à l'équilibre hydrique**

Il faut être vigilant à l'hyperhydratation et à la déshydratation. En cas de vomissements et de paludisme grave, on administre une perfusion de soluté salin isotonique (NaCl à 0,9%) ou un soluté à 5% de dextrose à la dose de 3-4 ml/kg par heure pour les enfants, jusqu'à ce qu'ils puissent retenir les liquides par voie orale. Les enfants ont besoin de glucose en continue pour prévenir l'hypoglycémie et de solutions salines pour rétablir lentement le volume circulant et remplacer les pertes de liquides extracellulaires.

Les valeurs de la diurèse doivent être régulièrement notées (elle doit atteindre > 1 ml/kg/h) . La prise en charge de la déshydratation se base sur la diurèse sauf si l'enfant a une insuffisance rénale anurique ou un œdème pulmonaire, auquel cas la prise en charge est adaptée et réévaluée fréquemment.

Il faut également surveiller l'apparition d'urines brunes ou noirâtres (hémoglobinurie) ou d'une oligurie, cela peut être une lésion rénale aiguë, et dans ce cas le traitement doit aussi être adapté.

- **Recherche d'infections**

Il faut rechercher d'autres cas d'infections (associées ou constituant des complications) pouvant être traitées et **exclure la méningite** par une ponction lombaire. Si elle est contre indiquée ou non praticable, administrer un antibiotique présomptif. Dans la mesure du possible, une hémoculture doit être pratiquée avant le début du traitement antibiotique. Un résultat positif oriente le traitement antibiotique, mais un résultat négatif n'exclut pas une bactériémie et la poursuite du traitement doit être guidée par des indications cliniques. (25)

Cependant, dans les zones d'endémies, **on administre systématiquement un antibiotique à large spectre jusqu'à l'exclusion d'une infection bactérienne** en plus du traitement antipaludique. Les superpositions de paludisme grave avec des septicémies, pneumonies ou autres infections sont très fréquentes et triplent la létalité dans ces zones. (15)(21)

- **Traitement de l'anémie**

L'OMS recommande la transfusion pour les enfants présentant une anémie profonde (Hb < 4g/dl) ou une anémie sévère (Hb < 5g/dl) avec détresse respiratoire ou signes d'acidose métabolique. Ceci est une recommandation générale pour éviter la surutilisation de produits sanguins et les risques transfusionnels (surtout dans les pays où la sécurité n'est pas optimale), mais en pratique le choix se fait au cas par cas et les enfants avec anémie sévère sont généralement transfusés. La transfusion de cellules tassées ou de sang frais doit permettre de maintenir l'hématocrite au-dessus de 20%, tout en évitant une surcharge liquidienne. En zone d'endémie, on donne une supplémentation en acide folique ou en fer.

- **Traitement de l'hypoglycémie**

L'hypoglycémie suspectée ou confirmée doit être corrigée avec un bolus de glucose à 20% (2ml/kg sur 10 minutes) ou de glucose à 50% (1ml/kg sur 10 minutes) selon le matériel disponible. (6)

- **Traitement de l'acidose métabolique**

C'est une caractéristique fréquente chez les enfants, qui a une forte signification pronostique pour la mortalité. On a principalement une acidose lactique, bien que d'autres acides puissent jouer un rôle important. La principale cause de l'acidose

lactique est la séquestration des globules rouges parasités dans la microcirculation.

L'hypoglycémie, l'anémie, la déshydratation, l'hypovolémie peuvent également contribuer à l'acidose. On doit donc traiter ces causes et le traitement antipaludique en IV permettra de contrôler l'acidose, en tuant les parasites et en réduisant ainsi la séquestration. (25)

On ventile et on administre de l'oxygène pour éviter le risque d'œdème pulmonaire. L'acidose peut être associée à une hypovolémie et une atteinte neurologique.

▪ **Traitement du collapsus**

Le remplissage vasculaire, en cas d'hypovolémie, est dangereux et justifie une surveillance rapprochée. Les déficits liquidiens doivent être corrigés avec une solution saline à 0,9% à raison de 2 à 3 ml/kg/h.

▪ **Traitement de l'insuffisance rénale**

On corrige l'hypovolémie et on relance la diurèse par le furosémide (diurétique de l'anse) pour traiter une insuffisance rénale oligurique. Si cela ne rétablit pas la diurèse, il est important de limiter l'administration de liquides intraveineux pour éviter la surhydratation et l'œdème pulmonaire. Une fois le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë établi, l'administration de furosémide n'est plus utile.

Le délai médian de la restauration de la fonction rénale est de 4 jours. (6)

▪ **Traitements des troubles de la conscience**

Les mesures de réanimation habituelles doivent être mises en œuvre (voir en Annexe 6 : Les soins infirmiers dans la prise en charge d'une forme grave de paludisme)

- Si cela est faisable, le patient doit être intubé afin de permettre une ventilation mécanique.
- L'hypertension intracrânienne et les troubles de la conscience doivent envisager la correction des facteurs aggravants : convulsions, hypoglycémie, anémie et acidose.
- La détérioration du niveau de conscience et l'apparition de caractéristiques neurologiques doivent inciter à faire une IRM du cerveau. (25)

- **Traitement de l'hyperparasitémie**

L'exsanguinotransfusion permet une réduction de la charge parasitaire rapide et l'élimination de facteurs « toxiques ». Mais c'est une technique invasive et potentiellement dangereuse, elle n'est pas recommandée en France.

3.4.4 Médicaments contre-indiqués

Les traitements suivants contre le neuropaludisme sont contre-indiqués :

- Corticoïdes et autres anti-inflammatoires : majore les risques de thrombopénie, de saignements digestifs, d'acidose et d'hypoglycémie (6)
- Mannitol pour lutter contre l'œdème cérébral : augmente la durée du coma (46)(21)
- Héparine : augmente le risque hémorragique (15)

La desferoxamine, le dextran, le sérum hyperimmun et la pentoxifylline ne doivent pas être utilisés car leur efficacité n'a pas été prouvée. (22)(47)

- **Suivi**

L'enfant doit avoir un suivi sanguin et biologique à J7, J14, J21 et J28 et un suivi parasitologique à J3, J7 et J28. Il permettra de surveiller l'évolution du patient et de surveiller les risques d'hémolyse, l'effet iatrogène de l'artésunate, qui apparaît la deuxième ou troisième semaine après le début du traitement.

En pratique, la prise en charge des enfants expliquée dans cette partie n'est pas toujours possible pour les familles, en raison du coût d'une hospitalisation. Les soins sont pris en charge depuis 2006 chez les enfants de 0 à 5 ans (trois premiers jours de soins et d'hospitalisations). Mais les parents doivent payer le transport jusqu'à l'hôpital le plus proche (qui peut être très loin, parfois jusqu'à 4 heures de route), les examens sanguins et biologiques, et les jours d'hospitalisation supplémentaires. Cela peut représenter un gros coût et beaucoup de familles ne peuvent pas payer, et se résignent à ne pas soigner leur enfant.

Quand on retraçait le parcours de soins de l'enfant, les familles allaient en premier lieu voir les « guérisseurs », médecins traditionnels. Les enfants recevaient des tisanes de plantes (dont on ne pouvait savoir la composition, les recettes étant gardées secrètes par les guérisseurs).

Puis, comme ils leur recommandaient, ils attendaient à l'église et priaient pour l'enfant. D'où le fait que les enfants arrivaient à l'hôpital dans un état très grave, avec un score de Blantyre souvent inférieur à 3.

Le problème le plus grave que l'on a rencontré pour le soin des enfants est les nombreuses pénuries de sang, qui constituent de réelles pertes de chance pour les enfants, dans des situations de neuropaludisme avec anémie sévère. Malgré des campagnes de sensibilisation régulières pour le don de sang par le gouvernement, ces pénuries de sang étaient fréquentes. Les parents pouvaient attendre jusque 6 heures une poche de sang, et parfois devaient faire une heure de trajet pour se rendre à l'hôpital le plus proche où du sang pouvait être disponible. Alors que cette maladie a une létalité déjà élevée, ce phénomène a participé au décès de beaucoup d'enfants.



Figure 30 : Photo du Dr Kinkpée, pédiatre à l'Hôpital de Zone de Calavi, examinant un enfant atteint de coma palustre en salle de réanimation, Avril 2018

Dans le cadre de l'étude NeuroCM, les traitements et effectifs humains étaient disponibles pour la prise en charge optimale de l'enfant.

En dehors de cette étude, les pédiatres et les équipes infirmières étaient en sous-effectifs, surtout dans l'hôpital de zone. Les chambres d'une capacité de 5 personnes étaient partagées parfois jusqu'à une quinzaine d'enfants, sans compter les familles entières qui restaient au chevet des enfants.

Le personnel soignant se plaignait d'un manque de stérilisateurs autoclaves et du manque d'hygiène. Les femmes venaient vendre de la nourriture dans les chambres d'hôpital, ce qui ne favorisait pas l'hygiène. L'hôpital de zone avec lequel on travaillait a fermé plusieurs semaines à cause d'une contamination bactérienne (et cela arrivait régulièrement d'après le personnel).

4. ACTIONS DE PRÉVENTION

Dans les pays endémiques, les efforts en termes de prévention sont de plus en plus considérés comme des stratégies à fort impact générant des retours sur investissement importants sur la santé publique. Ils réduisent la pauvreté, améliorent l'équité et contribuent au développement global.

4.1 MESURES ANTIVECTORIELLES INDIVIDUELLES

4.1.1 Mesures domiciliaires

➤ **Pulvérisation Intra-Domiciliaire à effet rémanent (PID)**

C'est la méthode la plus employée. Elle consiste à pulvériser d'insecticide les surfaces de la maison. Les moustiques se posent sur des surfaces proches de leur piqûre, dans les habitats après un repas sanguin. Il est préconisé de pulvériser les lieux une à deux fois par an.

➤ **Utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides**

C'est un outil majeur de prévention du paludisme. Elles possèdent une action mécanique et insecticide. Le moustique, attiré par l'humain, sera tué par l'insecticide pulvérisé sur la moustiquaire (d'où sa grande efficacité sur les moustiques anthropophiles). Elles s'utilisent dès le coucher du soleil pour les enfants de moins de 5 ans.

Il existe des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MIILDA), Olyset®, Permanet®, qui possèdent une efficacité de 5 ans.

➤ **Port de vêtements imprégnés d'insecticides**

➤ **Utilisations de répulsifs**

4 molécules sont utilisées :

- Le DEET (diéthyltoluamide)
- Le p-menthane-3,8 diol (citriodiol)
- Le KBR 3023 (icaridine)
- L'IR 3535 (éthyl-butyl-acetyl-amino-propionate)

Ils permettent, à une concentration suffisante, d'éloigner les moustiques.

En France, on ne recommande pas l'utilisation d'insecticide chez les enfants de moins de 6 mois, la barrière hémato-encéphalique n'étant pas mature à cet âge, elle ne protégera pas contre les substances toxiques. Il faudra pulvériser les berceaux et les poussettes d'insecticides.

En dessous de 30 mois, il faut limiter le nombre d'applications. Voir le tableau 12.

Tableau 12 : Répulsifs recommandés contre les Anopheles selon l'âge

Age	Nb maximal d'applications par jour	DEET	Picaridine* (icaridine)	EBAAP (IR3535)	PMDRBO
6 mois – âge de la marche	1	30-50%	-	20%	20%
Age de la marche – 24 mois	2	30-50%	-	20%	20%
24 mois – 12 ans	2	30-50%	20-30%	20-35%	20-35%
> 12 ans	3	30-50%	20-30%	20-35%	20-35%
Femmes enceintes	3	30-50%	20-30%	20-35%	20-35%

* Picaridine : pas plus d'un mois consécutif

Effets indésirables : allergies, brûlures, irritations (paumes des mains, plis du coude). Elles sont souvent provoquées par un surdosage en insecticides (applications trop rapprochées).

Précautions d'emplois : éviter l'application pendant de longues périodes, éviter les lèvres, paupières, doigts et mains ainsi que les zones de peau lésées de l'enfant.

Voir en annexe 8 : tableau des produits biocides répulsifs, contenant des concentrations en substances actives jugées efficaces.



Figure 31 : **Photos des locaux du Centre de Santé de So-Âva (village lacustre), où les accès simples palustres étaient soignés.**

Source : ird.fr

So-Âva est une zone lacustre où les habitations sont sur pilotis. Au Centre de Santé où nous incluons les enfants atteints d'accès palustres simples, nous avons constaté que l'usage des moustiquaires était bien intégré dans les pratiques, leur permettant également de se protéger des autres insectes. Cela n'était pas le cas à Cotonou, sur les terres, où beaucoup de familles avaient revendu leur moustiquaire en bord de route ou l'utilisait pour d'autres pratiques (par exemple en filets de pêche). De plus, malgré la campagne de distribution de moustiquaires dans tout le pays à tous les ménages en 2017 faite par le PNLP, plusieurs familles nous ont dit ne jamais avoir reçu de moustiquaires.

Contrairement aux recommandations, pratiquement jamais les enfants n'étaient protégés par des vêtements longs ou des insecticides le soir.

4.1.2 Conseils à l'attention des enfants voyageant en pays endémiques

Malgré une tendance à la baisse, la France est le pays où il existe le plus de cas de paludisme d'importation dans les pays industrialisés. 90% sont des personnes originaires d'Afrique subsaharienne qui reviennent en voyage dans leur pays d'origine. L'Afrique représente 39% des voyageurs internationaux pour 96% des cas de paludismes importés. Les pays africains où les infections sont les plus fréquentes sont la Côte d'Ivoire, le Cameroun, le Sénégal et le Mali. (48)

Il est important que les professionnels de santé mettent l'accent sur les conseils de prévention ainsi que sur la bonne observance de la chimioprophylaxie. Les médecins généralistes, hospitaliers et les centres de conseils aux voyageurs doivent prescrire une chimioprophylaxie adaptée et donner les conseils de protection individuelle. Le pharmacien informe sur les différents choix de protection (répulsifs, moustiquaires...) et insiste sur la bonne observance du traitement.

Voir en annexe 9 : Paludisme d'importation en France, répartition des contaminations présumées par sous-continent et par ethnicité.

Pour les voyages à destination de pays endémiques, il est recommandé de :

- Porter des vêtements amples et longs préalablement imprégnés d'insecticides dès la tombée du soleil et des chaussures fermées
- Appliquer du répulsif sur la peau (parties non couvertes) matin et soir et à renouveler en cas de baignade
- En cas d'application de crème solaire, commencer par celle-ci, attendre 20 minutes, puis appliquer le répulsif
- Dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide en bon état et sans trous
- Pulvériser d'insecticide l'habitat si possible
- Utiliser des tortillons fumigènes pour l'extérieur et des diffuseurs électriques pour l'habitat
- Si possible, mettre la climatisation (réduit la présence de moustiques)
- Ne pas laisser d'eaux stagnantes dans des seaux (attire les moustiques)
- Imprégner les berceaux, vêtements, toiles de tente avec de l'insecticide

Les bracelets anti-insectes, les dispositifs électroniques à ultrasons, la vitamine B1 orale et les huiles essentielles (dont la durée d'action est de 20 minutes) sont peu recommandés. (21)(49)

4.2 CHIMIOPROPHYLAXIE

4.2.1 Chimio prophylaxie des enfants non immuns

Elle est systématique et complète les mesures de protection antivectorielle.

Le choix de la chimio prophylaxie est décidé selon :

- la zone géographique : le niveau de transmission et le niveau de résistance aux antipaludiques)
- la durée du séjour, la saison, les zones visitées, la nature du milieu (urbain, rural), le type de logement, le motif du voyage
- les éventuels antécédents pathologiques de l'enfant, son âge, son poids, les capacités socio-économiques des parents

En France, le Centre National de Référence du Paludisme (CNRP) classe les zones géographiques en trois groupes :

- Groupe 1 : Zone sans chloroquinorésistance (Amérique centrale, Haïti, République Dominicaine)
- Groupe 2 : Zone de chloroquinorésistance isolée (Inde et Sri Lanka)
- Groupe 3 : Zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance (tous les pays d'Afrique subsaharienne, bassin amazonien, zones de multirésistances en Asie du Sud-Est

Tableau 13: Choix de prophylaxie chez l'enfant selon les groupes de chimiorésistance.

	Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires
Groupe 1	Chloroquine	Nivaquine ® sirop 25 mg/5ml	1,5 mg/kg/jour <8,5 kg : 12,5 mg/j ≥10-16 kg : 25 mg/j ≥16-33 kg : 50 mg/j ≥33-45 kg : 75 mg/j	A débiter le jour du départ puis poursuivre 4 semaines après le retour Attention aux intoxications accidentelles
Groupe 2	Proguanil	Paludrine® Cp* à 100 mg, uniquement en association avec la chloroquine	3 mg/kg/j 9-16,5 kg : 1/2 cp/jr 17-33 kg : 1cp/jr 33,5-45 kg : 1cp 1/2 /jr	Uniquement en association avec la Chloroquine À débiter le jour du départ puis poursuivre 4 semaines après le retour
Groupe 2 et 3	Atovaquone/P roguanil	Malarone ® en cp pédiatriques (Atovaquone 62,5mg/ Proguanil 25mg)	5-7 kg: 1/2 cp/j (<i>hors AMM</i>) 7-11 kg: 3/4 cp/j (<i>hors AMM</i>) 11-20 kg: 1 cp/j 21-31 kg: 2 cp/j 31-40 kg: 3 cp/j	À débiter la veille du départ et poursuivre une semaine après le retour Maximum 3 mois À prendre en mangeant ou avec une boisson lactée
	Méfloquine	Lariam ® comprimés de 250 mg	5 mg/kg/semaine chez les enfants de plus de 15 kg 15-19 kg: 1/4 cp/sem >19-30 kg: 1/2 cp/sem >30-45 kg: 3/4 cp/sem >45 kg: 1 cp/sem Pas d'AMM pour les enfants de moins de 15 kg mais l'OMS autorise son utilisation à la dose de 5 mg/kg/semaine pour les enfants de <9kg et 1/4 de cp pour les enfants de 9 à 19 kg	À débiter au moins 10 jours avant d'arriver dans la zone à risque, pendant le voyage puis 3 semaines après le retour. À prendre à heure fixe avec un repas riche en graisse CI** : convulsions, troubles neuropsychiques, enfants de moins de 15 kg ou âge < 3 ans

* cp : comprimés ; CI** : Contre-indications

Source : Recommandations sanitaires pour les voyageurs, Haut Conseil de Santé Publique, 2016 ; Le Paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, 2014.

La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans. La Savarine® (chloroquine base 100 mg + proguanil 200 mg) ne possède pas de présentation adaptée à l'enfant, la formulation en comprimés est prescrite chez les enfants de plus de 15 ans. On associe la Nivaquine® et le Paludrine®. Ces antipaludiques sont à prendre à heure fixe pendant les repas.

➤ Séjours de longue durée de plus de trois mois

Pour les enfants expatriés dans une zone endémique, ou en voyage de plus de trois mois, il est recommandé de prendre une prophylaxie au moins pendant les 6 premiers mois. Si la zone géographique est une zone de faible risque, il faut prendre la prophylaxie de façon intermittente, pendant les saisons des pluies (chimio prophylaxie saisonnière). Si c'est une zone à haut risque, comme l'Afrique subsaharienne, il vaut mieux continuer la prophylaxie le plus longtemps possible. La chloroquine, la méfloquine, la doxycycline et la chloroquine-proguanil peuvent se prendre en continue. Pour la Malarone®, elle est limitée à une utilisation de 3 mois en France.

Toute fièvre survenant au cours ou dans les deux premiers mois après un retour en zone d'endémie doit être à priori considéré comme un paludisme et nécessite une consultation médicale au plus vite, même si l'enfant a pris une chimio prophylaxie.

Le traitement de réserve est très limité chez l'enfant, il doit avoir un avis médical.

➤ Prophylaxie des formes tardives de la maladie

La primaquine :

- Prophylaxie terminale à 30mg/jr pendant 14 jours
- Prophylaxie antipaludique à 0,5mg/kg/jour à débiter la veille du départ et pendant tout le séjour et 7 jours après le retour

4.2.2 Chimio prophylaxie des populations autochtones

Les traitements préventifs ne sont pas utilisés par les populations autochtones des zones d'endémie et y vivant en permanence. Cependant, la Chimio prévention du Paludisme Saisonnier (CPS), appelée autrefois Traitement Préventif Intermittent du paludisme des enfants (TPIe) est recommandée depuis 2012 par l'OMS chez les **enfants de moins de 5 ans** dans la sous-région du Sahel en Afrique lors des

saisons de haute transmission. Elle permettrait d'éviter 75% des cas de paludismes simples et 75% des formes sévères chez ces enfants. (50)

4.3 PRÉVENTION COLLECTIVE

La lutte antipaludique mondiale est difficile car les populations touchées sont très pauvres. Il a été prouvé que l'élévation du niveau de vie fait reculer le paludisme.

Elle s'appuie sur la **Stratégie mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 de l'OMS** dont les objectifs d'ici 2030 sont :

- De réduire la mortalité due au paludisme d'au moins 90%
- De réduire les cas de paludisme d'au moins 90%
- D'éradiquer le paludisme d'au moins 35 pays
- De prévenir la réapparition du paludisme dans tous les pays qui en sont exemptés

Les actions mises en place auprès des populations sont:

- La distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides, surtout pour les populations vulnérables (femmes enceintes, jeunes enfants et nourrissons)
- L'utilisation de répulsifs antimoustiques et de vêtements protecteurs
- La pulvérisations intradomiciliaires et aériennes
- L'éducation sanitaire et la participation de la communauté : rôle des agents communautaires dans l'identification des groupes à risques (enfants, jeunes enfants, nourrissons), des symptômes du paludisme et formation à l'imprégnation d'insecticide des moustiquaires
- Traitement larvicide des eaux de surface et le contrôle des gîtes larvaires
- Irrigations intermittentes, drainage et lutte biologique
- Stérilisation par irradiation au rayonnement gamma des mâles

4.4 LA VACCINATION

➤ Le vaccin RTS,S/AS01

Le Mosquirix®, développé par le laboratoire GlaxoSmithKline a fait ses preuves en phase III. Les résultats montrent que les vaccinations évitent un grand nombre de cas de paludisme clinique pendant 3 à 4 ans chez les jeunes nourrissons et les enfants. Cependant, dans le groupe traité chez les enfants de 5 à 17 mois, des convulsions fébriles et des cas de méningites et de paludisme cérébral ont été déclarés. En 2016, l'OMS annonce qu'il sera le premier vaccin antipaludique au monde, dans le cadre de projets pilotés dans 3 pays d'Afrique subsaharienne. Il contient également l'antigène Hbs, protéine de surface du virus de l'hépatite B, protégeant ainsi de l'hépatite B et du *Plasmodium falciparum*.(51)

➤ Le candidat vaccin GAP3KO

Élaboré à partir de parasites du *Plasmodium falciparum* « désactivés » génétiquement dépourvus de 3 gènes spécifiques leur permettant d'infecter leur hôte (exprimés au stade pré-érythrocytaire), mais restant vivant dans le vaccin ainsi atténué, de manière à stimuler une réponse immunitaire suffisante. Les patients ont tous développé des anticorps inhibiteurs des sporozoïtes, des tests supplémentaires sont en cours. (52)(53)

CONCLUSION

Ce travail de thèse avait pour objectif de détailler le diagnostic, la prise en charge du neuropaludisme chez les enfants de moins de 5 ans et les moyens de lutttes antipaludiques.

De nombreux progrès ont été réalisés dans la lutte antipaludique mondiale, et ce principalement grâce à l'augmentation du diagnostic (par distribution de Test de Dépistage Rapide), des soins (distribution des Combinaisons Thérapeutique à base d'Artémisinine) et de la prévention (distribution de moustiquaires). Cette thèse a permis de faire état des lieux des différents traitements existants pour les accès palustres simples et les formes de neuropaludismes. Elle a également pu relever les problèmes actuels auxquels les pays font face, comme la résistance aux antipaludiques et aux insectides et les barrières économiques privant les enfants d'accès aux soins. Ces deux dernières années, on a remarqué une stagnation des progrès et la mortalité reste toujours élevée chez les enfants de moins de 5 ans, surtout dans la région d'Afrique subsaharienne.

Il reste encore beaucoup de travail à faire en termes de prévention et d'éducation des populations, principalement dans les pays du sud, où l'accès aux soins est restreint aux personnes aisées et éduquées, mais aussi dans les pays du nord, comme en France où les cas d'importation augmentent du fait de la multiplication des transports aériens et des voyages dans les zones endémiques. Il est essentiel d'informer les voyageurs et de choisir une chimioprophylaxie adaptée au voyage.

Les efforts de santé publique doivent être renforcés afin d'obtenir les mêmes résultats dans les pays du sud que dans les pays du nord et atteindre les objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé pour 2030 concernant la lutte antipaludique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Center for Disease Control and Prevention (CDCP). The History of Malaria, an Ancient Disease [Internet]. 2018 [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/index.html>
2. Arrow KJ, Panosian C, Gelband H, Ed, Committee on the Economics of Antimalarial Drugs. Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance. Washington, D.C: National Academies Press; 2004.
3. Paludisme : définition de paludisme et synonymes de paludisme (français) [Internet]. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/paludisme/fr-fr/#France>
4. Genève : World Health Organization (WHO), Global Malaria Programme. World malaria report. 2017.
5. Le Paludisme, Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), 2014 [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
6. Imbert P, Minodier P. Paludisme de l'enfant. EMC - Mal Infect. janv 2011;8(2):1- 25.
7. OMS C. World malaria report 2018. :210. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275867/9789241565653-eng.pdf?ua=1>
8. AHO (African Health Observatory), WHO (World Health Organization). Benin, analytical summary : Malaria [Internet]. [cité 13 déc 2017]. Disponible sur: http://www.aho.afro.who.int/profiles_information/index.php/Benin:Analytical_summary_-_Malaria/fr
9. France, Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. Présentation du Bénin [Internet]. France Diplomatie : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/benin/presentation-du-benin/>
10. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. The Lancet. févr 2014;383(9918):723- 35.
11. Argy N, Houzé S. Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. Actual Pharm. mars 2018;57(574):18- 20.
12. Campus Cerimes. Cours [Internet]. [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/7_2.html
13. Pr Aubry, Dr Gaüzère, Le Paludisme : Actualités 2018 [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <http://medecinotropical.free.fr/cours/paludisme.pdf>
14. OMS. Rapport sur le paludisme dans le monde en 2016. 2017;24. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254913/WHO-HTM-GMP-2017.4-fre.pdf?sequence=1>
15. OMS, Prise en charge du paludisme grave.
16. Buffet P, Scherf A. Pathogénie du paludisme gestationnel. médecine/sciences. 2001;17(10):1017.
17. Accrombessi M, Yovo E, Cottrell G, Agbota G, Gartner A, Martin-Prevel Y, et al. Cohort profile: effect of malaria in early pregnancy on fetal growth in Benin (RECIPAL preconceptional cohort). BMJ Open. janv 2018;8(1).
18. Hviid L. Le paludisme chez la femme enceinte. Médecine Trop. 2007;3.
19. Assi L.E et al. La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH). Médecine Afr Noire. 1999;10:46.

20. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Prise en charge et prévention du paludisme d'importation Mise à jour 2017 des RPC 2007.
21. Stahl J-P. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (texte long). 2007;91.
22. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol.* déc 2005;4(12):827- 40.
23. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. Do african immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg.* 2005;5.
24. Plewes K, Turner GDH, Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria: *Curr Opin Infect Dis.* févr 2018;31(1):69- 77.
25. John Wiley & Sons. Severe Malaria. *Trop Med Int Health.* sept 2014;19:7- 131.
26. Makani J, Matuja W, Liyombo E, Snow RW, Marsh K, Warrell DA. Admission diagnosis of cerebral malaria in adults in an endemic area of Tanzania: implications and clinical description. *QJM Int J Med.* mai 2003;96(5):355- 62.
27. Idro R, Ndiritu M, Ogutu B, Mithwani S, Maitland K, Berkley J, et al. Burden, features, and outcome of neurological involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *JAMA.* mai 2007;297(20):2232- 40.
28. Crawley J, Smith S, Kirkham F, Muthinji P, Waruiru C, Marsh K. Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malaria. *QJM.* août 1996;89(8):591- 8.
29. Taylor TE. Caring for children with cerebral malaria: insights gleaned from 20 years on a research ward in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* avr 2009;103(1):S6- 10.
30. Beare NA. Prognostic Significance and Course of Retinopathy in Children With Severe Malaria. *Arch Ophthalmol.* août 2004;122(8):1141.
31. MacCormick IJC, Beare NAV, Taylor TE, Barrera V, White VA, Hiscott P, et al. Cerebral malaria in children: using the retina to study the brain. *Brain J Neurol.* août 2014;137(Pt 8):2119- 42.
32. Chimalizeni Y, Kawaza K, Taylor T, Molyneux M. The platelet count in cerebral malaria, is it useful to the clinician? *Am J Trop Med Hyg.* juill 2010;83(1):48- 50.
33. Moxon CA, Zhao L, Li C, Seydel KB, MacCormick IJ, Diggle PJ, et al. Safety of lumbar puncture in comatose children with clinical features of cerebral malaria. *Neurology.* nov 2016;87(22):2355- 62.
34. Milner DA, Whitten RO, Kamiza S, Carr R, Liomba G, Dzamalala C, et al. The systemic pathology of cerebral malaria in African children. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:104.
35. Birbeck GL, Beare N, Lewallen S, Glover SJ, Molyneux ME, Kaplan PW, et al. Identification of Malaria Retinopathy Improves the Specificity of the Clinical Diagnosis of Cerebral Malaria: Findings from a Prospective Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2010;82(2):231- 4.
36. Postels DG, Li C, Birbeck GL, Taylor TE, Seydel KB, Kampondeni SD, et al. Brain MRI of children with retinopathy-negative cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5):943- 9.
37. Potchen MJ, Kampondeni SD, Seydel KB, Birbeck GL, Hammond CA, Bradley WG, et al. Acute Brain MRI Findings in 120 Malawian Children with Cerebral Malaria: New Insights into an Ancient Disease. *Am J Neuroradiol.* oct 2012;33(9):1740- 6.
38. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, Potchen MJ, Milner DA, Muwalo FW, et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria. *N Engl J Med [Internet].*

- 2015;372(12):1126- 37. Disponible sur:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84925060831&doi=10.1056%2fNEJMoa1400116&partnerID=40&md5=40868e2a8d56ab737bd6d62d7a892771>
39. Newton C. Severe Falciparum Malaria in Children Current Understanding of Pathophysiology and Supportive Treatment. *Pharmacol Ther.* juill 1998;79(1):1 - 53.
40. Ringwald P, Keundjian A, Ekobo A, Basco LK. Chimiorésistance de *P. falciparum* en milieu urbain à Yaounde, Cameroun. Part 2: Evaluation de l'efficacité de l'amodiaquine et de l'association sulfadoxine-pyriméthamine pour le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* à Yaounde, Cameroun. *Trop Med Int Health.* sept 2000;5(9):620- 7.
41. Debord et al. Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Méd Mal Infect.* 1999;29:356 - 71.
42. OMS. Utilisation des suppositoires à base d'artémisinine dans la prise en charge du paludisme grave [Internet]. OMS; 2006. (Programme mondial de lutte antipaludique). Disponible sur:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43868/9789242595604_fre.pdf?sequence=1
43. Pascal Ringwald. Les antipaludiques actuels : résistances, nouvelles stratégies [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007 [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/les-antipaludiques-actuels-resistances-nouvelles-strategies/>
44. Hommel C. La tafénoquine, antipaludique utilisable en chimioprophylaxie [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur:
<https://www.medicinesdesvoyages.net/medvoyages/news/12758-la-tafenoquine-antipaludique-utilisable-en-chimioprophylaxie-non-disponible-en-europe>
45. Global report on insecticide resistance in malaria vectors: 2010–2016. :72.
46. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, Dutt AK, Pradhan S, Das B, et al. Brain Swelling and Mannitol Therapy in Adult Cerebral Malaria: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* août 2011;53(4):349- 55.
47. OMS. La prise en charge du paludisme grave: guide pratique, troisième édition. Place of publication not identified: World Health Organization; 2013.
48. Legros F. Paludisme d'importation en France : modalités de surveillance et principales caractéristiques épidémiologiques – Imported malaria in France (continental): methods of surveillance and main epidemiologic characteristics. juin 2008;XXIII(3):9.
49. Haut Conseil de la santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé), 2017 [Internet]. 2018. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10785
50. OMS, Chimioprévention du paludisme saisonnier, guide de terrain, 2013 Juillet [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85727/9789242504736_fre.pdf?sequence=1
51. Agence Européenne du Médicament. Avis européen favorable pour Mosquirix, un nouveau vaccin contre le paludisme et l'hépatite B [Internet]. VIDAL. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur:
https://www.vidal.fr/actualites/15977/avis_europeen_favorable_pour_mosquirix_un_nouveau_vaccin_contre_le_paludisme_et_l_hepatite_b/
52. Pr Aubry P, Dr Gaüzère B-A. Le Paludisme, Actualités 2018. Bordeaux (France);
53. Kublin JG, Mikolajczak SA, Sack BK, Fishbaugher ME, Seilie A, Shelton L, et al. Complete attenuation of genetically engineered *Plasmodium falciparum* sporozoites in

human subjects. *Sci Transl Med* [Internet]. 4 janv 2017 [cité 29 janv 2019];9(371):eaad9099. Disponible sur:
<http://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.aad9099>

Table des figures

Figure 1: Carte mondiale des pays endémiques du Paludisme en 2000 et 2016

Figure 2 : Femelle du genre Anophèle

Figure 3 : Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum*

Figure 4 : Mise en évidence de trophozoïtes par la technique de frottis sanguin

Figure 5 : Mise en évidence de trophozoïtes et rosaces (coloration au MCG) par la technique de goutte épaisse

Figure 6 : TDR paludisme

Figure 8 : Séquestration érythrocytaire dans les vaisseaux cérébraux

Figure 9 : Hypertonie un enfant atteint de neuropaludisme (déviation du regard vers la gauche (nystagmus), fixité de la grimace au niveau de la bouche et l'élévation stéréotypée du bras)

Figure 10 : Regard dissocié (les axes visuels ne sont pas parallèles dans les plans horizontaux et verticaux)

Figure 11 : Opithostonos prononcé (en extension)

Figure 12: Rétinopathie chez un enfant du Bangladesh atteint de neuropaludisme

Figure 13 : IRM du cerveau d'un enfant atteint de neuropaludisme

Figure 14 : molécule de chloroquine

Figure 15 : molécule d'amiodaquine

Figure 16 : molécule de quinine

Figure 17: molécule de méfloquine

Figure 18 : Molécule d'halofantrine

Figure 19 : Molécule sulfadoxine

Figure 20 : Molécule de pyriméthamine

Figure 21 : Molécule d'atovaquone

Figure 22 : Molécule de proguanil

Figure 23 : Molécule de doxycycline

Figure 24: Molécule d'artéméther

Figure 25: Molécule d'artésunate

Figure 26: Carte mondiale des zones de chloroquino-résistance

Figure 27 : Carte mondiale du nombre de classe d'insecticide auxquels les pays sont résistants, par pays, pendant la période 2010-2016

Figure 28 : Vente de médicaments sur le marché Dantokpa de Cotonou

Figure 29: Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant

Figure 30 : Photo du Dr Kinkpée, pédiatre à l'Hôpital de Zone de Calavi, examinant un enfant atteint de coma palustre en salle de réanimation, Avril 2018

Figure 31 : Photos des locaux du Centre de Santé de So-Âva (village lacustre), où les accès simples palustres étaient soignés.

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes formes pathogènes de Plasmodium

Tableau 2 : Types de zones épidémiologiques

Tableau 3 : Critère de gravité du paludisme

Tableau 4 : Indicateurs pronostiques selon l’OMS

Tableau 5 : Tableau clinique et particularités chez l’enfant de moins de 5 ans

Échelle de Blantyre

Tableau 6 : Caractéristiques hématologiques et biochimiques des neuropaludismes

Tableau 7 : Échelle de Blantyre

Tableau 8 : Classification des médicaments antipaludiques selon leur mécanisme d’action

Tableau 9 : Posologie des amino-4-quinoléines en traitement curatif et préventif

Tableau 10 : Présentation des formes commerciales de la quinine

Tableau 11 Posologie de la méfloquine en traitement curatif et préventif

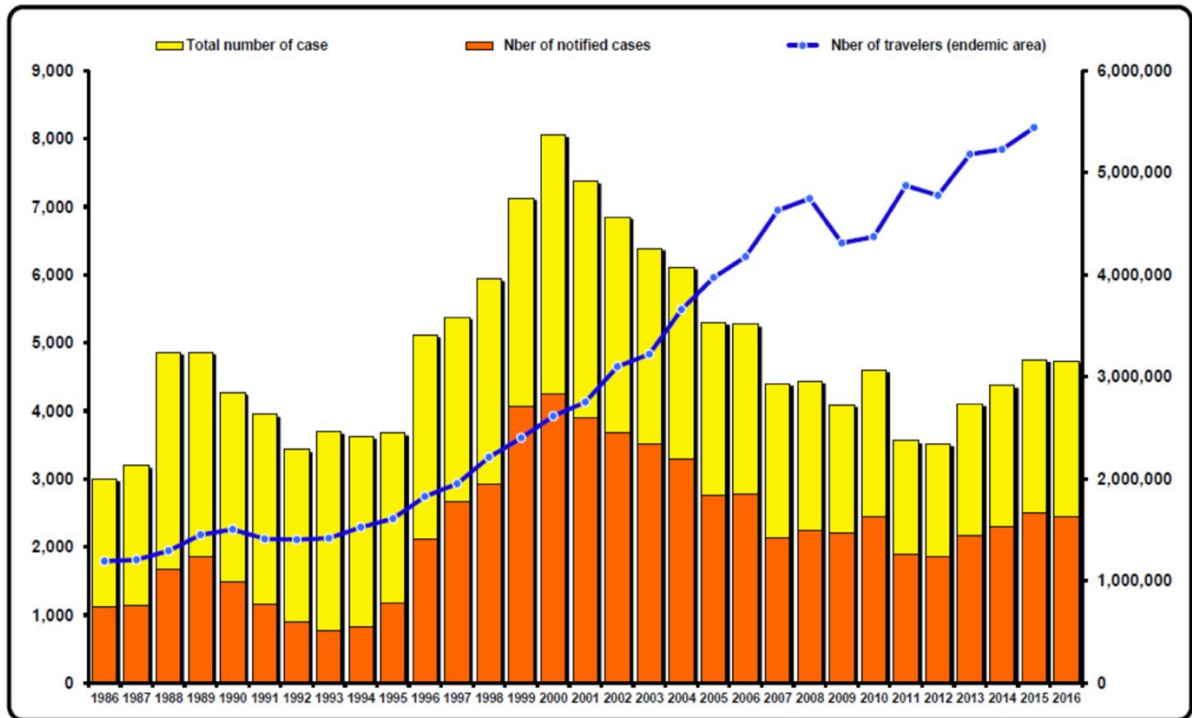
Tableau 12 : Traitements oraux du paludisme d’importation non compliqué à *Plasmodium falciparum* en France

Tableau 13 : Répulsifs recommandés contre les Anopheles selon l’âge

Tableau 14 : Choix de prophylaxie chez l’enfant selon les groupes de chimiorésistance

Annexes

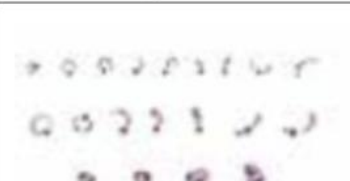
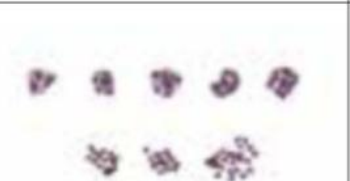

Annexe 1 : Évolution du paludisme d'importation et évolution du nombre de voyageurs en zones endémiques de 1986 à 2013 (Source : Rapport annuel d'activité 2017, Centre National de Référence du Paludisme)



Annexe 2 : Tableau des principaux symptômes cliniques observés lors du paludisme d'importation

Symptômes	Minodier (France) n = 315	Bégué (France) n = 70	Rivera-Matos (États-Unis) n = 34	Mac Caslin (États-Unis) n = 64	Emanuel (États-Unis) n = 20	Lynk (Canada) n = 40
Généraux						
Fièvre	92 %	96 %	97 %	96 %	100 %	100 %
Frissons	-	20 %	44 %	56 %	100 %	50 %
Pâleur	-	10 %	32 %	27 %	75 %	-
Anorexie	-	-	18 %	64 %	-	54 %
Déshydratation	-	-	-	23 %	-	-
Digestifs	50 %	-	34 %	69 %	32 %	33 %
Vomissements	-	30 %	44 %	-	25 %	41 %
Douleurs abdominales	-	30 %	35 %	-	50 %	23 %
Diarrhée	-	16 %	-	-	20 %	13 %
Hépatomégalie	27,5 %	44 %	24 %	46 %	80 %	-
Splénomégalie	60,8 %	71 %	68 %	40 %	70 %	-
Neurologiques						
Céphalées	15 %	27 %	35 %	62 %	100 %	18 %
Somnolence ou prostration	3,8 %	8 %	9 %	-	-	44 %
Pulmonaires						
Toux	14 %	6 %	-	-	35 %	5 %
Ictère	-	-	12 %	17 %	35 %	-

Annexe 3 : Stades parasitaires dans le sang périphérique

Espèce	Stades parasitaires dans le sang périphérique		
	Trophozoïtes	Schizontes	Gamétocytes
<i>P. falciparum</i> Trophozoïtes jeunes, en croissance, et/ou gamétocytes matures généralement visibles	 <p>Taille : petits à moyens; nombre : souvent nombreux; forme : couramment formes en anneau ou en virgule; chromatine : souvent deux tâches; cytoplasme : régulier, fin à charnu; formes matures : quelque fois présentes dans le paludisme grave, compacts avec pigment en masse ou sous forme de quelques gros grains.</p>	 <p>Habituellement associés à de nombreuses formes annulaires jeunes. Taille : petits, compacts; nombre : peu nombreux, peu courants, en général dans le paludisme grave; formes matures : 12–30 mérozoïtes, voire plus, en amas compacts; pigment : une seule masse sombre.</p>	 <p>Formes immatures à extrémité en pointe peu courantes; formes matures : en forme de banane ou arrondies; chromatine : une seule tâche bien définie; pigment : dispersé, en gros grains en forme de grains de riz, avec parfois une excroissance rose. Présence fréquente de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p>

Annexe 4 : Caractéristique de 9 TDR paludisme commercialisés dans le monde

	Palutop®	Kat-Quick Malaria®	ICT Malaria®	OptiMAL Pf®1	Now ICT Malaria®	OptiMAL Pf®2	Toda Malaria diag4+®	Palutop+4®	Core Malaria®
Distributeur	All Diag	AES	Fumouze	Diagnostic laboratories	Fumouze	Diagnostic laboratories	Toda Pharma	All Diag	Core diagnostics
Nombre d'antigènes détectés	1	1	1	1	4	4	4	4	4
Antigène (s) détecté(s)	HRP2 (1)	HRP2	HRP2	Pf-LDH (2)	HRP2 et Pan-LDH (3)	Pf-LDH et Pan-LDH	HRP2 et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH (4) et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH
Espèce(s) détectée(s)	Pi. falciparum	Pi. falciparum	Pi. falciparum	Pi. falciparum	Pi. falciparum + autres espèces (5)	Pi. falciparum + autres espèces (5)	Pi. falciparum + autres espèces (5)	Pi. falciparum + autres espèces (6)	Pi. falciparum + autres espèces (6)

(1) HRP2 : spécifique de *Pi. falciparum*

(2) Pf-LDH : LDH spécifique de *P. falciparum*

(3) Pan-LDH : LDH commune aux quatre espèces plasmodiales

(4) Pv-LDH : LDH spécifique de *Pi. vivax*

(5) le test ne différencie pas les espèces *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* entre elles

(6) le test différencie *P. vivax*.

Annexe 5: Comment utiliser un TDR paludisme – source :

Comment effectuer le test diagnostique rapide du paludisme





Modifié aux fins de formation à l'utilisation du test générique de détection de *P. falciparum* pour diagnostiquer le paludisme à *P. falciparum*



- Rassemblez :
- Un **NOUVEAU** sachet de test **non ouvert**
 - Un **NOUVEAU** tampon imbibé d'alcool **non ouvert**
 - Une **NOUVELLE** lancette **non ouverte**
 - Une **NOUVELLE** paire de gants à jeter
 - Une solution tampon
 - Une montre ou un minuteur



LISEZ CES INSTRUCTIONS ATTENTIVEMENT AVANT DE COMMENCER

- Vérifiez la date de péremption sur le sachet du test.
 
- Enfilez les gants. Enfilez une nouvelle paire de gants pour chaque patient.
 
- Ouvrez le sachet du test et retirez :
 - Le test
 - Le tube capillaire
 - Le dessicatif
- Inscrivez le nom du patient sur le test.
 

- Prenez fermement le 4e doigt de la main gauche du patient. Désinfectez le doigt au moyen du tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher le doigt avant de piquer.
 
- Sortez la lancette de son sachet. Piquez le doigt du patient pour obtenir une goutte de sang.
 
- Jetez la lancette dans la boîte à aiguilles immédiatement après avoir piqué le doigt. **Ne posez pas la lancette avant de la jeter.**

- Utilisez le tube capillaire pour recueillir la goutte de sang.
 

- Utilisez le tube capillaire pour mettre la goutte de sang dans l'alcôve marquée « A ».
 
- Jetez le tube capillaire dans la boîte à aiguilles.
 
- Ajoutez la solution tampon dans l'alcôve ronde marquée « B ».
 

Comptez le nombre exact de gouttes
- Attendez **15 minutes** après avoir ajouté la solution tampon.
 
- Lisez les résultats du test. (REMARQUE : Pour lire le test, vous devez attendre **15 minutes** après avoir ajouté la solution tampon. Sinon, vous risquez d'obtenir de **FAUX** résultats.)

14. Comment lire les résultats du test :

<p>POSITIF</p> <p>Une ligne rouge dans la fenêtre « C » ET une ligne rouge dans la fenêtre « T » signifient que le patient EST EFFECTIVEMENT ATTEINT du paludisme à <i>P. falciparum</i>.</p>  <p><i>P. falciparum</i></p> <p>Le test est POSITIF même si la ligne rouge dans la fenêtre « T » est peu visible.</p>  <p><i>P. falciparum</i> (peu visible +)</p>	<p>NEGATIF</p> <p>Une ligne rouge dans la fenêtre « C » et PAS DE LIGNE dans la fenêtre « T » signifient que le patient N'EST PAS ATTEINT de paludisme à <i>P. falciparum</i>.</p>  <p>Négatif</p>	<p>RESULTAT INVALIDE</p> <p>PAS DE LIGNE dans la fenêtre « C » et une ou aucune ligne dans la fenêtre « T » signifient que le test est invalide.</p>   <p>Recommencez le test avec un nouveau matériel si aucune ligne de contrôle n'apparaît.</p>
---	--	---

Si aucune ligne n'apparaît dans la fenêtre « C », recommencez le test en utilisant un **NOUVEAU test dans son sachet fermé** et une **NOUVELLE lancette dans son sachet fermé**.

- Jetez les gants, le tampon imbibé d'alcool, le dessicatif et l'emballage dans une poubelle normale – pas dans une boîte à aiguilles.
 
- Inscrivez les résultats du test sur votre registre d'agents de santé communautaires. Jetez la cassettes dans une poubelle normale.
 

REMARQUE : Chaque test ne peut être utilisé **QU'UNE SEULE FOIS**. N'essayez pas d'employer le test plus d'une fois.



Annexe 6 : Les soins infirmiers dans la prise en charge d'une forme grave de paludisme (Source : La prise en charge du paludisme grave, OMS, Guide pratique 3^{ème} édition)

La qualité des soins infirmiers dispensés aux patients atteints de paludisme grave est d'une importance cruciale.

- Les soins infirmiers doivent être méticuleux et peuvent sauver la vie, notamment pour les patients inconscients. Veiller à ce que les voies aériennes restent dégagées. Soigner le patient en position latérale ou semi couchée pour éviter qu'il n'aspire des liquides. S'il est inconscient, poser une sonde nasogastrique et aspirer le contenu de l'estomac pour éviter au maximum le risque de pneumopathie d'aspiration, une complication potentiellement mortelle qu'il faut traiter immédiatement.
- Tourner le patient toutes les 2 heures. Ne pas le laisser coucher dans un lit humide. Faire particulièrement attention aux points de compression.
- Penser à une hypertension intracrânienne en cas de respiration irrégulière, d'hypertonie, d'aggravation du coma, de pupilles inégales ou dilatées, d'augmentation de la tension artérielle, de chute du rythme cardiaque ou d'œdème papillaire. Dans de tels cas, soigner le patient en décubitus dorsal, en surélevant la tête du lit.
- Enregistrer soigneusement les quantités de liquide absorbées et éliminées (diurèse). Si ce n'est pas possible, peser le patient tous les jours pour calculer approximativement l'équilibre hydrique. Il faut administrer à tous les patients qui sont incapables d'absorber des liquides par voie orale des solutions de maintien contenant du dextrose sauf contre-indication (surcharge hydrique), jusqu'à ce qu'ils puissent à nouveau boire et retenir des liquides. Vérifier fréquemment la vitesse de la perfusion : un débit trop rapide ou trop lent peut être dangereux.
- Surveiller la température, le pouls, la respiration, la tension artérielle et l'état de conscience (à l'aide de l'échelle pédiatrique des stades comateux ou, pour les adultes, de l'échelle de Glasgow ; voir annexe 5). Ces observations doivent être faites au moins toutes les 4 heures jusqu'à ce que le patient soit hors de danger.

- Signaler immédiatement toute dégradation de l'état de conscience, la survenue de convulsions ou des modifications du comportement du patient. Tous ces changements traduisent une évolution nécessitant un traitement supplémentaire.
- Si la température rectale s'élève au-dessus de 39 °C, déshabiller le patient, lui administrer du paracétamol par voie orale ou rectale ; améliorer son confort en l'épongeant avec des compresses tièdes et en l'éventant.
- Surveiller l'apparition d'urines rougeâtres ou foncées (hémoglobinurie). Pour tous ces patients, déterminer le groupe sanguin, faire des épreuves de compatibilité avec du sang prêt à être transfusé si nécessaire et augmenter la fréquence de l'évaluation de l'hématocrite, une anémie sévère pouvant se manifester rapidement. Dans une telle situation, l'hématocrite donne une meilleure information que le taux d'hémoglobine, celui-ci dosant non seulement l'hémoglobine dans les hématies, mais aussi l'hémoglobine plasmatique.

Annexe 7 : Spécialités d'antipaludiques disponibles hors France métropolitaine
(liste non exhaustive)

Spécialité	Molécule	Producteur
A + M2®	Artesunate + Méfloquine	Cambodge
Alexin®	Dihydroartémisinine	GVS LBS Guyana, Inde
Alexin®	Dihydroartémisinine + Sulfadoxine + Pyriméthamine	GVS LBS Guyana, Inde
Amalar®	Sulfadoxine + Pyriméthamine	Brow et Burk, Inde
Antimal®	Sulfadoxine + Pyriméthamine	Neimeth Pharm, Nigeria
Arenax®	Artésunate	Swiss Phama, Nigéria
Arinate®	Artesunate	Dafra Phama, Belgique
Arsiquinoforme®	Formiate de quinine	Sanofi Aventis
Arsucam®	Artesunate + Amodiaquine	Sanofi Aventis
Arsumax®	Artesunate	Sanofi Aventis
Arte-Biosorp®	Artemisinine	Hovid, Malaisie
Artecef®	Arteether	Arecef, Pays-Bas, BV Germany
Artekin®	Dihydroartémisinine + Piperaquine	Hualijian, Chine
Artemax®	Dihydroartémisinine	G.A.P., Grèce
Artemedine®	Artemether	Kunming Pharmaceutical, Chine
Artemos®	B-artemether	ETDZS, Chine
Artenam®	Artemether	Ebewe Pharma, Australie
Artenam®	Artemether	Arenco, Belgique
Artenex®	Artesunate	Kinapahrma, Ghana
Artequin®	Artesunate + Méfloquine	Mepha, Suisse
Artésiane®	Artemether	Dafra Phama, Belgique
Artesunate®	Artesunate	Guilin Pharmaceutical, Chine
Artesunat®	Artésunate	Mekophar, Chine
Arthesis®	Artesunate	NYD, Suisse
ASAQ Winthrop®	Artésunate + Amodiaquine	Sanofi aventis/DNDI
Askasunate®	Artésunate	Naxpar, Inde
AsunateDenk®	Artésunate	Denk Pharma, Allemagne

Jade Papin – Neuropaludisme des enfants de moins de 5 ans

Camoquin®	Amodiaquine	Park Davis, Sénégal
Capsulae Artemetheri	Artemether	Kunming Pharmaceutical, Chine
Chloroquine®	Chloroquine	Creat, France
Coarsucam®	Artesunate + Amodiaquine	Sanofi Aventis
Coartem®	Artemether + Lumefantrine	Novartis, Suisse
Combimal®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Ajanta Pharma, Maurice
Coartesiane®	Artemether + Lumefantrine	Dafra Pharma, Belgique
Cotecxin®	Dihydroartemisinine	Beijing Cotec Pharamceutical, Chine
Duo cotecxin®	Dihydroartemisinine + Piperaquine	Beijin Cotec Pharmaceutical, Chine
E mal®	Alpha beta arteether	Themis, Inde
Evamal®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Evans Medicals, Nigeria
Falcimon kit®	Artesunate + Amodiaquine	Cipla ltd, Inde
Fansidar®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Roche
Flavoquine®	Amodiaquine	Hoescht Marion Roussel groupe Sanofi Aventis
Fralomin®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Medrel Pharma, Inde

G-Sunate® fort	Artesunate	GVS LBS, Guyane
G-vither®	Artemether	GVS LBS, Guyane
Gvither forte kit®	Artemether	Gvs labs, Inde
Halfan®	Halofantrine	Glaxo Smith Kline
Injectio Artemetheri	Artemether	Kunming Pharmaceutical, Chine
Lapdap®	Chlorproguanil + Dapsone	Glaxo Smith Kline
Lariam®	Méfloquine	Roche
Larimal®	Artesunate + Amodiaquine	IPCA, Inde
Larither®	Artemether	IPCA, Inde
Lever®	Artesunate	Adams Pharma, Chine
Malanil®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Aurochem Pharma, Inde
Malareich®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Medreich Limited, Inde
Malarine®	Artesunate + Méfloquine	Mepha, Cambodge
Malarix®	Chlorhydrate de quinine + Chlorhydrate de quinidine + Chlohydrate de cinchonine + Chlorhydrate de cinchonidine	Expha,r Belgique
Malarone®	Atovaquone + Proguanil	Glaxo Smith Kline

Jade Papin – Neuropaludisme des enfants de moins de 5 ans

Malartin® 200	Artesunate	Tri Health Hong Kong, Chine
Malastop®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Sterop, Belgique
Malaxin®	Dihydroartemisinin	Cho Dang Pharmaceutical, Corée du Sud
Maloxine®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Expfar, Belgique
Maxifen®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Schreechem Pharma, Inde
Melofan®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Clarion Medicals, Nigeria
Mephaquin®	Méfloquine	Mépha, Suisse
Nivaquine®	Chloroquine	Sanofi Aventis
Odytazomoka®	Chloroquine	CIPLA, inde
Paludrine®	Proguanil	Astra Zeneca
Paluject®	Bichlorhydrate de quinine + Bichlorhydrate de quinidine + Bichlorhydrate de Cinchonine + Bichlorhydrate de chinchonidine + Resorcine	Aventis France
Palustop®	Chloroquine	PSI, Madagascar
Paluther®	Artemether	Sanofi Aventis
Plasmotrim®	Artesunate	Mepha, Suisse
Quinimax®	Gluconate de quinine + gluconate de quinidine + chlorhydrate de Cinchonine + Chlorhydrate de cinchonidine	Sanofi Aventis
Quinine chlorhydrate Lafran®	Chlorhydrate de quinine	Lafran, France
Quinine sulfate Lafran®	Sulfate de quinine	Lafran, France
Quinnox®	Chloroquine	Clarion Medicals, Nigeria
Résorchine®	Chloroquine	Bayer, Allemagne
Riamet®	Artemether + Lumefantrine	Novartis, Suisse
Savarine®	Proguanil + Chloroquine	Astra Zeneca
Siroquine®	Chloroquine	Lapharco, Congo
Sulfaxine®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Lapharco, Congo
Surquina®	Chlorhydrate de quinine	Innotech International
Vitadar®	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Brown & Burk, Inde

Annexe 8 : Tableaux des produits biocides répulsifs, contenant des concentrations en substances actives jugées efficaces

Substance active	Concentration	Nom commercial	Présentation
DEET ¹	20%	Ultrathon® lotion	Spray
	25%	Insect écran® famille	Spray
	30%	Moustidose® lotion répulsive zones infestées	Lotion
	30%	Moustifluid® zones à hauts risques	Spray
	30%	Prébutix® lotion répulsive zone tropicale	Lotion
	34%	Ultrathon® crème	Crème
	50%	Insect écran® zones infestées adultes	Spray Crème
IR3535	20%	Biovectrol® familleif	Lotion
	20%	Moustifluid® zones tempérées	Spray
	20%	Mpistifluid® jeunes enfants	Lotion
	20%	Moustokologne® haute tolérance	Lotion
	20%	Picsol® antimoustiques	Spray
	20%	Les botaniques insectes®	Spray
	20%	Vendome® adultes	Spray
	20%	Apaisyl® répulsif moustique	
	25%	Cinq sur Cinq® tropic enfants	Lotion
	25%	Prébutix® lotion répulsive zone Europe	Spray / roll-on
	25%	Moustifluid® zones tropicales et à risque	Spray
	30%	Bouclier insect®	Spray
	35%	Cinq sur Cinq® Tropic	Lotion

KBR3023	20%	Centaura®	Spray
	20%	Insect Ecran® peau enfant	Spray
	20%	Moskito guard®	Spray
	20%	Répuls Total®	Emulsion
	20%	Apaisyl® répulsif moustique haute protection	
	25%	Insect Ecran® spécial tropiques	Spray
	25%	Multidose® lait répulsif famille	Lait
	25%	Moustikologne® protection extrême	Lotion
PMDRBO	19 à 20%	Mousticare® peau pray famille, lingettes répulsives	Spray, lingettes
	19 à 20%	Puresentiel spray antipique®	Spray
	25%	Mousticare zones infectées	Spray
	25%	Biovectrol naturel®	Spray
	25%	Mosi-guard	Spray et stick

Annexe 9: Paludisme d'importation en France, répartition des contaminations présumées par sous-continent et par ethnicité

Zone de contamination (%)	Africains	Caucasiens	Autres
Afrique	99,9	91,8	51,7
– Ouest	55,3	63,4	74,3
– Centre	29,6	24,8	13,2
– Est & îles océan Indien	14,6	10,3	11,0
– Australe	0,6	1,2	0,7
Asie	0,04	3,8	33,8
Amérique latine & Caraïbes	0,01	4,2	14,1
Autres (périples, etc.)	0,05	0,2	0,4

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : PAPIN
Prénom : Jade

Titre de la thèse :

DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE ET PREVENTION DU NEUROPALUDISME A
PLASMODIUM FALCIPARUM CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS

Mots-clés :

Paludisme ; neuropaludisme ; enfant ; Plasmodium falciparum

Résumé :

Le paludisme est la 1^{ère} endémie parasitaire mondiale. Ce sont les enfants de moins de 5 ans, principalement en Afrique subsaharienne, qui en paient le plus lourd tribut, principalement lors de l'évolution du paludisme en forme grave, le neuropaludisme. Cette affection neurologique plonge l'enfant dans le coma ; la rapidité et l'efficacité du diagnostic et de la prise en charge sont donc primordiales pour la survie de l'enfant.

Le bon diagnostic est important pour débiter les soins de réanimation et corriger les différentes dérégulations physiologiques de l'enfant. Proposer le meilleur traitement antipaludique adapté à la zone géographique et aux résistances, à la forme du paludisme et à l'enfant et promouvoir la prévention, pour les pays endémiques, mais aussi en France sont des défis importants à relever pour atteindre les objectifs mondiaux d'éradication du paludisme.

Membres du jury :

Président : Monsieur El Moukhtar Aliouat, Professeur de parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Lille II

Directeur de thèse : Monsieur Michel Cot, Directeur de recherche à l'Institut de Recherche et de Développement et l'Université Paris Descartes, UMR 216

Assesseur(s) :

Madame Annie Standaert, Maître de conférence en Parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Lille II

Monsieur Firas Ajami, Docteur en Pharmacie à Lille