

FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE ✓

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Cours de Parasitologie.

## LE PALUDISME

Elaboré par :

- Dr T. MOULAHM

Année universitaire 2000/2001

## PLAN

### 1. Définition

### 2. Epidémiologie

#### 2.1. Cycle évolutif

##### 2.1.1. Chez le vecteur

##### 2.1.2. Chez l'homme

#### 2.2. Biologie du vecteur

### 3. Physiopathologie

### 4. Signes cliniques

### 5. Complications

#### 5.1. Fièvre rémittente

#### 5.2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique

#### 5.3. Paludisme viscéral évolutif

#### 5.4. Accès pernicieux

### 6. Paludisme transfusionnel

### 7. Femme enceinte, enfant

### 8. Diagnostic

#### 8.1. Diagnostic direct

#### 8.2. Diagnostic indirect

### 9. Traitement

#### 9.1. Médicaments utilisés

#### 9.2. Indications

### 10. Prophylaxie

#### 10.1. Prophylaxie collective

#### 10.2. Prophylaxie individuelle

#### 10.3. Perspectives vaccinales

• hématozoaire parasite des CR

• macaque genre de singes

• hypnozoïte forme quiescente (de repos) de parasite au site de sa résiden

• accès manifestation brusque souvent violente & de courte d

pathologique

## LE PALUDISME

### 1. Définition.

Le paludisme ou malaria est une endémie parasitaire majeure, due au parasitisme des globules rouges par quatre espèces différentes de plasmodies ou hématozoaires et transmise par la piqûre d'un moustique l'anophèle femelle.

Les espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme sont :

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

### 2. Épidémiologie.

Les cinq plasmodies parasites de l'homme appartiennent à l'embranchement des Apicomplexa, classe des sporozoaires, ordre des Eucoccidies, sous ordre des Hemosporina, famille des Plasmodidés et le genre Plasmodium.

Ce sont des protozoaires intracellulaires dont la multiplication est asexuée (schizogonique) chez l'homme et sexuée (sporogonique) chez le moustique vecteur, l'anophèle femelle

2.1. Cycle évolutif.

2.1.1 Cycle sexué chez l'anophèle.

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

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

2.1.2 Cycle asexué chez l'homme.

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

• Cycle exo-erythrocytaire.

Ces **trophozoïtes hépatocytaires** augmentent de taille tandis que les noyaux se multiplient ; il se forment ainsi des **schizontes hépatocytaires** contenant de 10.000 à 30.000 noyaux, ce sont les futurs **Mérozoïtes**.

L'hépatocyte éclate et les mérozoïtes passent dans la circulation.

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

signe médical infraclinique : signe que l'on peut observer chez le malade malade donné avant qu'il n'ait présenté les symptômes

- Pour *P. malariae* on a émis l'hypothèse d'une parasitémie permanente infraclinique, ou de l'existence d'organes réservoirs.
- Pour *P. falciparum* tous les mérozoïtes de même génération (c'est-à-dire provenant de sporozoïtes inoculés par un même anophèle) sont libérés dans la circulation après éclatement de l'hépatocyte infecté. Il existe des formes latentes intraérythrocytaires dans les vaisseaux des organes profonds, à l'origine des accès de recrudescence.

### • Cycle endo-érythrocytaire.

Les mérozoïtes pénètrent à l'intérieur de l'hématie, se transforment en trophozoïtes : Celui-ci mesure 2 à 3  $\mu\text{m}$  et possède une volumineuse vacuole nutritive qui refoule en périphérie son cytoplasme et son noyau. Il grossit et son noyau se divise ; c'est alors un schizonte multinucléé qui se charge de pigment malarique ou hémozoïne, qui est le produit de dégradation de l'hémoglobine.

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

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

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

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

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

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

## 2.2. Biologie du vecteur

Les anophèles vecteurs du paludisme sont des diptères nématocères de la famille des Culicidés. Le genre Anophèles compte plusieurs centaines d'espèces dont une soixantaine sont vecteurs du paludisme.

Les principaux caractères des anophèles sont :

- Œufs pondus isolément à la surface de l'eau, ces œufs sont munis de flotteurs latéraux.
- Les larves n'ont pas de siphon respiratoire
- Les adultes ont une activité généralement nocturne, seule la femelle est hématophage ; leur longévité est de 3 semaines à 6 mois. Au repos les adultes prennent une position oblique par rapport au support.
- Les gîtes des anophèles sont constitués par des collections d'eau, où les femelles pondent leurs œufs qui se transforment en larves puis en nymphe et au bout de dix jours en adultes.

complications = complication grave du paludisme (P. falciparum) caractérisée par une fièvre élevée et des troubles de la conscience (parfois mortel)

anémie, défaut de synthèse de l'hémoglobine.

douleur musculaire

anémie dont les globules R ne possèdent pas à leur surface le...

### 3. **Physiopathologie**

• L'accès fébrile est dû à l'éclatement des hématies parasitées qui libère dans la circulation le pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une substance pyrétogène.

• L'hépatosplénomégalie témoigne de l'hyperactivité du système histiomonocytaire.

• L'accès pernicieux est en rapport en partie avec une anoxie cérébrale par thrombose vasculaire.

• Les hémoglobines S et F, les thalassémies et le déficit en G6PD inhibent la croissance de *P. falciparum*, tandis que le groupe Duffy empêche la pénétration intra-érythrocytaire de *P. vivax*.

• L'anémie est en relation avec la destruction des globules rouges parasités et la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires. De plus, les globules rouges parasités présentent, à leur surface, des antigènes du mérozoïte permettant l'action des anticorps et l'hémolyse.

### 4. **Signes cliniques**

#### 4.1. Accès palustres non compliqués.

##### 4.1.1. Paludisme à *Plasmodium falciparum*.

Ce paludisme, surtout intertropical, peut tuer les jeunes enfants, les sujets non prémunis ou suivant une prophylaxie insuffisante.

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

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

#### 4.1.2. Paludisme à Plasmodium vivax.

Il est **exceptionnel** dans la **race noire** et donne un paludisme bénin, mais avec des rechutes à longue échéance.

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

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

#### 4.1.3. Paludisme à Plasmodium ovale.

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

#### 4.1.4. Paludisme à Plasmodium malariae.

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

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

• La néphrite quartane est la principale complication : elle réalise cliniquement une **glomérulonéphrite** ou un syndrome néphrotique et, histologiquement, une glomérulite membrano-proliférative avec dépôt glomérulaire de complexes immuns. Elle évolue vers l'**insuffisance rénale**.

## 5. Complications.

### 5.1. Fièvre rémittente.

Elle est due à *P. falciparum*. Le tableau clinique est ici majoré et il s'y surajoute des troubles circulatoires : tension artérielle abaissée, tachycardie, oligurie, et parfois un ictère et des vomissements bilieux.

La parasitémie est importante et l'évolution non traitée se fera très souvent vers l'accès pernicieux. Cette forme est fréquente en zone d'endémie chez des sujets sans prophylaxie.

### 5.2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Elle survient aussi au cours du paludisme à *P. falciparum*. Rare, elle fait suite à une prise de quinine (ou peut-être de mefloquine).

C'est une tubulonéphrite aiguë fébrile par hémolyse intravasculaire. Le frottis sanguin est négatif, le taux d'anticorps antipalustre souvent élevé. Le traitement vise à favoriser la reprise de la diurèse. La quinine est formellement proscrite.

### 5.3. Paludisme viscéral évolutif

Surtout en rapport avec *P. falciparum* et *P. vivax*, il survient chez des sujets non prémunis exposés à des infestations massives et répétées responsables de poussées d'hémolyses fréquentes.

Le tableau clinique associe :

- de la pâleur, en rapport avec une anémie parfois importante.
- un fébricule permanent avec des poussées fébriles irrégulières
- Une dyspnée
- Des œdèmes des membres inférieurs
- Une splénomégalie
- Risque d'un accès pernicieux en cas de *P. falciparum*.

Intolérance : trouble de la vigilance (absence de réaction à des stimuli simples).

#### 5.4. Accès pernicioeux.

Il est toujours dû à *P. falciparum*. C'est une enoéphalopathie parasitaire fébrile.

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

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

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

#### 6. Paludisme transfusionnel

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

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

#### 7. Femme enceinte, enfant.

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

L'enfant après trois ans paie un lourd tribut au paludisme.

## 8. Diagnostic

### 8.1. Diagnostic direct.

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

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

Le diagnostic parasitologique du paludisme comporte quatre stades successifs :

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

### 8.2. Diagnostic indirect.

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

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

L'immunofluorescence indirecte utilise comme antigène, un étalement de globules rouges parasités provenant de malades ou de cultures in vitro de *P. falciparum*. C'est une technique quantitative non spécifique d'espèce.

Les indications de la sérologie sont :

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

## 9. **Traitement**

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

La résistance se définit comme étant : « la possibilité pour une souche de survivre et/ou de se multiplier dans l'organisme d'un malade, en dépit de l'administration et de la résorption d'un anti-paludique à des doses égales ou supérieures à celles habituellement recommandées, sans toute fois dépasser les limites de tolérance du sujet ».

Le phénomène de **résistance de Plasmodium falciparum à la chloroquine** ne cesse d'augmenter posant un véritable obstacle aux politiques de santé pour la lutte contre le paludisme.

### 9.1. **Les anti-paludiques**

La **quinine** reste le seul anti-paludique naturel, elle s'utilise dans les situations d'urgence (accès pernicieux).

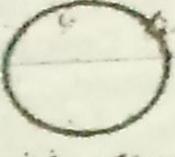
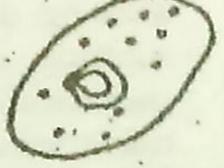
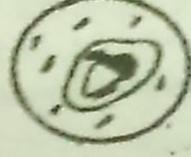
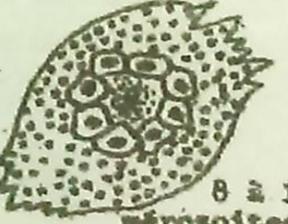
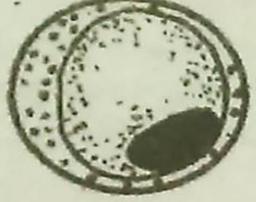
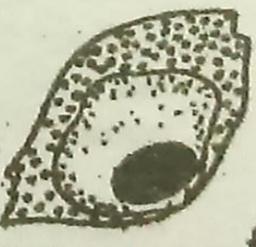
Les **schizontocides** sont les médicaments majeurs du paludisme, agissant uniquement sur les **formes endo-erythrocytaires**.

### 9.2. **Indications.**

#### 9.2.1. **Accès simple :**

Pour *P. falciparum* sensible aux **amino-4-quinoléines** et pour les trois autres espèces plasmodiales, on utilise la **chloroquine** pendant cinq jours (100 mg /jour) ou de l'**Amodiaquine**.

- Dans les zones de résistance partielle de *P. falciparum* aux amino-4-quinoléine, on utilise soit le **Fanasil-pyréméthamine** (Fansidar\*) soit l'**Halofantrine** (Halfan\*) ou la **Mefloquine** (Lariam\*).

R O M	P.falciparum	P.malariae	P.vivax	P.ovale
DIAMETRE et affinités tinctoriales de l'hématie parasitée	 Ø = normal normochrome	 hématie rétractée normochrome	 grande hématie polychromatophile	 hématie ovalisée polychromatophile
TROPHOZOITE ou SCHIZOITE jeune	 bi- ou tri-parasitisme fréquent		 grains de Schüff.	 grains de Schüff.
SCHIZOITE AVE	 dans les capillaires viscéraux	 bande équatoriale. Pigment gros	 Pigment fin	 pigment assez gros
CORPS EN ROSACE	 dans les capillaires viscéraux	 6 à 8 mérozoïtes	 16 mérozoïtes	 8 à 10 mérozoïtes
GAMETOCTE				
RYTME des ACCES	48 heures TIERCE MALIGNE	72 heures QUATRE BENIGNE	48 heures TIERCE BENIGNE	48 heures TIERCE BENIGNE
Complication	ACCES pernicieux bilieuses hémoglob	exceptionnelle néphrite quintane	exceptionnelle	exceptionnelle
RECHUTES	PAS de RECHUTES	RECHUTES (60ans)	RECHUTES (5ans)	RECHUTES ( 2 ans)

- Si *P. falciparum* provient de l'Asie du sud-est, d'Amérique du sud, d'Afrique de l'est et d'Afrique centrale ( **zone de résistance forte**), on prescrira :
  - Soit la **quinine**
  - Soit la **Méfloquine**
  - Soit l'**Halofantrine**

### 9.2.2. **Accès grave, accès pernicieux :**

**Quinine en perfusion I.V.**, on y associe des **anticonvulsivants**, des **antibiotiques**, des **corticoïdes**, éventuellement une **transfusion sanguine**.

## 10. **Prophylaxie.**

### 10.1. **Prophylaxie collective**

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

- Utilisation de **moustiquaires imprégnés d'une substance insecticide** ( organo-chlorés : DDT ; Organo-phosphoré : Malathion)
- **Pulvérisation d'insecticides**
- **Drainage des marécages ou leur assèchement**
- **Lutte biologique contre les larves d'anophèles** ( *Bacillus thuringiensis*, poisson larvivore : *Gambusia...* )

## 10.2. Prophylaxie individuelle.

En zone d'endémie, l'ambition de l'éradication du paludisme n'est plus à l'ordre du jour. L'usage de la Chloroquine ou de l'Amodiaquine a pour but la diminution de la parasitémie, évitant ainsi l'évolution fatale des formes graves.

Chez le voyageur, la chimioprophylaxie, nécessaire tiendra compte de l'exposition au risque et donc de la situation locale des chimiorésistances.

La meilleure chimioprophylaxie consiste à prendre, chaque jour 6j/7, 1 cp à 100mg de Chloroquine ; dès le jour du départ, pendant toute la durée du séjour et 45 à 60 jours après le retour.

(chez l'enfant on donne 1,5 mg/kg/jour)

Un séjour en zone d'endémie où existent des souches de *P. falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines, implique une modification de ce schéma :

- **Pour un séjour de courte durée (1 mois)**

- Région à résistance modérée :

- Chloroquine ou Proguanil 200mg/jour

- Chez l'enfant 3mg/kg/jour

- Région à multirésistance :

- Mefloquine 150 mg par semaine

- Chez l'enfant 4mg/kg/jour

- **Pour les séjours longs et répétés**

- Il n'y a pas de stratégie médicamenteuse, mais il faut traiter toute fièvre faisant suspecter un paludisme ; mais il est également conseillé de se protéger contre le moustique.

## 10.3. Perspectives vaccinales

La mise au point d'un vaccin est devenue indispensable avec la propagation des résistances de *Plasmodium falciparum* aux anti-paludiques.

Les essais de vaccination sont confrontés à plusieurs problèmes :

- **Modifications morphologiques du parasite**, non seulement les antigènes sont nombreux mais chaque stade parasitaire du cycle possède sa propre mosaïque, par ailleurs, la structure antigénique de chaque stade varie dans le temps, permettant aux parasites d'échapper à la réponse immunitaire.
- Immunogénicité plus ou moins importante selon la souche et le stade parasitaire.

L'ère des antigènes synthétiques, recombinants ou hautement purifiés commence, mais pour avoir un vaccin opérationnel et efficace il faut comprendre les mécanismes d'échappement du parasite et surtout mettre au point des adjuvants utilisables chez l'homme.

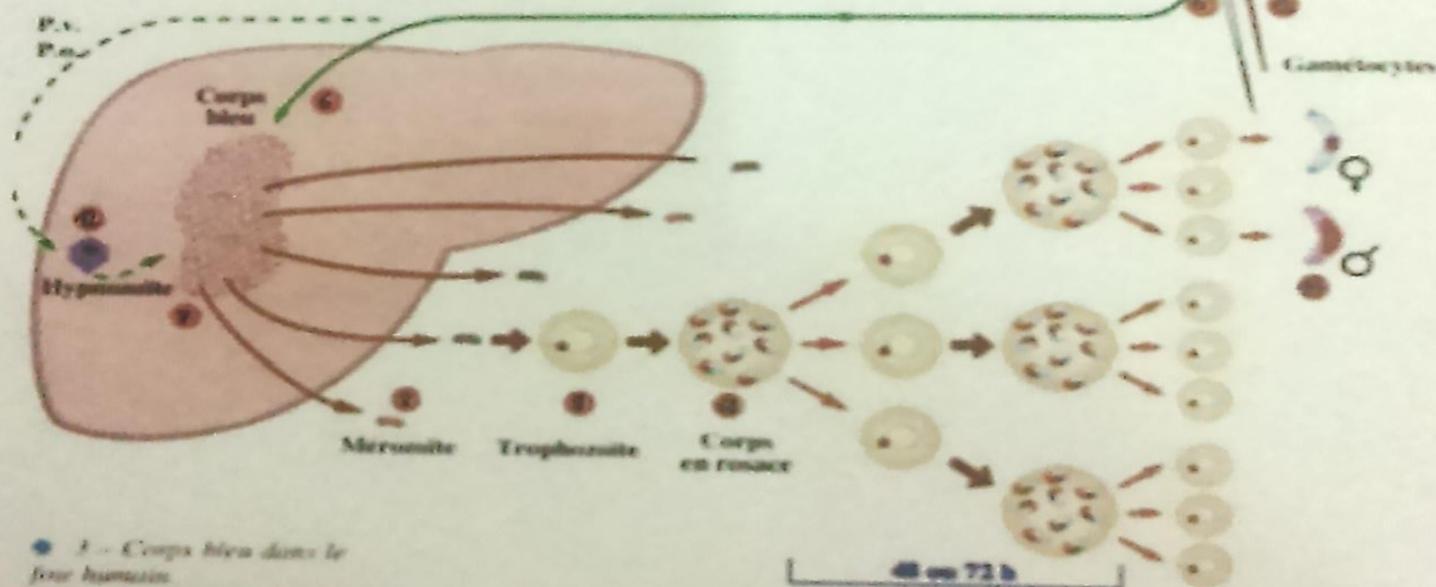
## Cycle du Plasmodium



1 - Ookinetes dans le tube digestif de l'anophèle.



2 - Oocystes sur la paroi externe de l'estomac.



3 - Corps bleu dans le foie humain.



	STADE HEPATIQUE		STADE ERYTHROCYTAIRE	
	Durée	Hypozoitic	Incubation	Durée de vie
P. falciparum	9 j	0	7-15 j	12 mois
P. vivax	8 j	+	10 j	3 ans
P. malar	9 j	+	10 j	5 ans
P. malariae	15 j	0	21 j	20 ans

### CHEZ L'ANOPHELE FEMELLE

Chez l'anophèle femelle, seule hématophage, se déroule un cycle sexué ou sporogonie.

Le moustique aspire chez l'homme du sang contenant des gamétocytes. Le gamétocyte mâle va émettre 6 à 8 **gamètes** flagellés qui vont aller féconder des gamètes femelles pour donner naissance à un oeuf appelé **Ookinète**. Cet oeuf, qui est mobile, va traverser la paroi gastrique de l'anophèle et s'enkyster à sa partie externe en formant un Oocyste. A l'intérieur de celui-ci les noyaux vont se diviser et donner après éclatement de l'Oocyste, des centaines ou des milliers de **Sporozoïtes** (4) qui vont gagner les glandes salivaires du moustique. Ce dernier est alors infestant et peut transmettre le paludisme à un individu réceptif lors d'une piqûre (5), le cercle épidémiologique est alors fermé. La durée moyenne du cycle sporogonique est de quinze jours mais peut varier de dix à quarante jours selon la température, l'humidité, l'espèce anophélienne et plasmodiale en cause.

#### CHEZ L'HOMME

Les **sporozoïtes** (4) inoculés circulent dans le sang pendant une trentaine de minutes avant de se réfugier dans les **hépatocytes** (6) où les parasites se multiplient et se transforment en **corps bleus** (7) (Image 1) qui éclatent en libérant de très nombreux **mérozoïtes** (8). Ceux-ci passent dans le sang. Dans le sang, chaque **mérozoïte** pénètre dans le globule rouge et devient un **trophozoïte** (9) qui grossit, formant un **schizonte** puis un **corps en rosace** (10). Celui-ci éclate, libérant des **mérozoïtes** qui infestent de nouvelles hématies. Ils se transforment de nouveau en **trophozoïtes** puis en **corps en rosace** qui éclatent, etc. L'éclatement synchrone des corps en rosace, toutes les 48 ou 72 heures selon l'espèce, correspond à l'accès fébrile. Après plusieurs cycles endo-érythrocytaires de ce type, certains **trophozoïtes** se transforment en **gamétocytes femelles et mâles** ingérés par l'anophèle femelle.

#### DELAI CHEZ L'HOMME :

**Plasmodium falciparum** : cycle endo-érythrocytaire possible à partir du 7ème jour de l'infection jusqu'à 2 mois, rarement plus. **Plasmodium vivax et ovale** : des formes intrahépatiques peuvent rester sous forme quiescente (**hypnozoïtes**) (12) pendant plusieurs mois ou années (3 à 5), expliquant les accès fébriles tardifs. **Plasmodium malariae** : les reviviscences tardives (20 ans) sont mal expliquées, la présence d'**hypnozoïtes** n'ayant pas été démontrée.