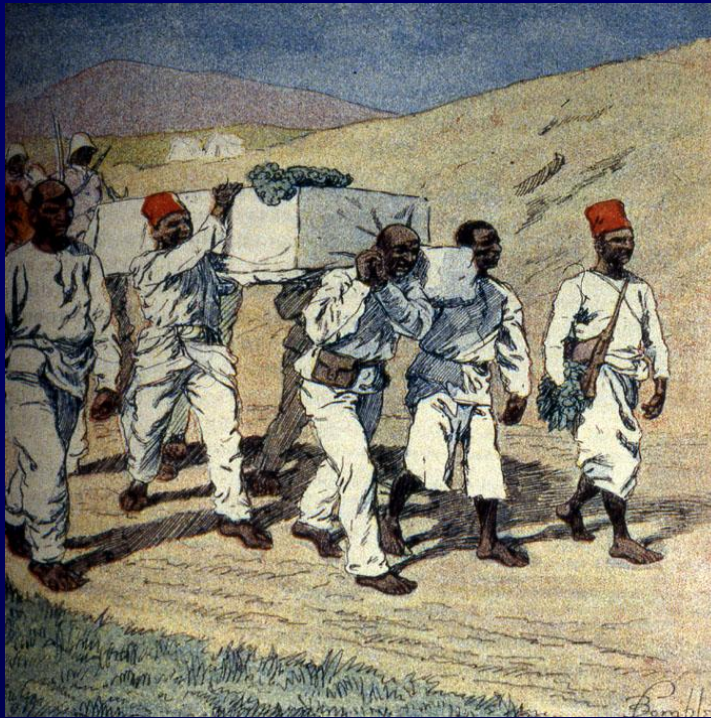


EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE DU PALUDISME



Médecin en Chef Eric GARNOTEL
HIA Laveran Marseille



Madagascar 1895

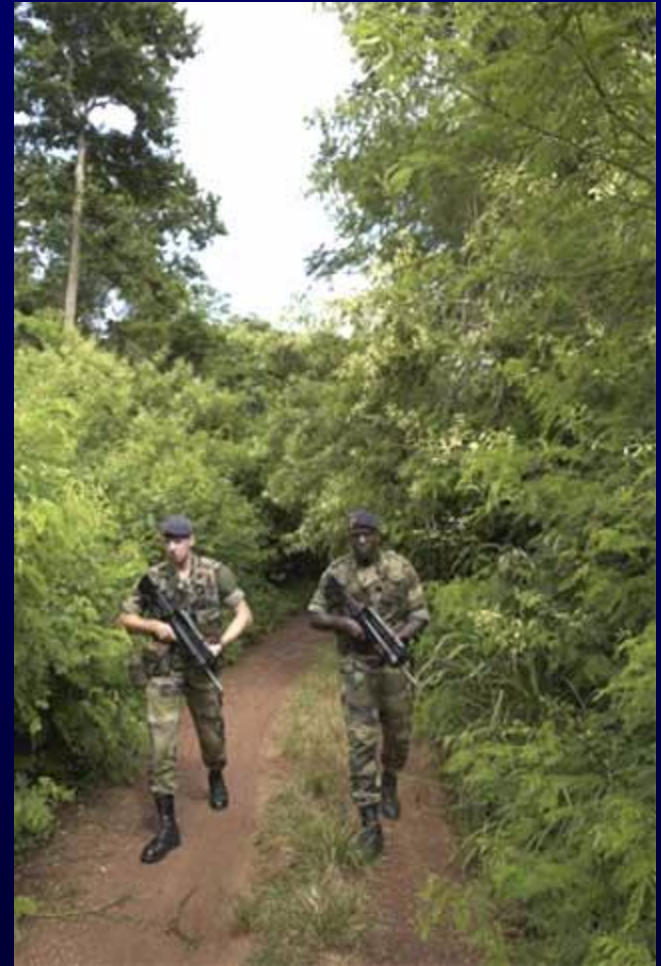
4000 morts



Armée d'Orient 1916

60 000 cas

20 000 rapatriés



Côte d'Ivoire

2002-2006

1934 cas

PALUDISME (Malaria)



Parasitose due à la présence et à la multiplication dans l'organisme d'un protozoaire du genre *Plasmodium* qui détermine une ÉRYTHROCYTOPATHIE avec HÉMOLYSE.

Le parasite est transmis d'homme à homme par un moustique du genre *Anopheles*.



Le Paludisme dans le monde

41% de la population mondiale vit en zone impaludée

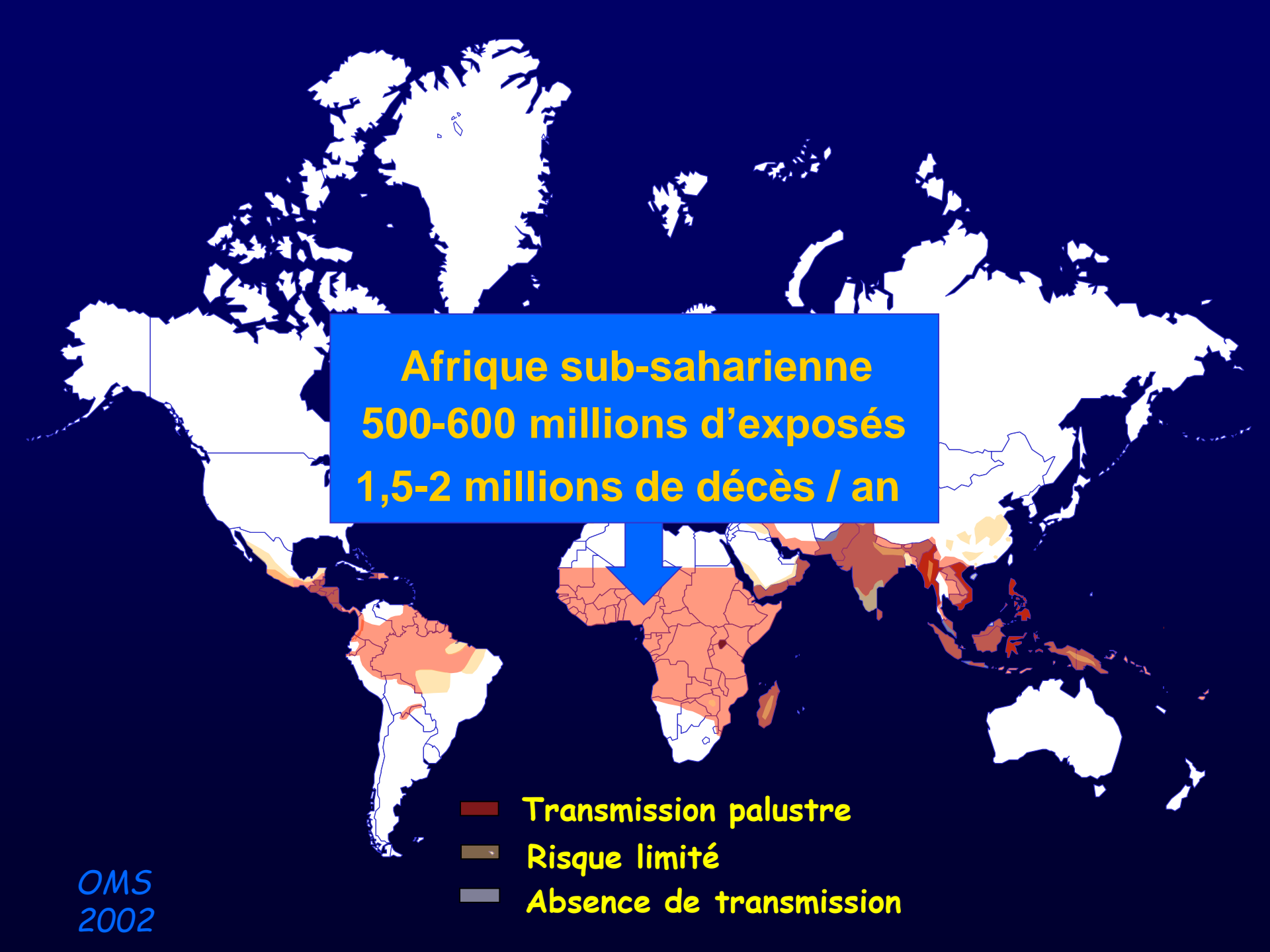
500 millions de cas par an

2 à 5 millions de morts par an

**3000 africains en meurent/j
Une personne toutes les 30 secondes**

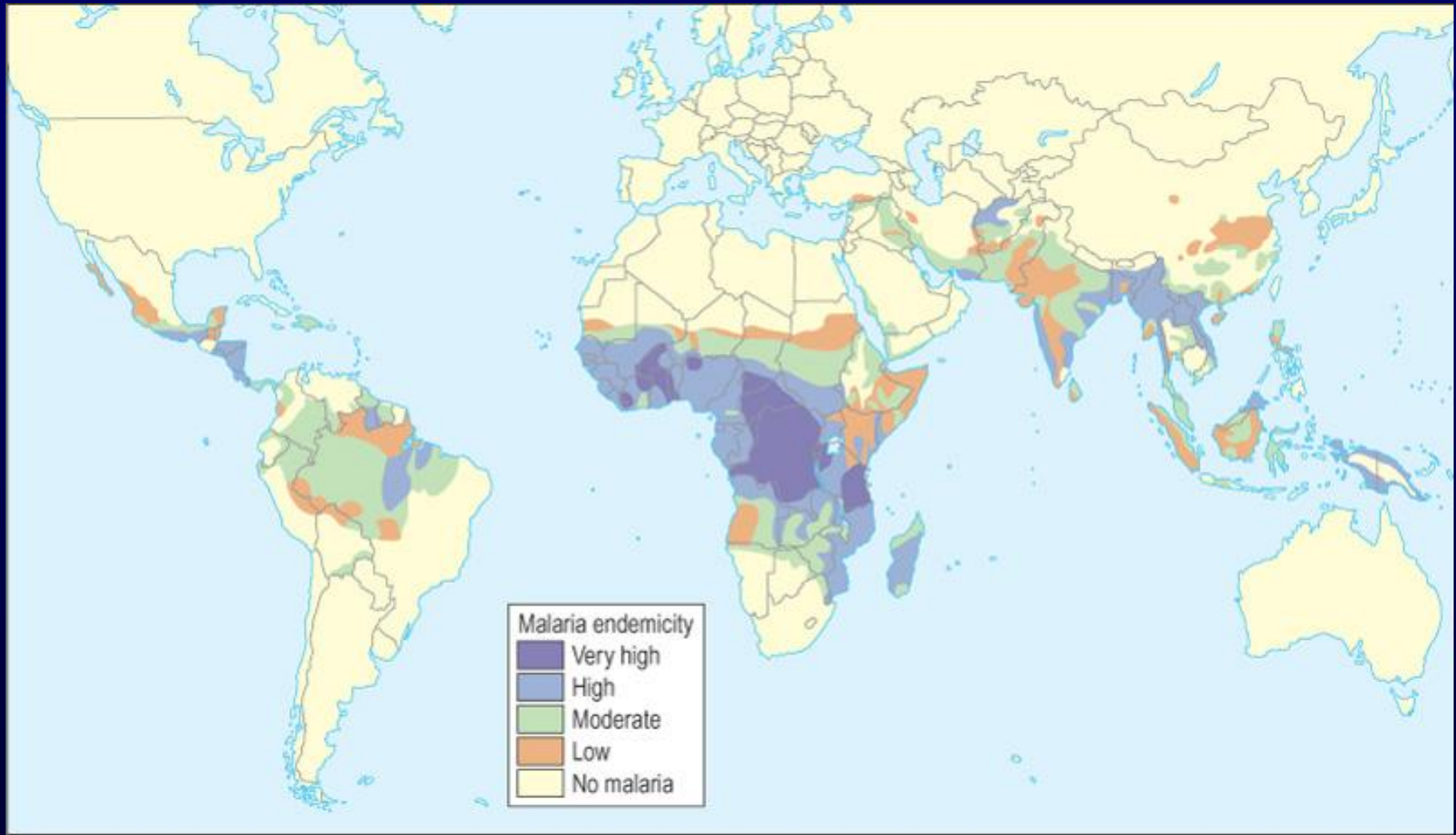
**Environ 6000 cas importés
par an en France
30 décès**





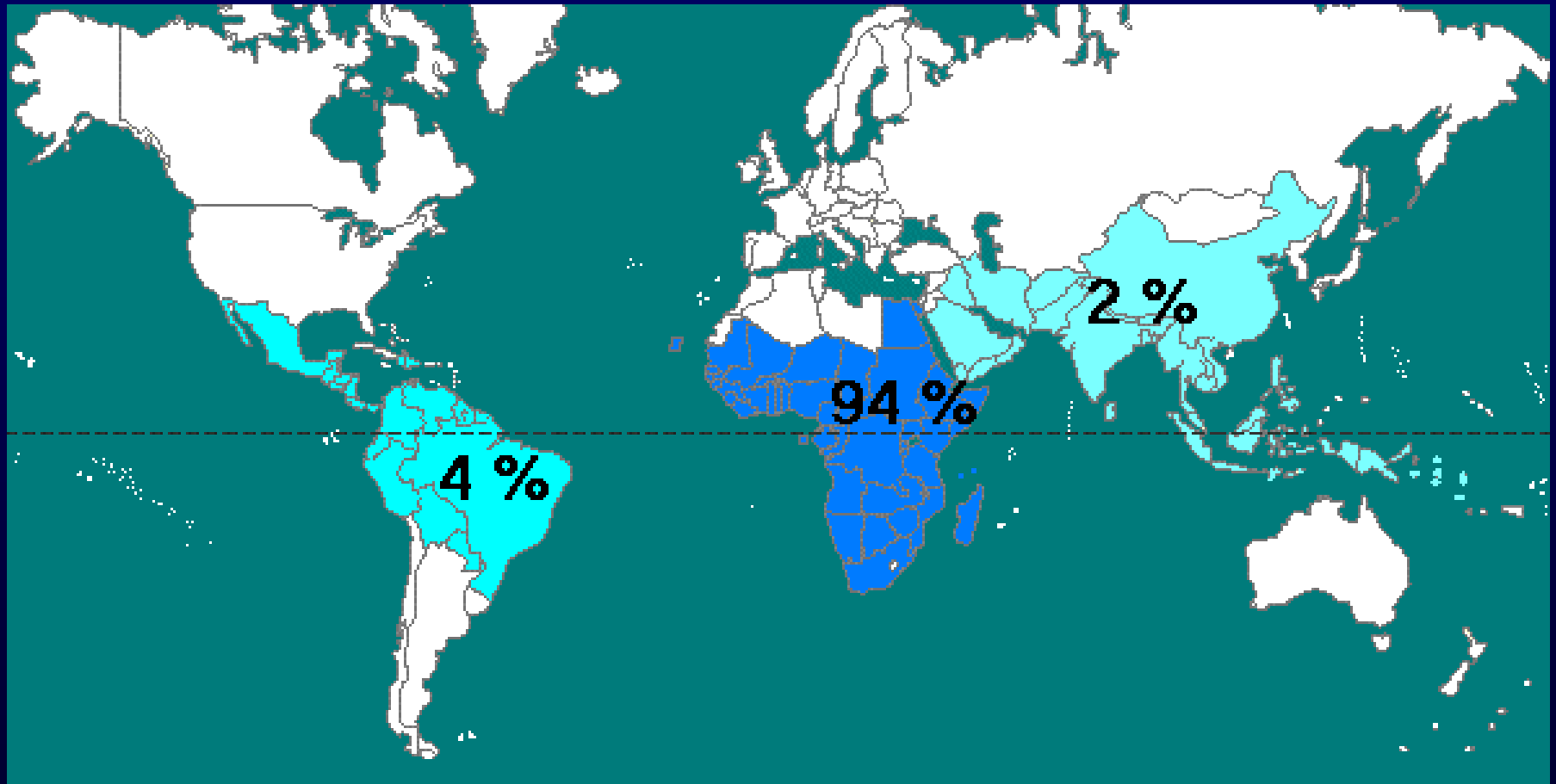
Afrique sub-saharienne
500-600 millions d'exposés
1,5-2 millions de décès / an

-  **Transmission palustre**
-  **Risque limité**
-  **Absence de transmission**



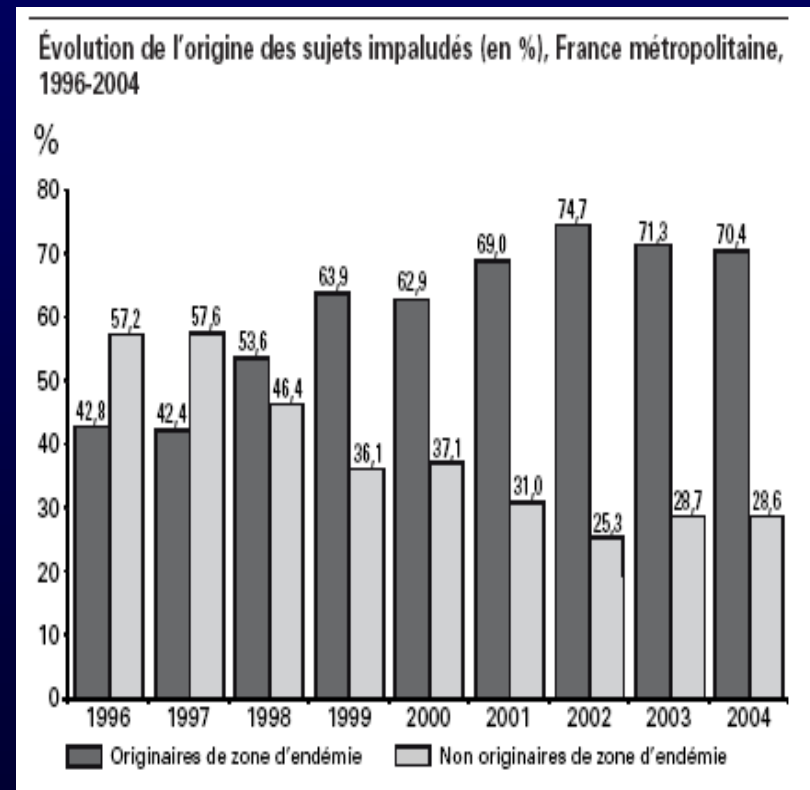
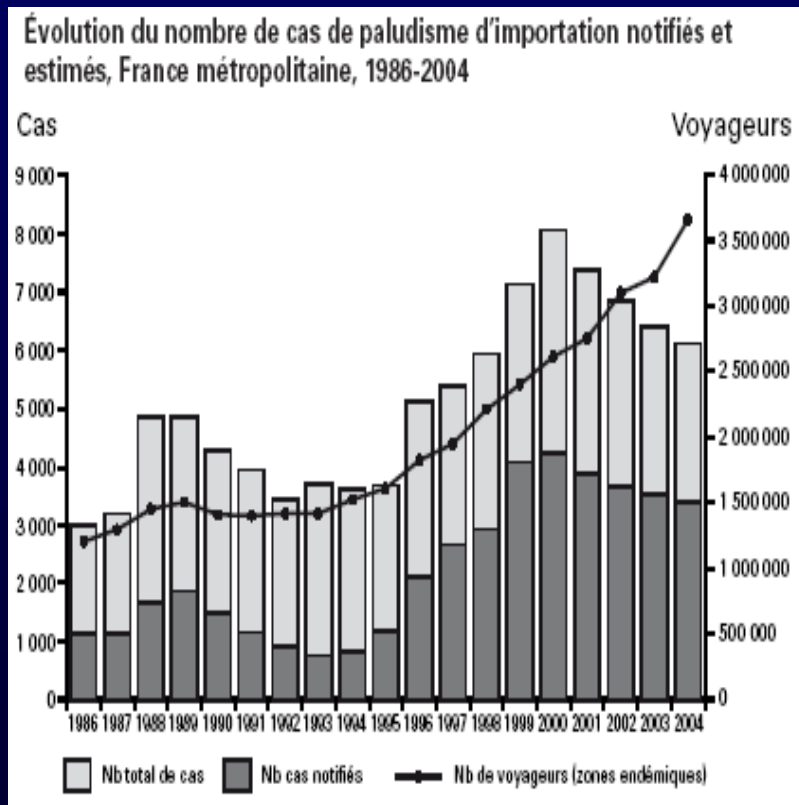
Le Paludisme d'Importation

Répartition des cas de paludisme d'importation à *P.falciparum* en France (CNRMI, 1996)



Caractéristiques du paludisme d'importation (CNRMI, 2006)

2007 : 4 400 cas importés dont 110 formes graves
Moyenne de 20 décès/an



Deux découvertes essentielles



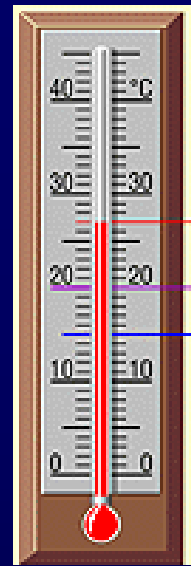
A.Laveran 1880



R.Ross 1897



Eau



Température

>18° - 20°C

+

HOMME PORTEUR DE GAMETOCYTES



Anophèle ♀



TRANSMISSION POSSIBLE DU PALUDISME

Epidémiologie

Plasmodium

Plasmodium
falciparum

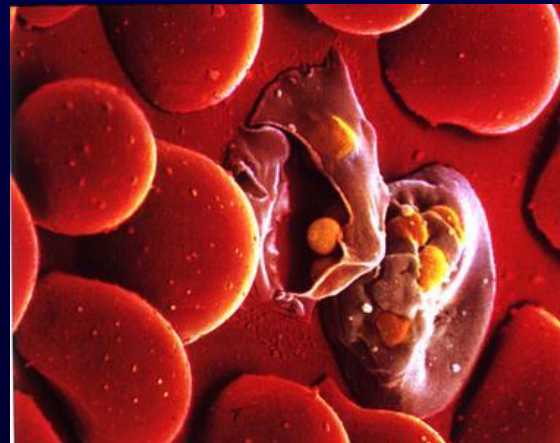
FREQUENT
TUE
RESISTE
aux antipaludiques

P.vivax

P.ovale

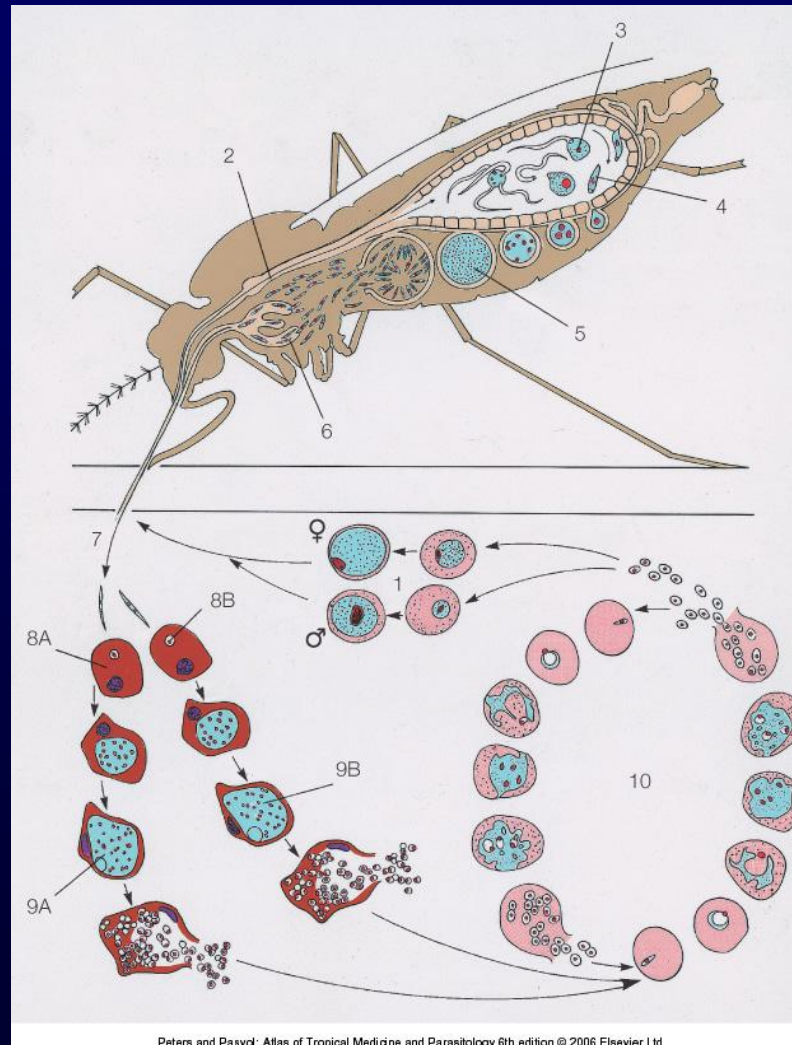
P.malariae

P.knowlesi?



CYCLE PARASITAIRE CHEZ L'HOMME

CYCLE ASEXUÉ SCHIZOGONIQUE



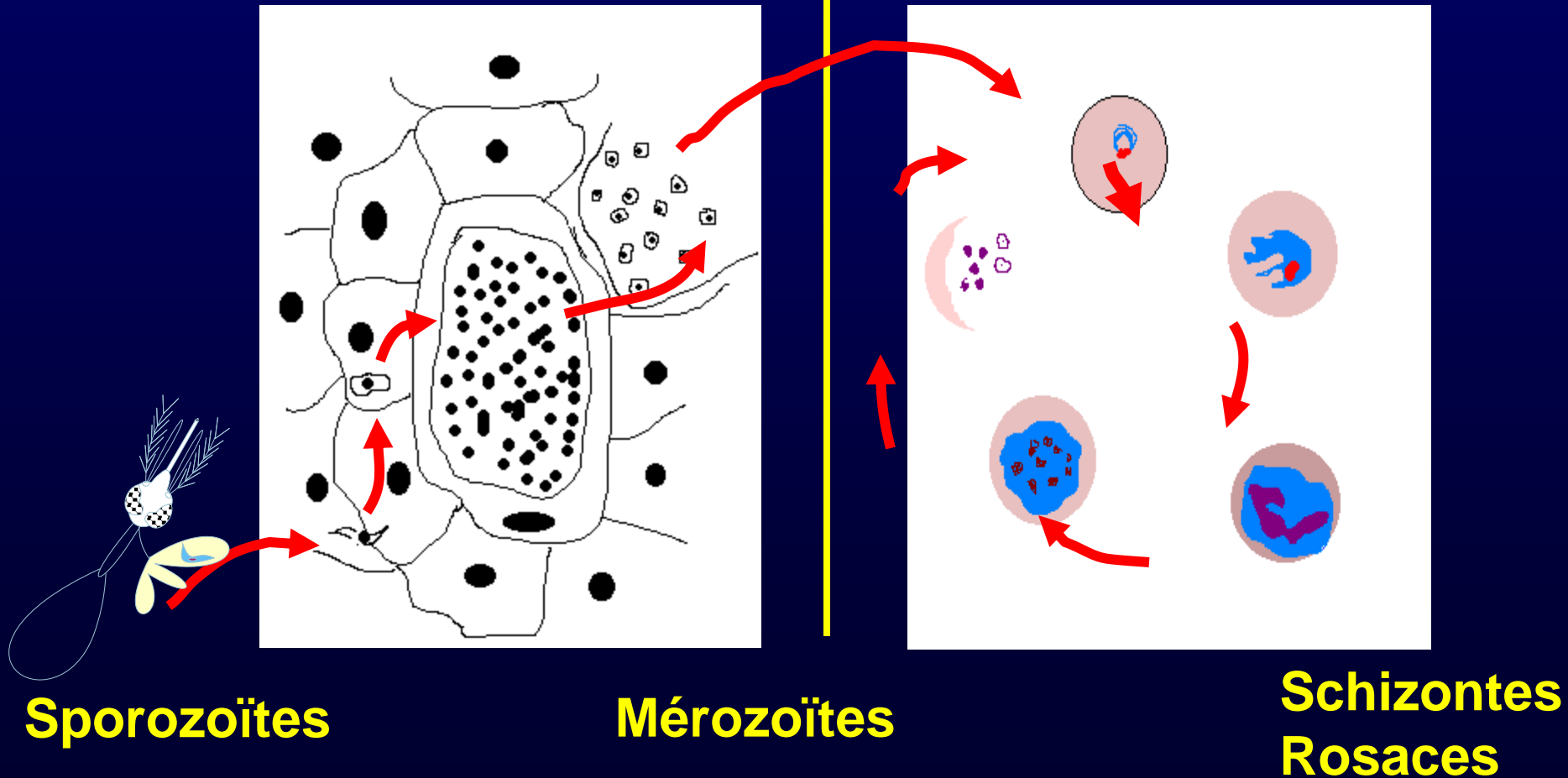
CYCLE PARASITAIRE CHEZ L'HOMME

CYCLE ASEXUÉ SCHIZOGONIQUE

Foie : 7 jours

sang

Trophozoïtes



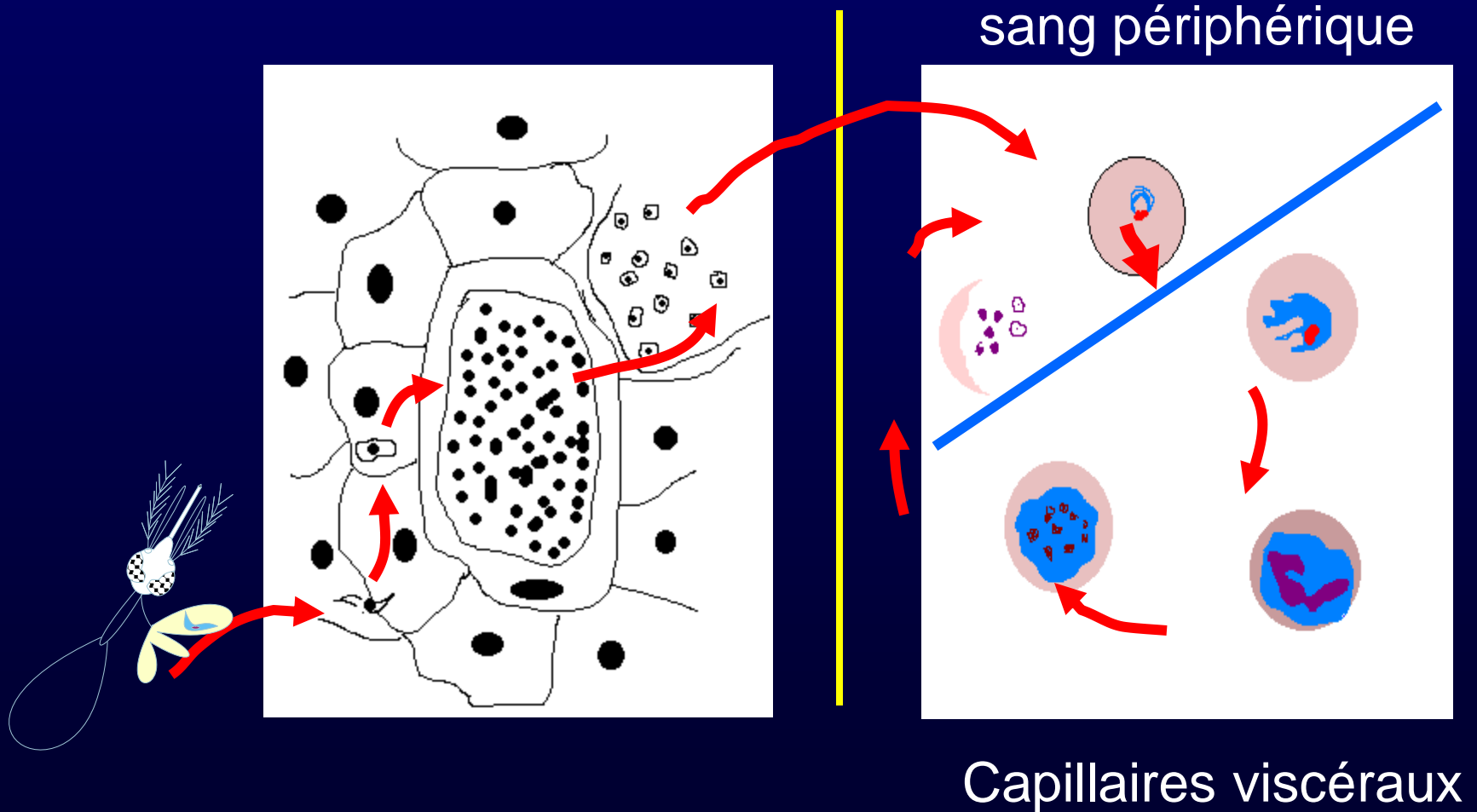
Sporozoïtes

Mérozoïtes

Schizontes
Rosaces

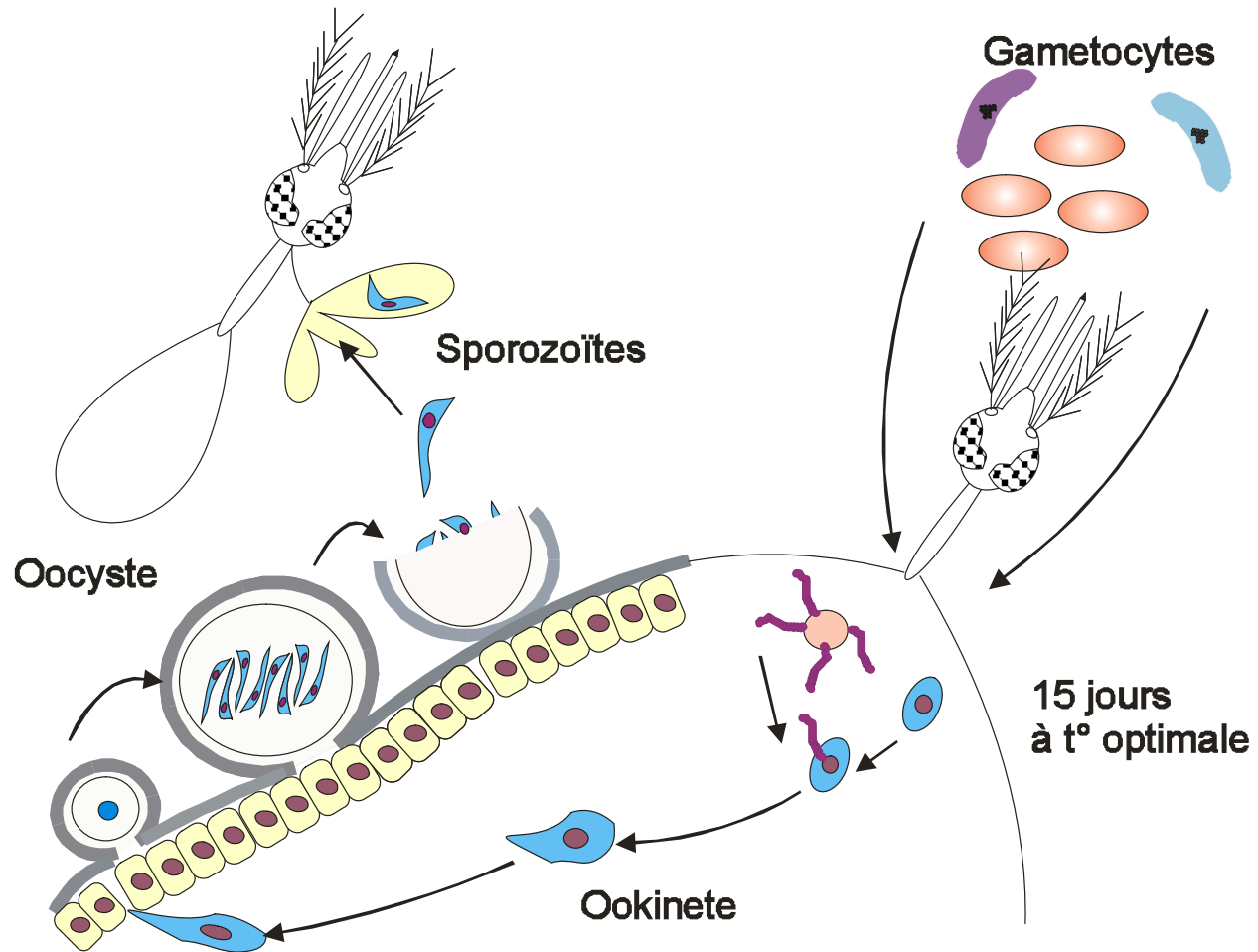
CYCLE PARASITAIRE CHEZ L'HOMME

Cas particulier de *P falciparum*



CYCLE PARASITAIRE CHEZ L'ANOPHELE ♀

CYCLE SEXUÉ SPOROGENIQUE

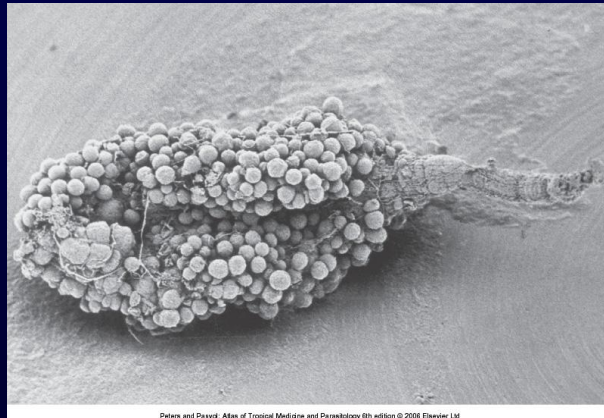




CYCLE PARASITAIRE CHEZ L'ANOPHELE

CYCLE SEXUÉ SPOROGENIQUE

Oocystes



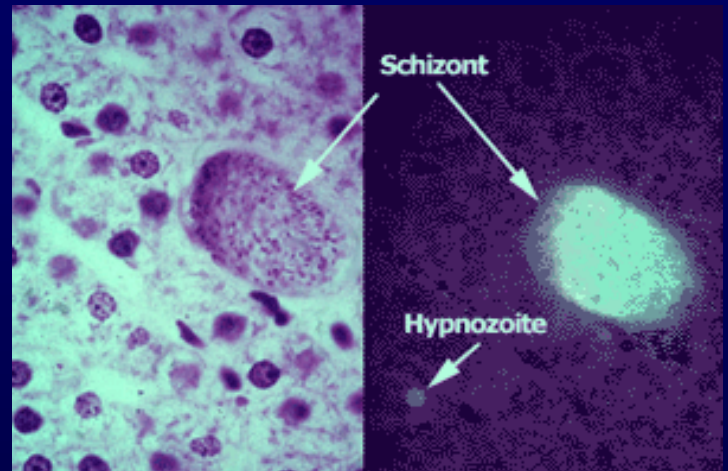
Peters and Pavek: Atlas of Tropical Medicine and Parasitology 9th edition © 2010 Elsevier Ltd



Sporozoites

CAS PARTICULIERS DE *P.vivax* ET *P.ovale*

Présence d'hypnozoïtes:
formes dormantes
intra-hépatiques



Inaccessibles aux médicaments utilisés en prophylaxie

Accès de reviviscence
pendant plusieurs mois ou années

RESISTANCE DE *P.falciparum*

Résistance des formes asexuées circulantes

→ en pratique : les trophozoïtes

Ne concerne pas les gamétocytes

Capacité d'une souche parasitaire à survivre ou à se multiplier

en dépit de l'administration ET de l'absorption d'une drogue

à dose égale ou supérieure à celle qui est recommandée,

dans les limites de tolérance du sujet

CHIMIORESISTANCE

Gène de résistance



Expression

Résistance in vitro



Résistance in vivo

Variable suivant le degré d'immunité

Détection par PCR

Évaluée par culture

*Teste plusieurs molécules
indépendamment du système immunitaire*

Tests thérapeutiques
standardisés

*A confronter au dosage
des médicaments*

Test uniformisé OMS (2001, modifié 2003)

RPCA (Réponse clinique et parasitologique adéquate)	
ETP (Echec thérapeutique précoce))	Aggravation ou paludisme sévère à J1, J2 ou J3 avec une parasitémie. Parasitémie à J3 avec $t^{\circ} > 37^{\circ}5$ Parasitémie à J2 > parasitémie à J0 Parasitémie à J3 > 25% de la parasitémie de J0
ETT (Echec thérapeutique tardif)	Aggravation ou paludisme sévère après J3 avec une parasitémie Parasitémie avec température au moins une fois entre J4 et J28
EPT (Echec parasitologique tardif)	Présence d'une parasitémie entre J7 et J28, T) axillaire $< 37^{\circ}C$ sans autres critères d'ETT)

TEST IN VIVO O.M.S. 1965

Amino 4 quinoléine : chloroquine = 25 mg / kg / 3 jours

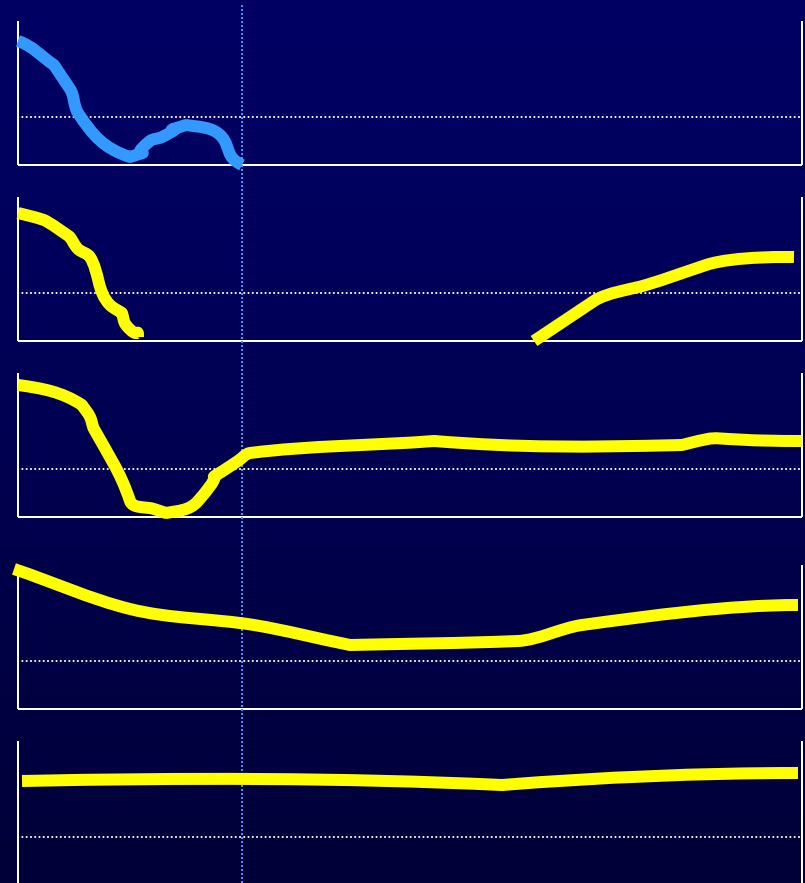
Souche sensible : R0

R1 tardif

R1 précoce

R2

R3



7 jours



Tests standards



Tests étendus à 28 jours

Catégorisation des pays en fonction du niveau de transmission et de résistance

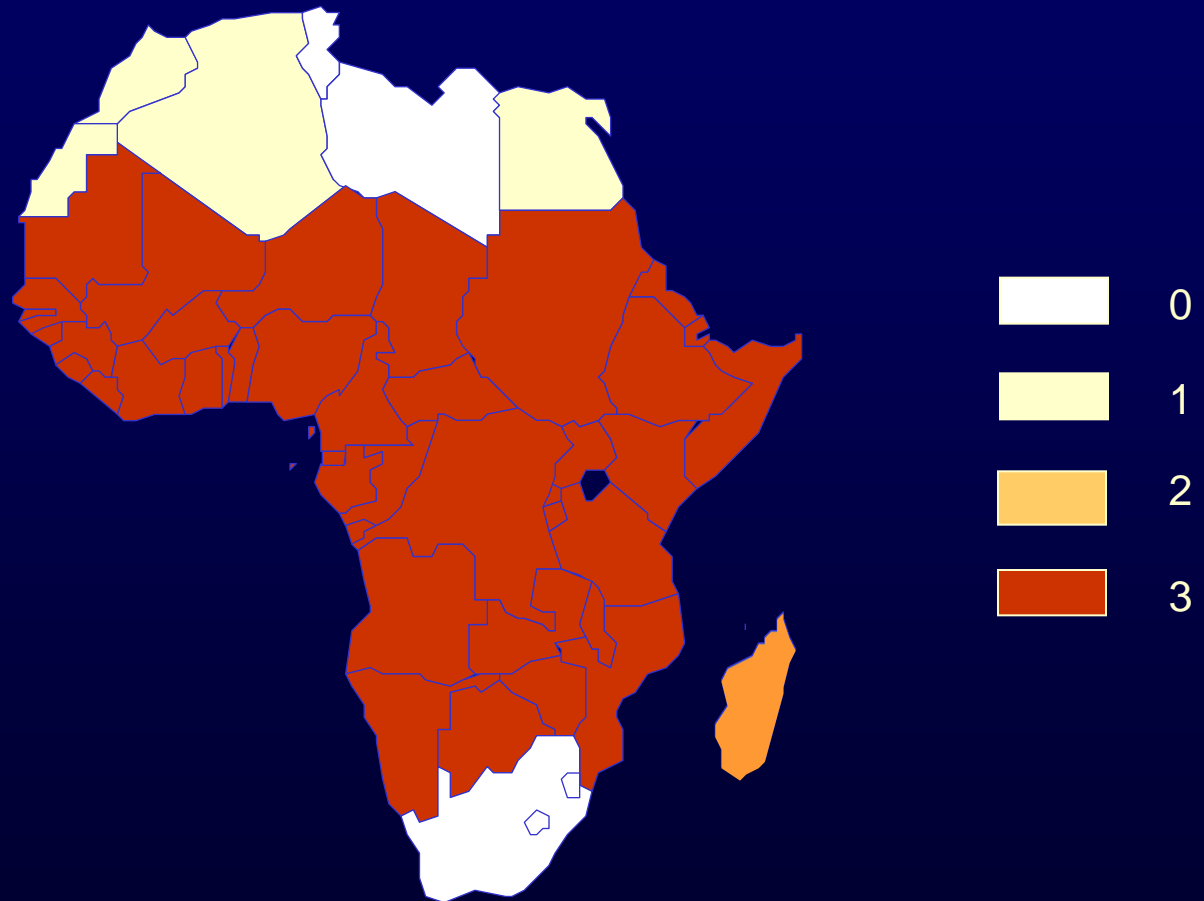
Pays du **groupe 0** : zones sans paludisme

Pays du **groupe 1** : zones sans chloroquino-résistance

Pays du **groupe 2** : zones de chloroquino-résistance

Pays du **groupe 3** : zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multi-résistance

Catégorisation des pays d'Afrique



Cas particuliers

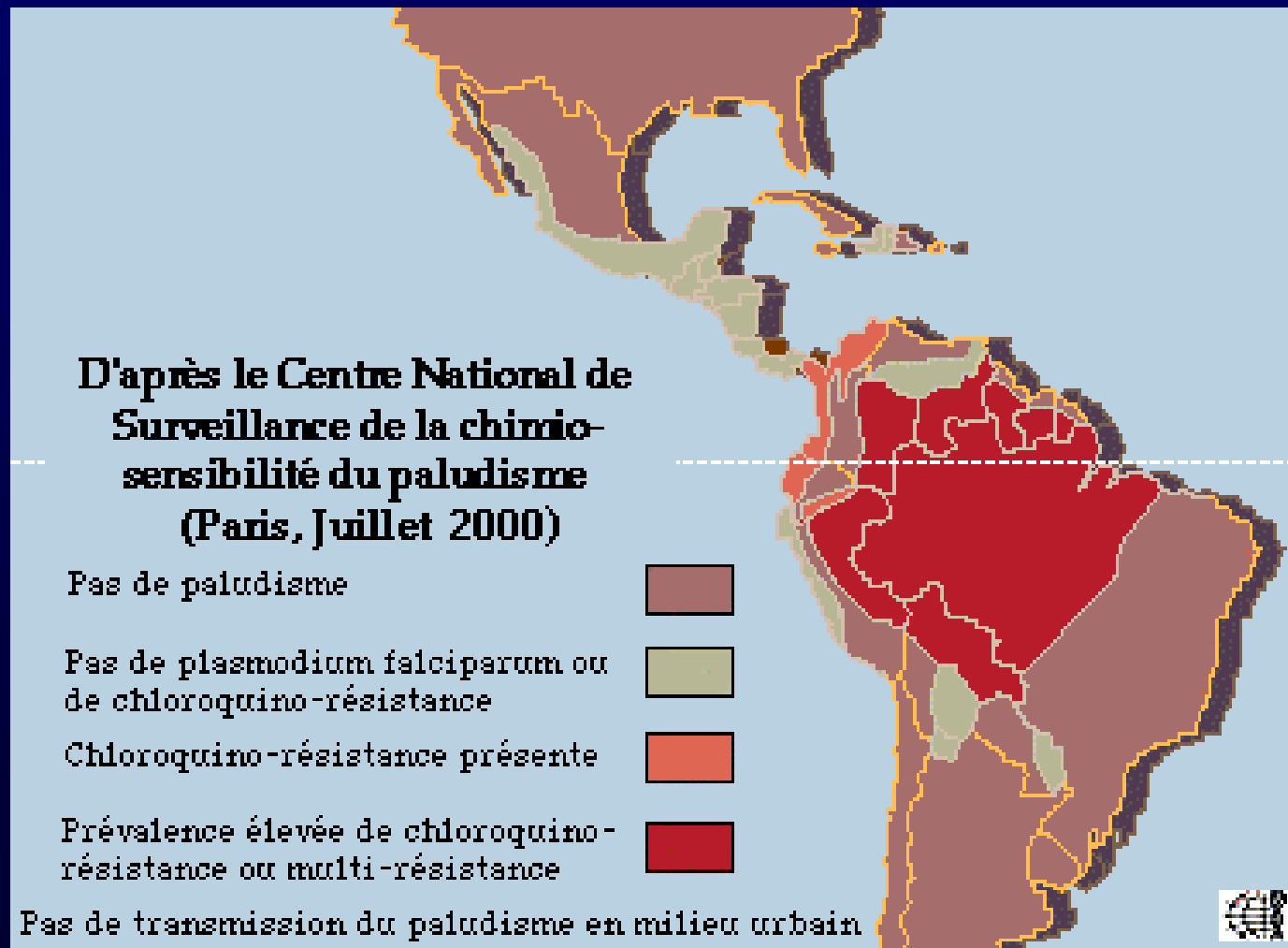
Afrique du Sud : uniquement le Nord

Algérie, Maroc : essentiellement *P. vivax*

Egypte : zones de El Fayoun (faible transmission)

Ile Maurice : très faible transmission

Catégorisation des pays d'Amérique



Cas particuliers

Cuba : pas de transmission

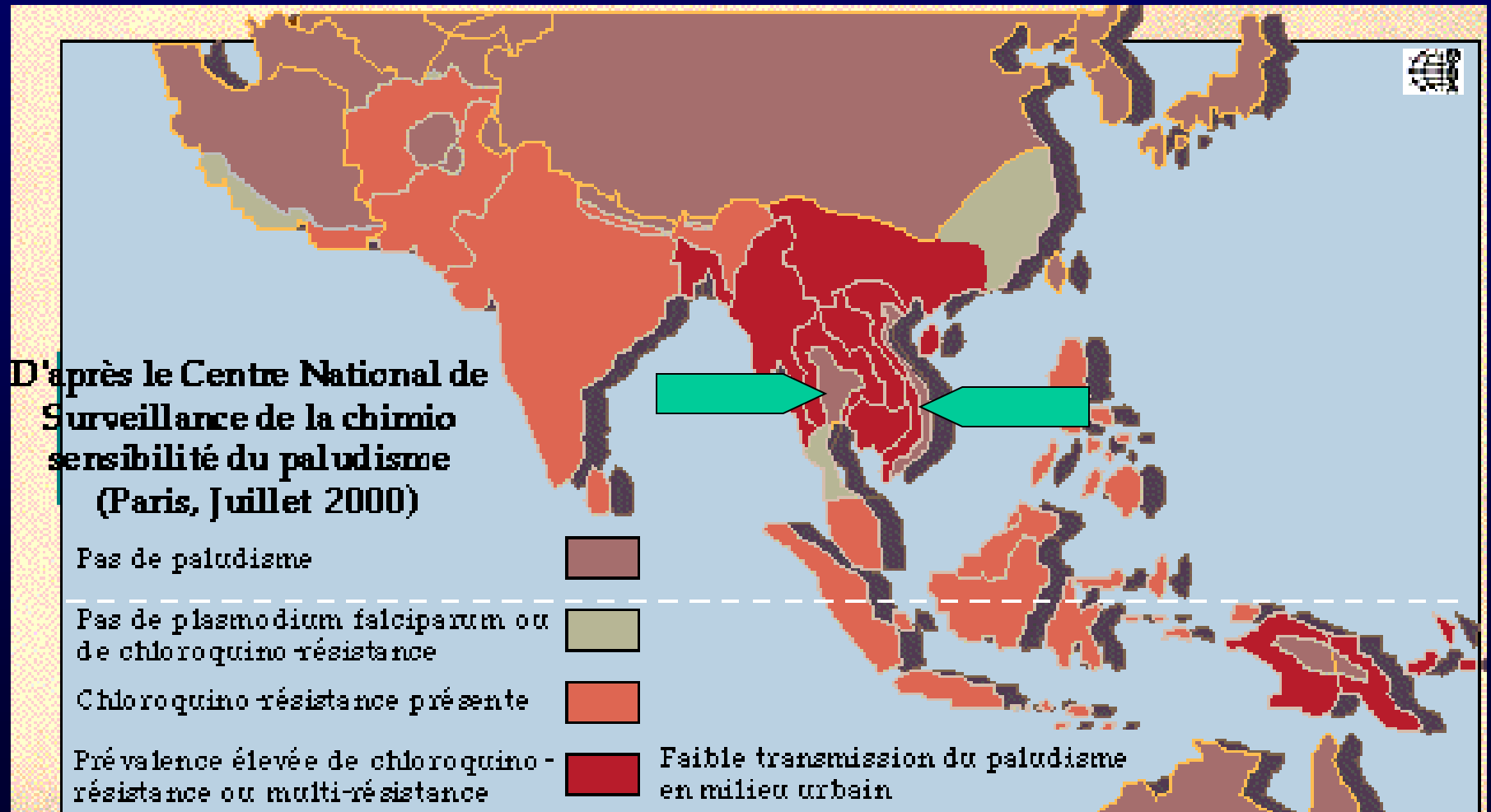
Jamaïque : groupe 1 pour Kingston

Mexique : groupe 1 (essentiellement *P. vivax*)

Guyane

Cordillère des Andes

Catégorisation des pays d'Asie



Cas particuliers

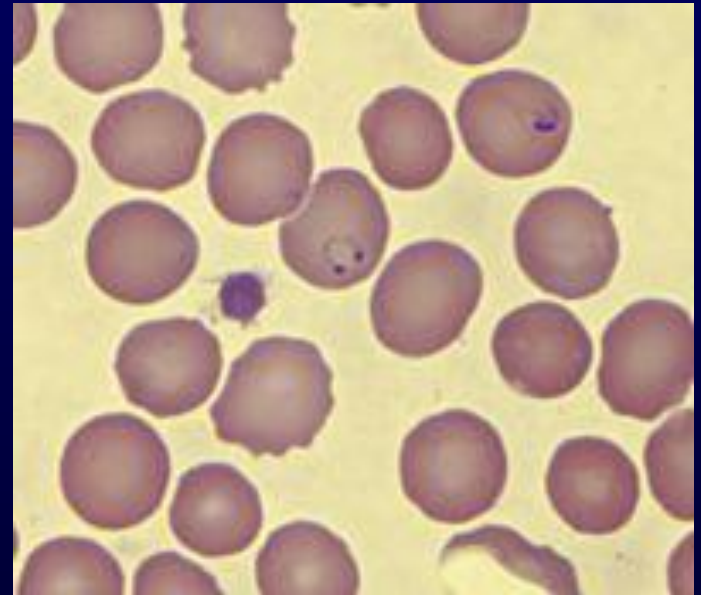
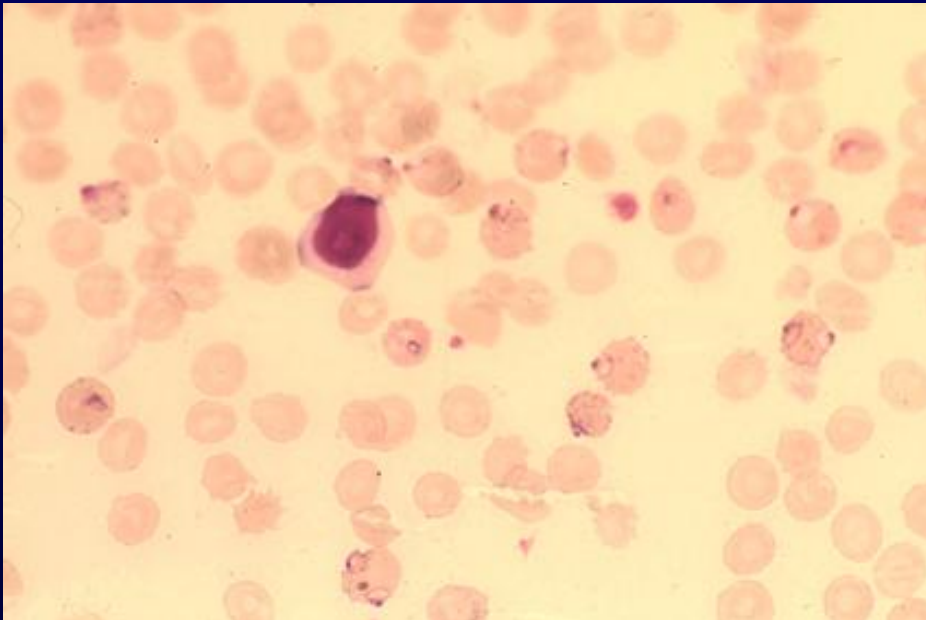
Bali : groupe 0

Chine : Hainan et Yunnan groupe 3

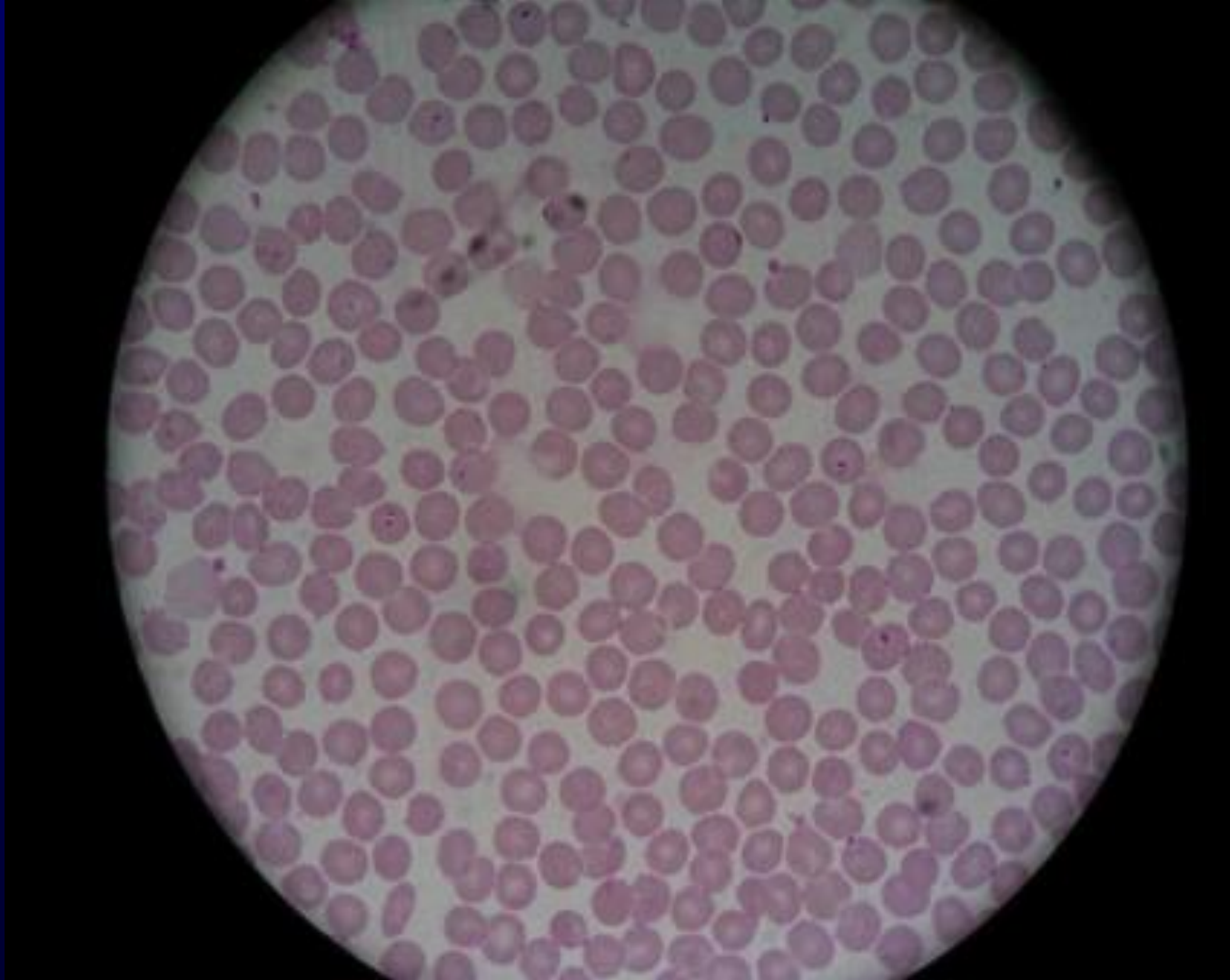
Nord Est groupe 1

Thaïlande et Vietnam

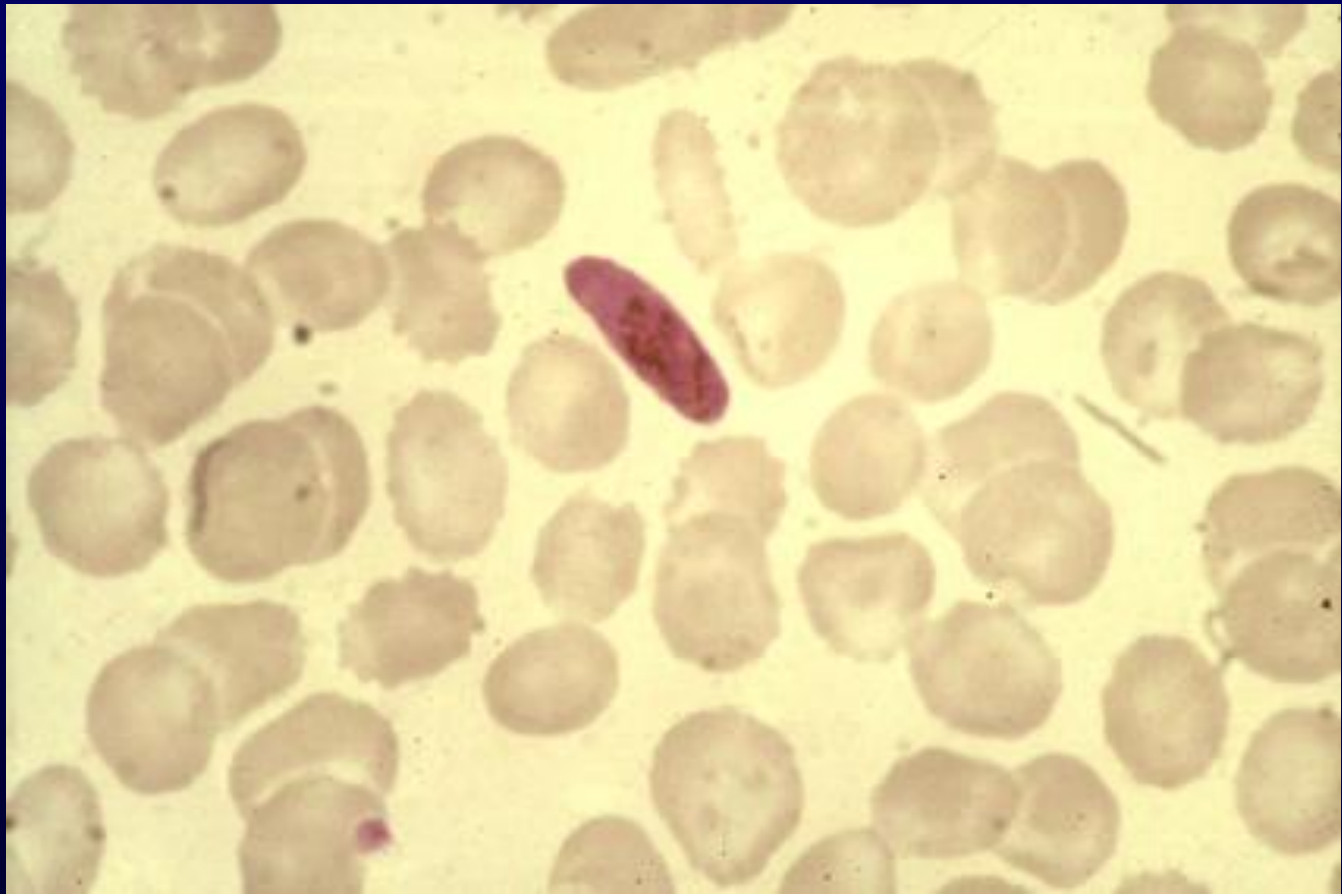
Trophozoïtes de *P.falciparum*

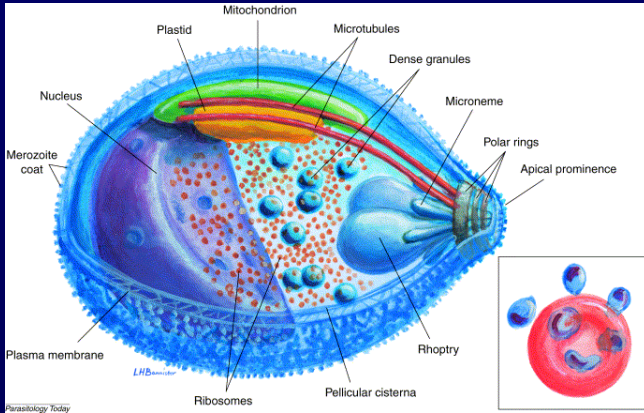


Trophozoïtes de *P.falciparum*

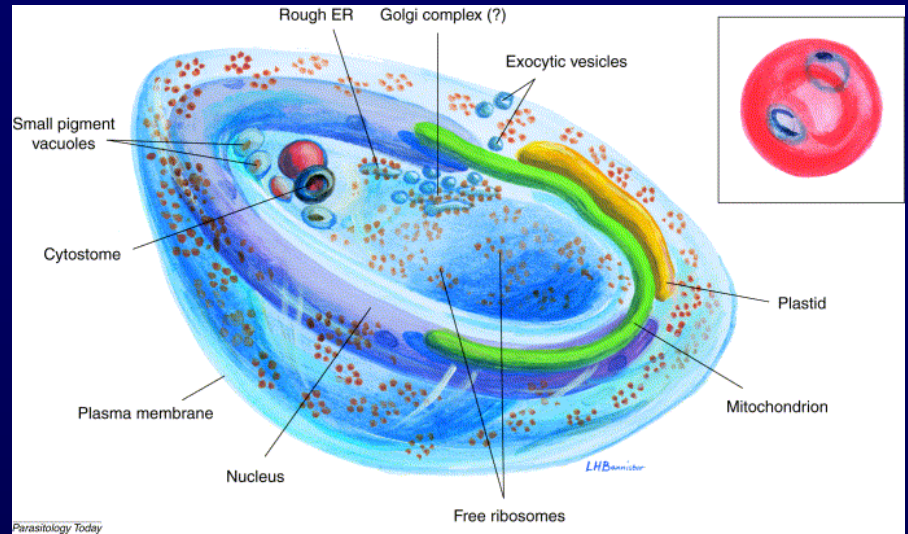


Gamétocyte de *P.falciparum*

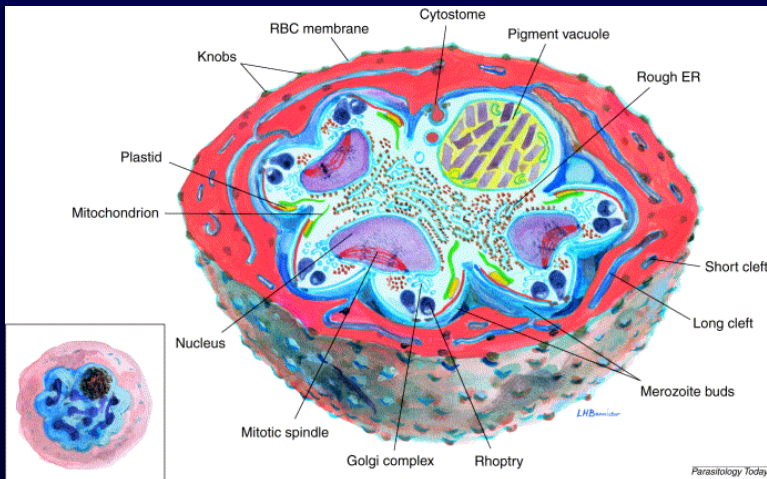




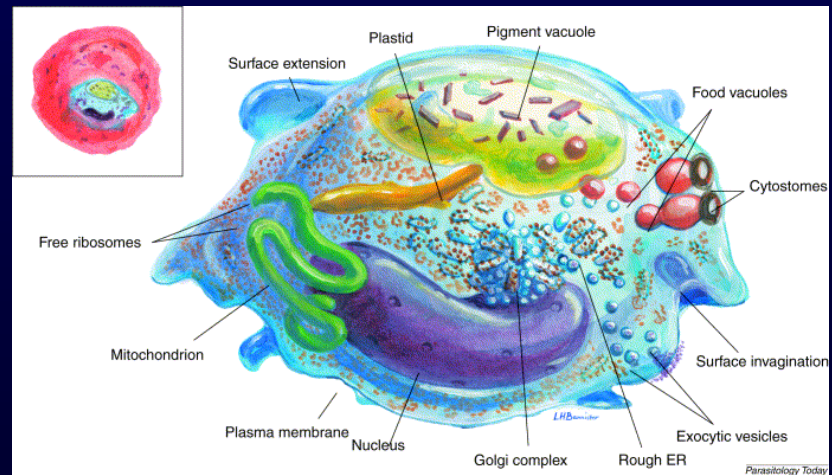
Merozoite



Trophozoite



Schizonte (rosace)



Gamétocyte

Réservoir de parasites



PALUDISME INFECTION
(Porteurs asymptomatiques)



PALUDISME MALADIE



= HOMME porteur de GAMETOCYTES

↑ ENFANTS DE 1 à 10 ans

(densités parasitaires élevées)

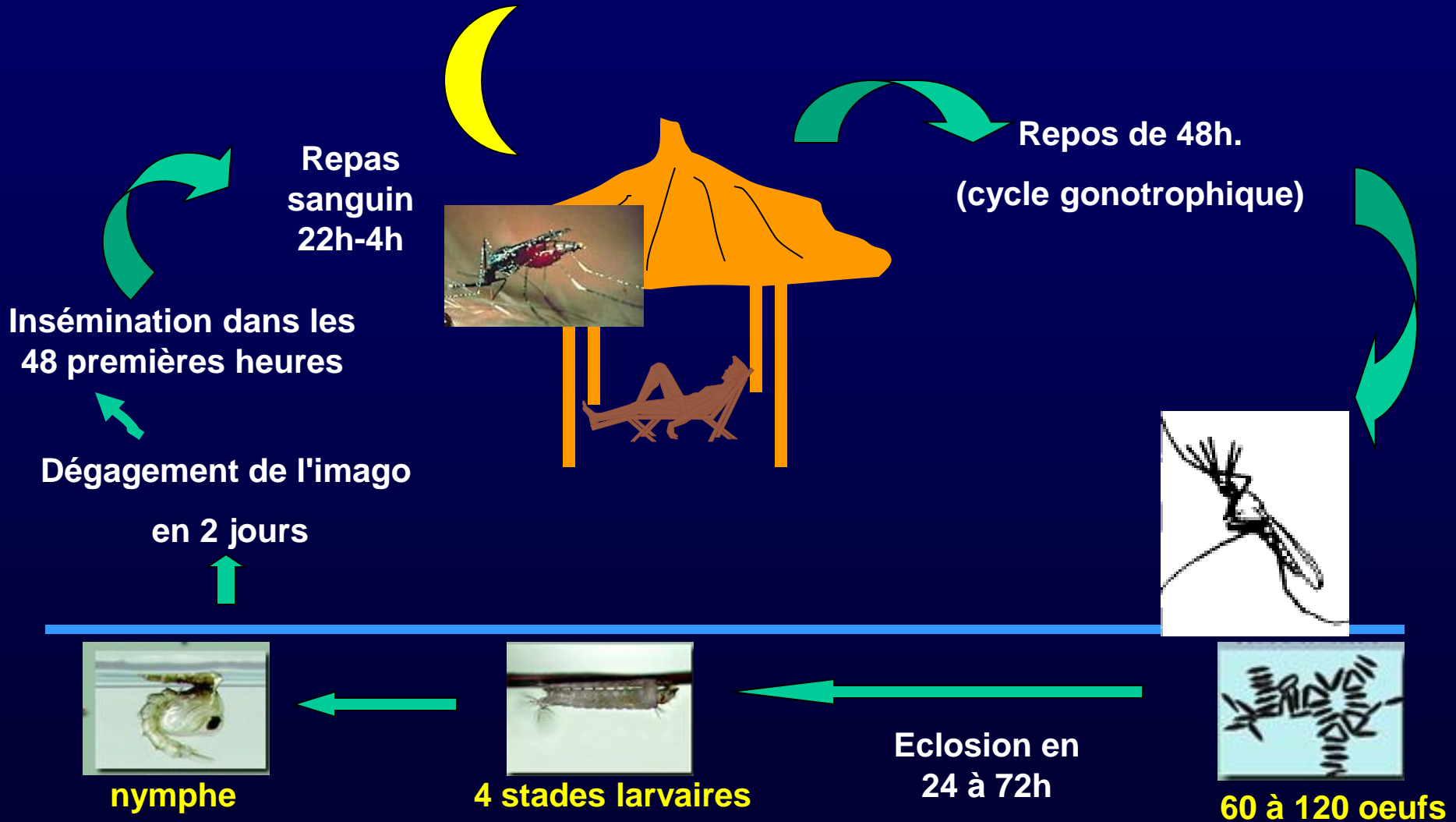


L'Anophèle

- Repas sanguin nocturne
- Piquêre indolore
- Multiplie son poids par 4



CYCLE BIOLOGIQUE DE L'ANOPHELE ♀



STADE PRE - IMAGINAL AQUATIQUE : 8 - 20 jours

RAPPORTS HOMME-ANOPHELE

GITES LARVAIRES
RURAUX

GITES DE REPOS
PERIDOMESTIQUES



ACTIVITE NOCTURNE

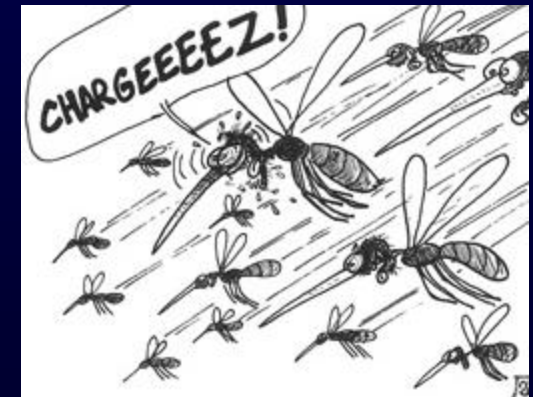
VOL SILENCIEUX

PIQURE INDOLORE
PROLONGEE

ANTHROPOPHILE

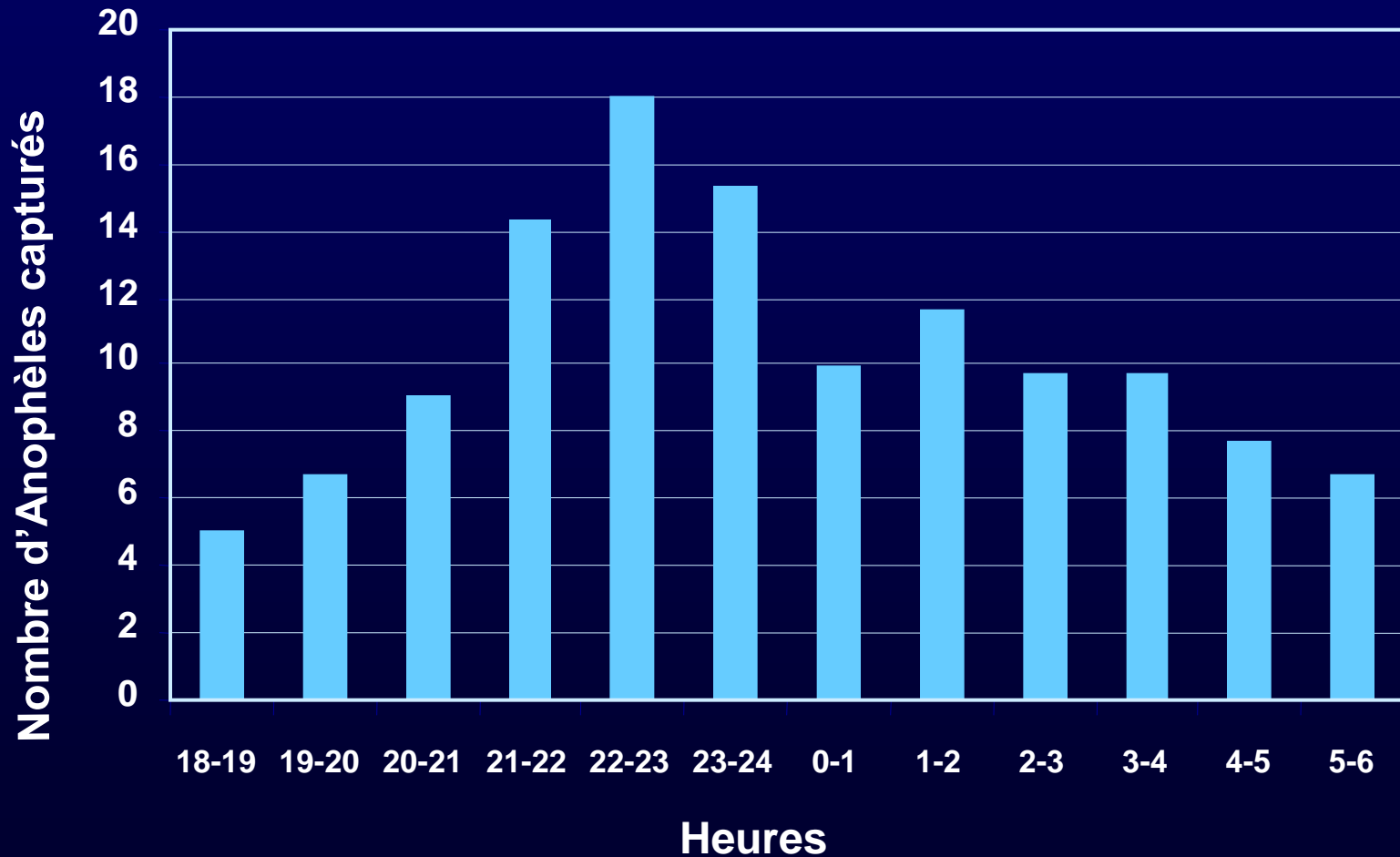
ENDOPHAGE

ENDOPHILE



Cycle d'agressivité

(*Anopheles gambiae* : Tabou-RCI Juin 2003)



Niveau de transmission



Enquêtes entomologiques

RAPPORTS PARASITE-VECTEUR

DUREE DE
VIE DE
L'ANOPHELE
ADULTE

≈

1 MOIS



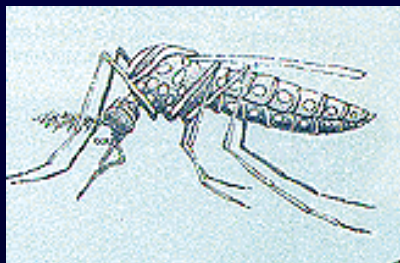
Dégagement de
la nymphe

1 à 3 jours



Premier repas
sanguin

Cycle
sporogonique :
10 à 14 j. à 25°C.

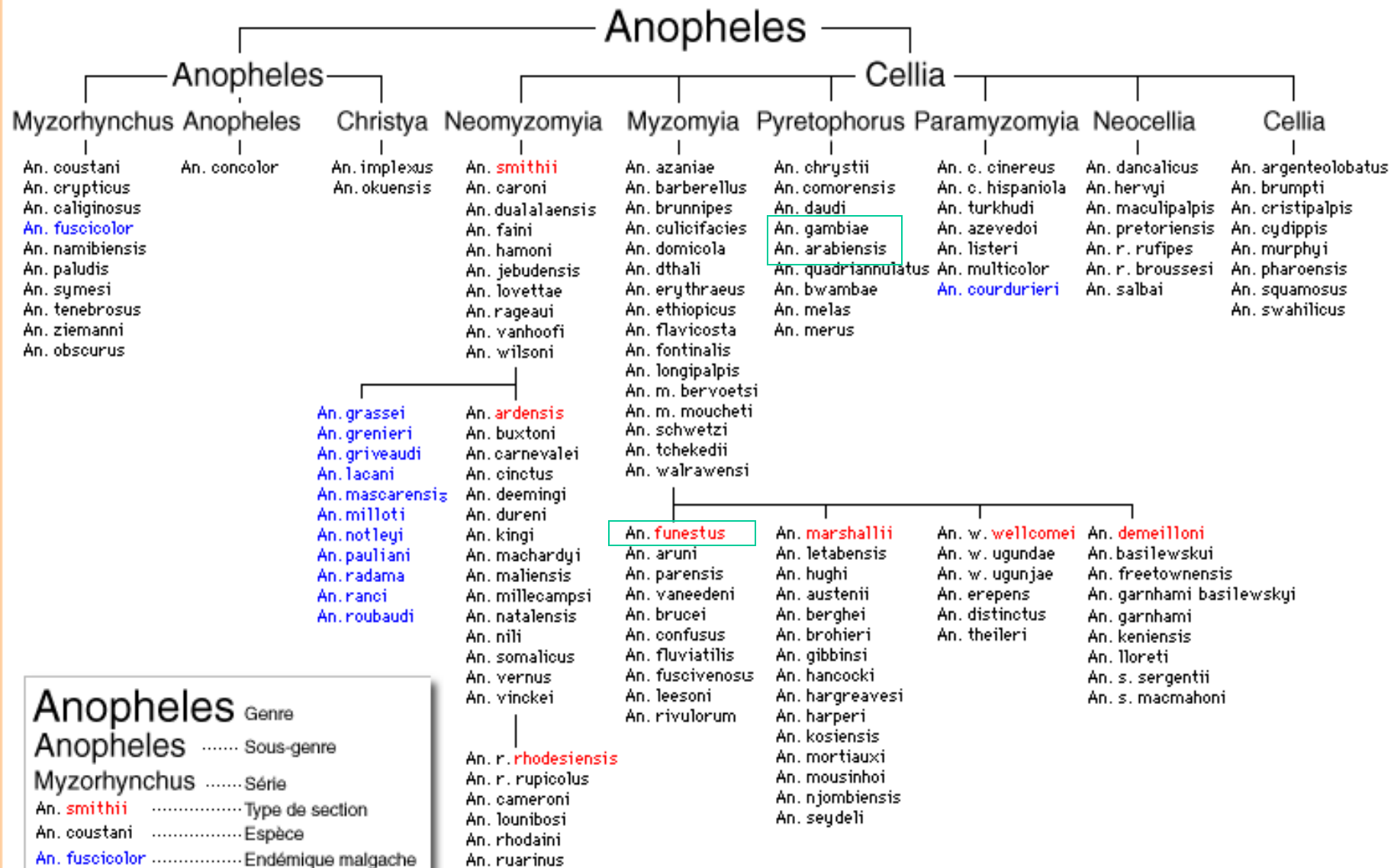


Anophèle ♀
porteur de
sporozoïtes

**AGE
EPIDEMIOLOGIQUEMENT
DANGEREUX**

(Dépend de la durée de vie)

Classification actuelle des 142 espèces afro-tropicales



modifié de Gillies & Coetsee, 1987



BIO-ÉCOLOGIE DES ANOPHELES (1)

MILIEU RURAL

A. gambiae

Collection d'eau douce temporaire
peu profonde
ensoleillée en permanence

**Flaque
d'eau de
pluie**



A. funestus

Collection d'eau douce permanente
profonde
claire
ombragée

**Mares
Rivières
Lacs**



BIO-ÉCOLOGIE DES VECTEURS (2)

MILIEU URBAIN

Culex

Eaux riches en matières organiques
(caniveaux, fosses septiques)

Aedes

Eaux non contaminées
(eaux de boisson, récipients de stockage de
l'eau de pluie)



Gîtes larvaires



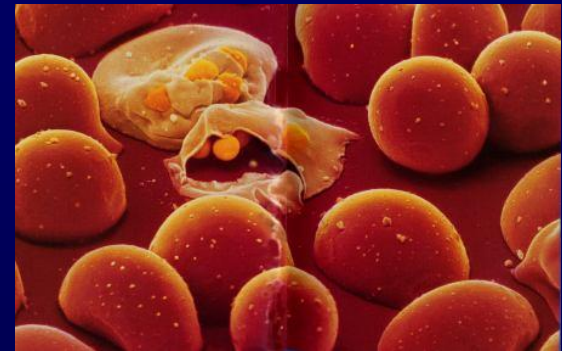
Peters and Pasvold: Atlas of Tropical Medicine and Parasitology 6th edition © 2006 Elsevier Ltd



Sujet réceptif

Accès
simple

Hémolyse



Séquestration viscérale

Paludisme
grave

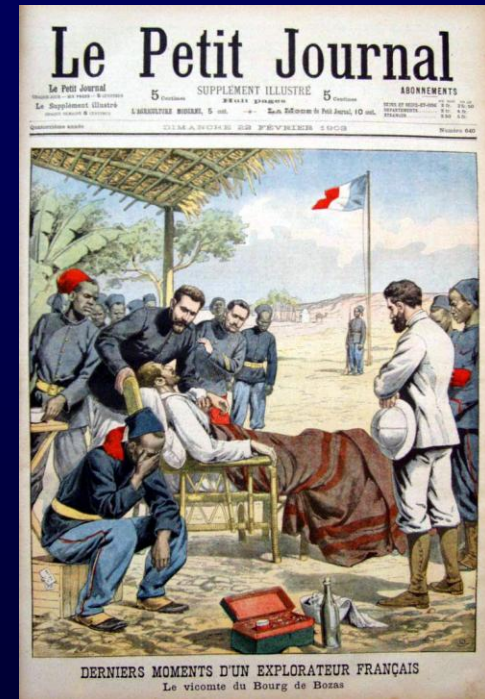
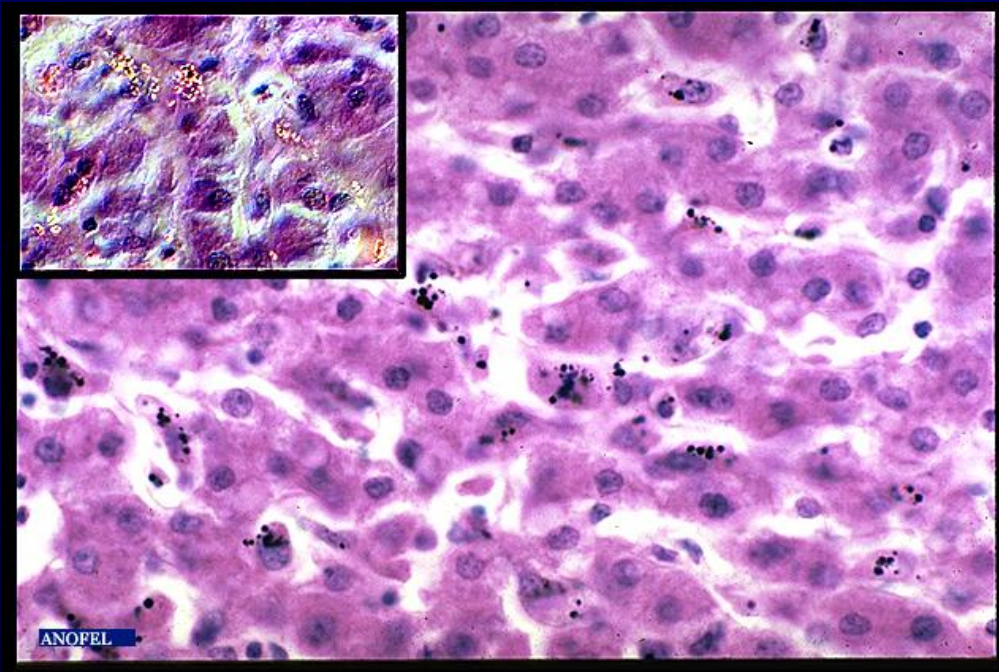
Pluie de cytokines



Paludisme grave



Séquestration viscérale



Paludisme et immunité

IMMUNITE NATURELLE...

IMMUNITE SPECIFIQUE ACQUISE

ACTIVE

Lentement acquise

Ephémère - Instable

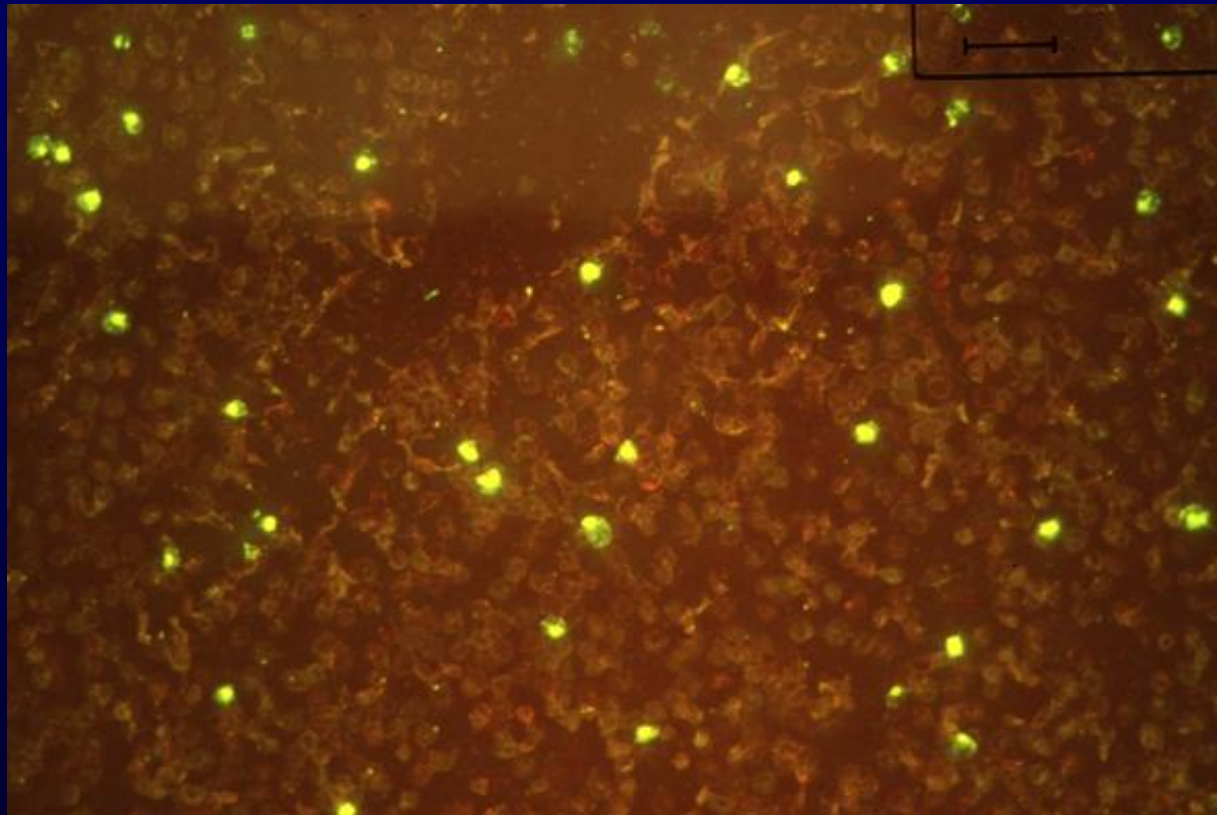
Incomplète

Devant être entretenue

D'autant plus précoce que le niveau de transmission est élevée.

« Immunité concomitante »

Sérologie Plasmodium (IF): très rarement utile au diagnostic



Aspects épidémiologiques

Paludisme endémique



Transmission permanente

Ha > 50

Paludisme stable

Prémunition < 5 ans

**Zones équatoriales et
forêts dégradées**



Recrudescence saisonnière

Ha < 30

Paludisme moins stable

Prémunition < 10 ans

Savane



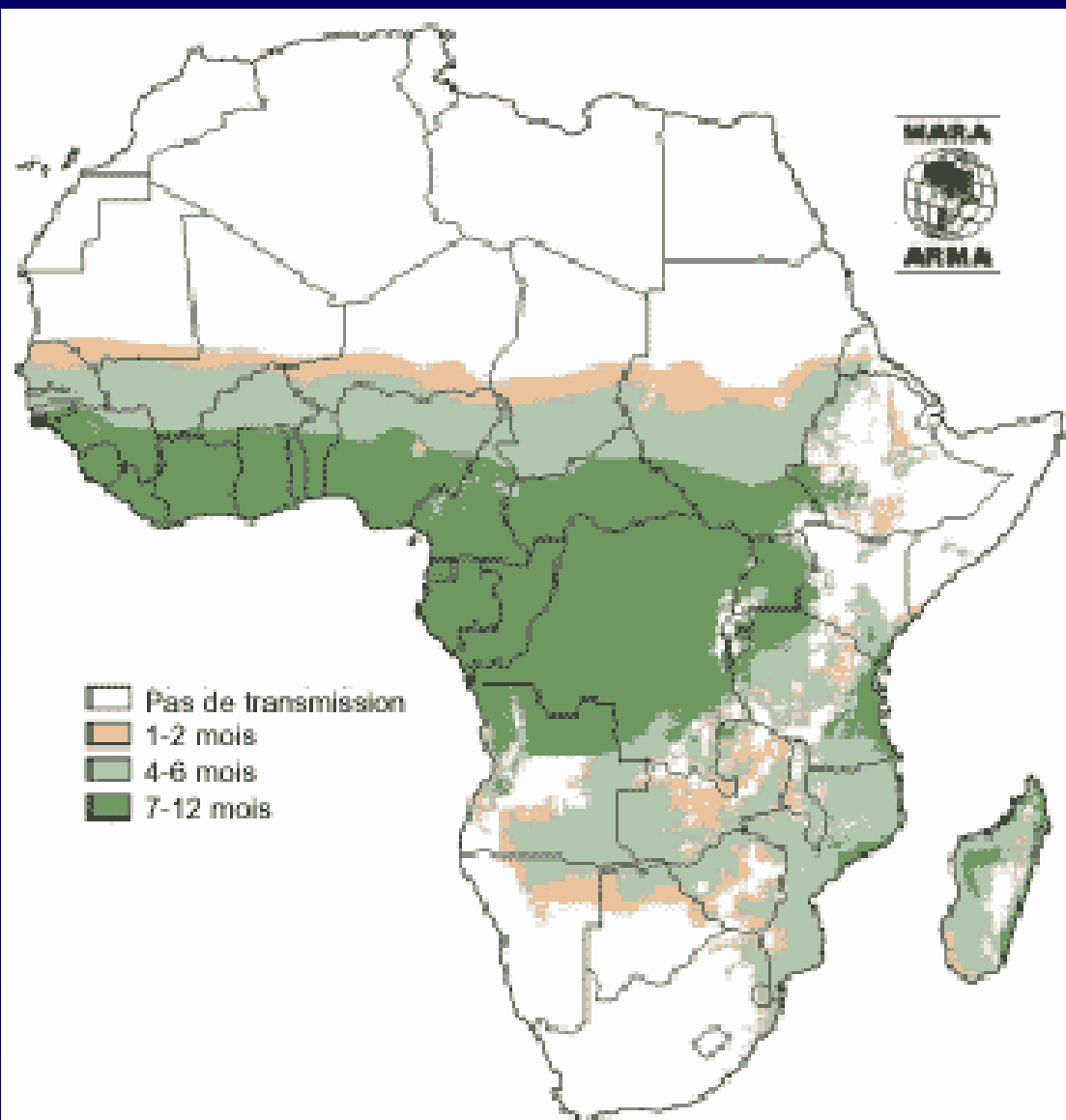
Transmission épisodique

Ha < 5

Paludisme instable

Prémunition tardive

Sahel - Steppe



Modèle informatique illustrant la durée des saisons de transmission palustre en Afrique.

Paludisme non endémique

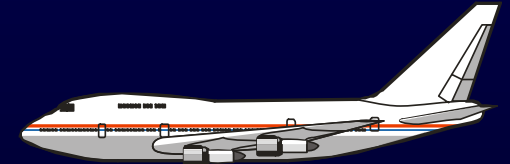
**TRANSMISSION
EXCEPTIONNELLE**

**POPULATION NON IMMUNE
+
ZONE DE RECEPTIVITE**

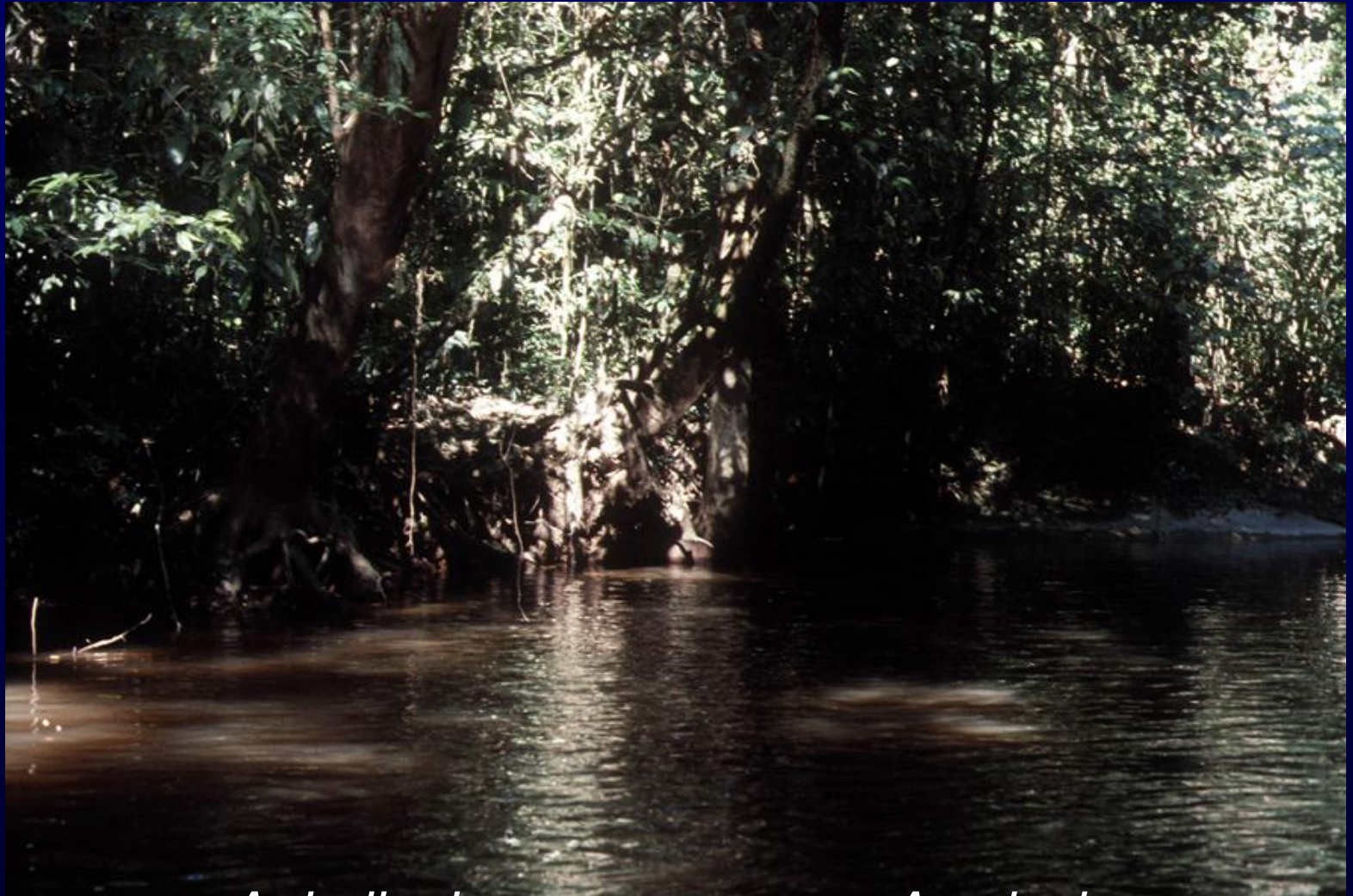
EPIDEMIE

**PALUDISME
D'IMPORTATION**

HORS ZONE D'ENDEMIC



Forêt équatoriale (Guyane)



A darlingi

A neivai

Savane boisée (Sénégal)



A. gambiae

Steppe sub-désertique (Djibouti)



A. gambiae

A. arabiensis

Asie du sud-est : Forêts + montagnes (Viet-Nam)



A dirus

A. minimus

Particularités de l'Asie du sud-est :

Vecteurs différents: *A.minimus*, *A.dirus*

Espèces forestières (**montagnes**) mal adaptées aux plaines rizicoles

Absence de paludisme urbain

P.falciparum **multirésistant**



Afrique: Paludisme Urbain



Dakar



Tananarive

Et l'altitude ...

Pas de transmission ...

... au delà de 1 500 m en Afrique

... au delà de 2 500 m en Amérique et Asie

Prophylaxie

Chimioprophylaxie: Vise les formes asexuées circulantes

Lutte antivectorielle: Passive: moustiquaires
insectifuges

active: anti-imago
anti-larvaire

Toujours associée!

La Chimio prophylaxie

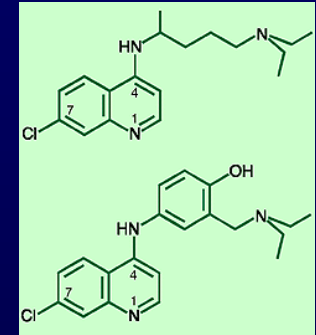
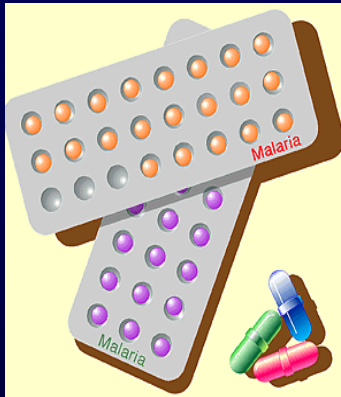
Amino4 quinoléines (Chloroquine)

Antifoliniques (Proguanil)

Aminoalcools (Mefloquine)

Atovaquone-antifolinique

Tétracyclines (Doxycycline)



Médicaments antipaludiques

Médicaments utilisables en prophylaxie

Lysosomotropes	Antimétabolites	Autres
<u>Quinoléines :</u> Chloroquine Amodiaquine Primaquine <u>Aminoalcools :</u> Quinine Mefloquine Halofantrine <u>Artémisinine</u> Arthemeter	<u>Antifoliniques :</u> Proguanil Pyrimethamine <u>Antimitochondriaux :</u> Atovaquone	<u>Antibiotiques :</u> Tetracyclines

Chloroquine

Nivaquine ® cp 100 (boîtes de 20 ou 100cp)

Nivaquine sirop à 25mg/100ml (cuil mesure de 5 ml)

Posologie : si > 50kg → 1cp/j
 si < 50kg → 1,5 mg/kg/j
 possibilité d'écraser les cp
 1cuil mesure pour 17 kg

Goût amère ++

Attention au risque d'intoxication



Proguanil

Paludrine ® cp 100 (boîtes de 56cp)

Pas de sirop

Posologie : si > 12 ans → 2cp/j
 si < 12 ans → 3 mg/kg/j

CI :

Pas de CI pour grossesse ou allaitement

Insuffisance rénale sévère

Effets secondaires :

Intolérance gastrique cédant spontanément

Association Nivaquine-Paludrine

Savarine ® pour l'adulte

Pour l'enfant

Poids	Age	Nivaquine sirop	Nivaquine cp	Paludrine
Moins de 8,5 kg	Moins de 1 an	½ cuil mesure		¼ cp
8,5 à 16 kg	1 à 4 ans	1 cuil mesure	¼ cp	½ cp
16 à 33 kg	5 à 7 ans	2 cuil mesure	½ cp	1 cp
33 à 45 kg	8 à 12 ans	3 cuil mesure	¾ cp	1 et ½ cp
Plus de 45 kg	Plus de 12 ans		1 cp	2 cp



Prise prolongée possible

Association Atovaquone-Proguanil

Malarone ®

Comprimés à 250/100mg (boîtes de 12)

Comprimés à 62,5/25mg enfants (boîtes de 12)

Posologie

Enfant de 5 à 7kg : ½ cp enfant/j (hors AMM)

Enfant de 11 à 20 kg : ¾ cp enfant/j (hors AMM)

Enfant de 11 à 20 kg : 1cp enfant/j

Enfant de 21 à 30 kg : 2cp enfant/j

Enfant de 31 à 40 kg : 3cp enfant/j

Plus de 40 kg : 1cp adulte/j

CI : IR sévère, allaitement déconseillé

Grossesse : utilisation possible mais risque non exclu

Effets secondaires : troubles digestifs, hépatiques (réversible)



Prise limitée à 3 mois

Méfloquine

Lariam ®

Comprimés à 250mg (boîtes de 8)

Posologie

Enfant de 15 à 19 kg : $\frac{1}{4}$ cp / semaine (5mg/kg/semaine)

Enfant de 20 à 30 kg : $\frac{1}{2}$ cp /semaine

Enfant de 31 à 45 kg : $\frac{3}{4}$ cp /semaine

Plus de 45 kg : 1cp /semaine

CI : troubles psychiatriques, plongée

Effets secondaires : troubles digestifs, neurologiques, vertiges, généraux



Doxycycline

Doxypalu ou Granudoxy ®

Comprimés à 100mg ou 50mg

Posologie

Enfant > 8 ans et < 40kg : 50 mg/j

Plus de 40 kg : 100mg /j (1cp)

CI : age inférieur à 8 ans, grossesse

Effets secondaires : digestifs, photosensibilisation

→ prendre le soir au cours du repas, >1h avant le coucher



Prise prolongée possible

Indications en fonction des groupes de pays

- **Pays du Groupe 1:** Nivaquine ®
- **Pays du Groupe 2:**
 - Savarine ®
 - Malarone ®
- **Pays du Groupe 3:**
 - Lariam ®
 - Malarone ®
 - Doxycycline ®

Femme enceinte

Nivaquine ®

Savarine ®

Malarone ® +/-

Lariam ®

Traitement de réserve

Malarone ® :

4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours

Riamet ® ou **Coartem** ® (artéméther-luméfantrine) :

4cp en 1 prise 2 fois/j pendant 3 jours

Séjours de longue durée : plus de 3 mois

- Chimioprophylaxie de 3 à 6 mois (Malarone limitée à 3 mois)
- Lutte anti vectorielle
- Médecin référent local

Séjours de courte durée

- Lutte antivectorielle
- Consultation au retour si problème
- Information claire
- Traitement présomptif si voyages itératifs

*La quinine ne sert qu 'à boucher
les trous de la moustiquaire*

Ed. et Et. SERGENT 1920



SOLDAT ! PRENDS CHAQUE JOUR TA QUININE

Le Permissionnaire



Il a mal pris sa Quinine.



Il a bien pris sa Quinine.

DORS TOUJOURS SOUS TA MOUSTIGUAIRE

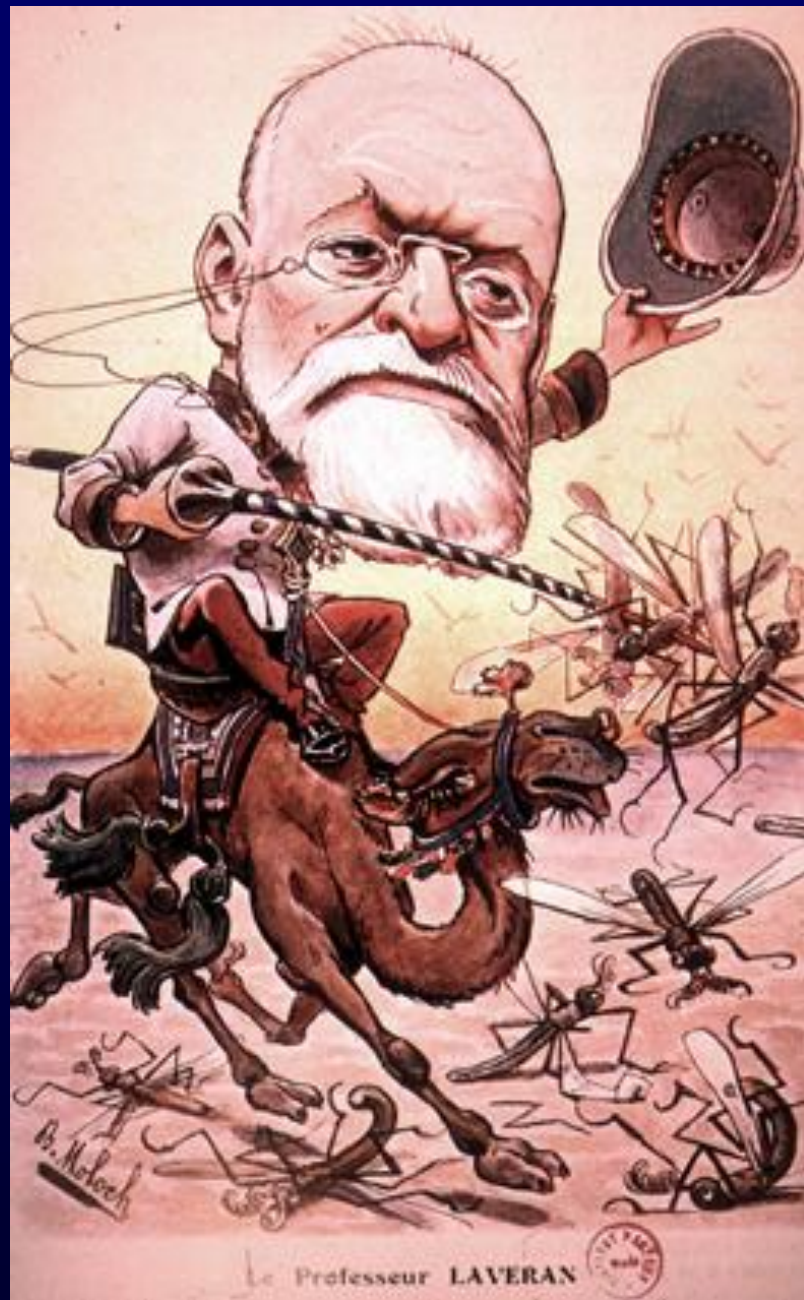
Au réveil



Il n'avait pas de Moustiquaire.



Il a bien dormi sous sa Moustiquaire.



Le Professeur LAVERAN