

ITEM 170

Paludisme

Connaissances pour la validation du 2^e cycle des études médicales

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Prévalence, épidémiologie	Accéder aux sources d'informations concernant les zones d'endémie
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances imposant la recherche d'un paludisme
A	Diagnostic positif	Diagnostiquer un accès palustre chez l'adulte et chez l'enfant
A	Identifier une urgence	Savoir identifier un accès palustre grave
B	Définition	Connaître les grandes généralités sur les <i>Plasmodium</i>
A	Diagnostic positif	Connaître les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic
A	Prise en charge	Connaître les principes généraux de la prise en charge
A	Prise en charge	Connaître le traitement d'un accès palustre simple
B	Suivi et évolution	Connaître les principes de la surveillance d'un accès palustre simple
B	Prise en charge	Connaître le traitement et les principes de la surveillance d'un accès palustre grave
A	Prise en charge	Connaître les principes de la prévention antivectérielle
A	Prise en charge	Connaître les principes de la protection médicamenteuse

Points importants

- Toujours évoquer un paludisme en présence d'une fièvre dans les 2 mois suivant le retour d'une zone d'endémie palustre quels que soient les symptômes associés et même si un foyer infectieux ou une co-infection est identifiée.
- Toute suspicion de paludisme est une urgence diagnostique et thérapeutique.
- Le diagnostic repose sur l'association d'une technique sensible (goutte épaisse ou biologie moléculaire) à un frottis mince sanguin, qui permet le diagnostic rapide d'espèce et la détermination de la parasitémie.
- Seules les espèces *Plasmodium falciparum* (> 90 % des accès palustres diagnostiqués en France) et *P. knowlesi* (< 1 % des cas diagnostiqués en France) peuvent causer des accès palustres graves.
- La présence de signe(s) de gravité impose la présentation du dossier à un réanimateur.
- L'artésunate IV est le traitement de référence du paludisme grave, la quinine étant utilisée uniquement si l'artésunate n'est pas immédiatement disponible.
- Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine (CTA) sont indiquées en 1^{re} intention dans le paludisme non compliqué d'importation à *Plasmodium* spp.
- Les mesures de protection personnelle antivectorielle doivent être expliquées à tout voyageur se rendant en zone d'endémie palustre.
- En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) publie chaque année des recommandations sanitaires pour les voyageurs à l'attention des professionnels de santé (www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1035), source fiable d'informations pour adapter la chimioprophylaxie du paludisme aux conditions du voyage et aux caractéristiques du voyageur.

CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS

- + SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation : mise à jour 2017 des Recommandations de Pratique Clinique (RPC) 2007. Disponible sur www.infectiologie.com
- + Haut Conseil de la Santé Publique - Recommandations sanitaires pour les voyageurs (à l'attention des professionnels de santé). Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (disponible en ligne : sur le site de Santé publique France)

1 Bases pour comprendre

1. GÉNÉRALITÉS

- Paludisme = protozoose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*.
- 5 espèces plasmodiales pathogènes pour l'Homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*.
- 95 % des cas sont contractés en Afrique subsaharienne ; *P. falciparum* en cause dans 90 % des cas.
- Vecteur : anophèle femelle à activité hématophage nocturne. Ce moustique ne fait pas de bruit et sa piqûre est indolore.
- Incubation - latence clinique :
 - minimale : 7 jours pour *P. falciparum* ; 10 à 15 jours pour les autres espèces,
 - maximale : 2 mois pour *P. falciparum* dans 95 % des cas ; 3 ans pour *P. vivax* et *P. ovale* ; > 10 ans pour *P. malariae*.

2. CYCLE PARASITAIRE COMPLEXE (F-170-1)

La schizogonie (cycle asexué) hépatique est asymptomatique. Les manifestations du paludisme sont dues à la **schizogonie érythrocytaire**. Leur gravité dépend de l'espèce de *Plasmodium*, de la parasitémie et de l'immunité de l'hôte.

Pour *P. falciparum*, la schizogonie érythrocytaire s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux, notamment cérébraux dans les paludismes graves. Cette espèce plasmodiale est donc responsable des formes graves de paludisme. La parasitémie peut être élevée, car cette espèce parasite toutes les hématies, quel que soit leur âge.

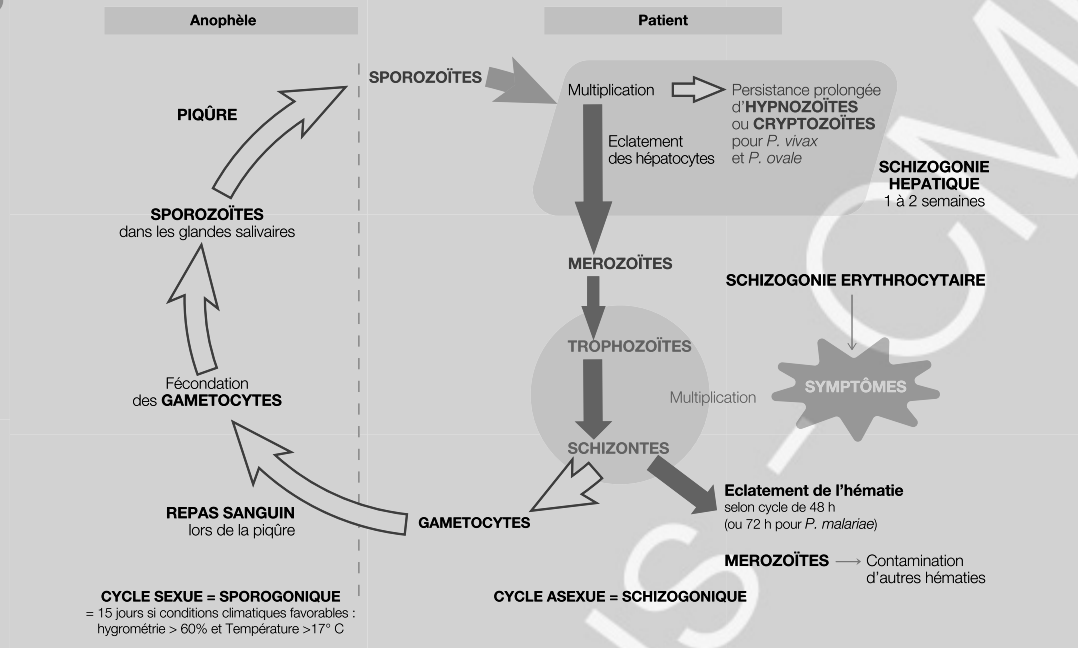
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques du paludisme sont essentiellement celles d'une **anémie hémolytique** :

Fièvre, frissons (l'hémolyse libère une substance pyrogène), évoluant par accès, entrecoupés de périodes de rémission clinique. L'éclatement des schizontes est en général synchronique ; la fièvre est donc intermittente.

B

F-170-1 : Cycle du paludisme



Ictère

Splénomégalie au bout d'un certain temps d'évolution, due à l'hémolyse et à la phagocytose d'hématies parasitées.

4. ÉPIDÉMIOLOGIE

A

Situation en France

Environ 4 000 cas de paludisme d'importation par an, 10-20 décès/an.

Régions endémiques

Il s'agit des zones intertropicales (F-170-2). L'Afrique subsaharienne est source de 90 % des cas mondiaux, majoritairement dus à *P. falciparum*.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) publie chaque année des recommandations sanitaires pour les voyageurs à l'attention des professionnels de santé dans le bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (<https://santepubliquefrance.fr/>), qui fournit des informations actualisées sur les zones d'endémie, classées par pays.

Sujets réceptifs

- Surtout jeunes enfants vivant en zone endémique.
- À tout âge en cas d'exposition temporaire : migrants retournant en zone d'endémie, touristes et expatriés.

2 Savoir diagnostiquer un paludisme

A

Toute fièvre au décours d'un séjour en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le diagnostic de paludisme, et toute fièvre doit faire rechercher un antécédent de séjour en zone d'endémie. Les accès palustres à *Plasmodium falciparum* peuvent survenir à partir de 7 jours après la première exposition en zone d'endémie et presque toujours jusqu'à 2 mois après avoir quitté cette zone.

Tout accès palustre à *P. falciparum* peut évoluer vers une forme grave et entraîner le décès du patient. Un retard diagnostique et/ou un traitement inadapté sont toujours en cause dans la survenue de ces formes graves.

La chimioprophylaxie antipalustre, même correctement prise, n'élimine pas totalement le risque.

De nombreuses présentations du paludisme sont trompeuses.

La suspicion du diagnostic impose une recherche URGENTE du parasite.

1. SAVOIR DIAGNOSTIQUER UN PALUDISME NON COMPLIQUÉ

A

Diagnostic positif

Signes cliniques

- Fièvre. Elle évolue par accès, avec frissons, sueurs, sensations de froid, pendant quelques heures, entrecoupé de phases quasi-asymptomatiques. Elle est classiquement périodique : tierce (J1-J3-J5, etc.) pour *P. falciparum*, mais cette périodicité n'est que rarement observée (apparente seulement si le diagnostic a tardé).
- Céphalées, myalgies.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.
- Splénomégalie inconstante ou/et ictère.

Signes biologiques

Signes d'orientation

- NFS + plaquettes :
 - **thrombopénie** quasi-constante,
 - **numération leucocytaire normale ou leucopénie,**
 - **absence d'hyperéosinophilie,**
 - anémie.
- Syndrome inflammatoire (**CRP souvent > 100 mg/L**).
- **Hémolyse** (inconstante) : hyperbilirubinémie libre, élévation des LDH, haptoglobine basse.
- **Cytolyse hépatique** prédominant sur les ALAT, < 10 N.

Confirmation (F-170-3)

- Mise en évidence de l'hématozoaire par frottis mince sanguin et goutte épaisse.
- Techniques de référence, mais qui nécessitent une certaine expertise. Ces examens doivent être réalisés en urgence, **sans attendre un pic fébrile**. Ils permettent la mise en évidence des parasites. On en attend :

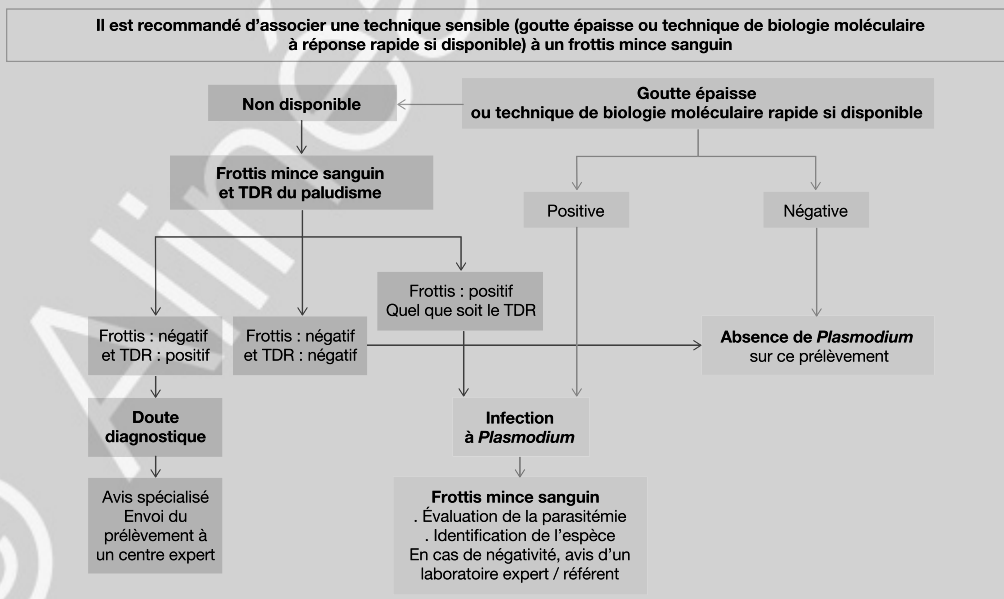
- le diagnostic positif de paludisme (goutte épaisse),
- l'identification d'espèce (frottis mince sanguin),
- la parasitémie (densité parasitaire exprimée en nombre d'hématies parasitées/μL ou en pourcentage) (frottis mince sanguin)
- Tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme sur bandelettes antigéniques (protéines spécifiques) :
 - les antigènes recherchés sont des protéines (HRP-2, pLDH) et détectent les espèces pathogènes pour l'homme,
 - leur sensibilité peut atteindre 100 % et est corrélée à la parasitémie (faux négatif possible si parasitémie très faible) pour *P. falciparum*,
 - le test utilisant l'antigène HRP-2 peut rester positif 2 à 6 semaines après un paludisme. Il ne pourra pas être utilisé pour le diagnostic d'une rechute après traitement,
 - permettent un diagnostic rapide (30 min) sur sang total,
 - ne nécessitent pas d'expertise ;
 - ils ne permettent pas d'évaluer la parasitémie.

F-170-2 : Répartition mondiale du paludisme



A

F-170-3 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme (d'après la mise à jour 2017 des RPC 2007)



A

TDR (Test de Diagnostic Rapide)

A

T-170-1 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *Plasmodium falciparum* (Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. Mise à jour 2017 des RPC 2007)

Pronostic péjoratif	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : · obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsion(s) · coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : · si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg · si non ventilé : PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min · signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : · pression artérielle systolique < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire · nécessité de drogues vasopressives et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie (définition clinique)	+
+	Ictère clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : · bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L · ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/L <i>a fortiori</i> > 5 mmol/L	++
++	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L	+++

FR : fréquence respiratoire. RPC : recommandations pour la pratique clinique. VM : ventilation mécanique. VNI : ventilation non invasive.

A

- Les techniques de biologie moléculaire PCR sont de plus en plus utilisées en routine, avec une excellente spécificité et sensibilité.

Le diagnostic requiert une étroite collaboration entre clinicien et biologiste

- Le médecin peut orienter le diagnostic en précisant les circonstances (zone géographique, délai d'apparition des symptômes), prise de chimioprophylaxie.
- Le biologiste doit rendre le résultat dans un délai < 2 heures.**

Retentissement

Tout paludisme doit bénéficier d'une évaluation clinique et biologique à la recherche des signes de gravité (T-170-1).

A

2. SAVOIR RECONNAÎTRE UN PALUDISME GRAVE
Points essentiels

- P. falciparum* est responsable de la quasi-totalité des accès palustres graves.
- Terrains à risque : enfant, femme enceinte, sujet âgé, splénectomisé, immunodéprimé, sujet avec comorbidité(s).

Critères de gravité

Les critères de gravité chez l'adulte sont listés dans le tableau T-170-1. Chez l'enfant, l'anémie grave est définie par un taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou une hématocrite < 15 % et l'hyperparasitémie par une parasitémie > 10 %.

3

Argumenter l'attitude thérapeutique (F-170-4) et planifier le suivi du patient
1. CONNAÎTRE LES ANTI-PALUDIQUES (T-170-2)

B

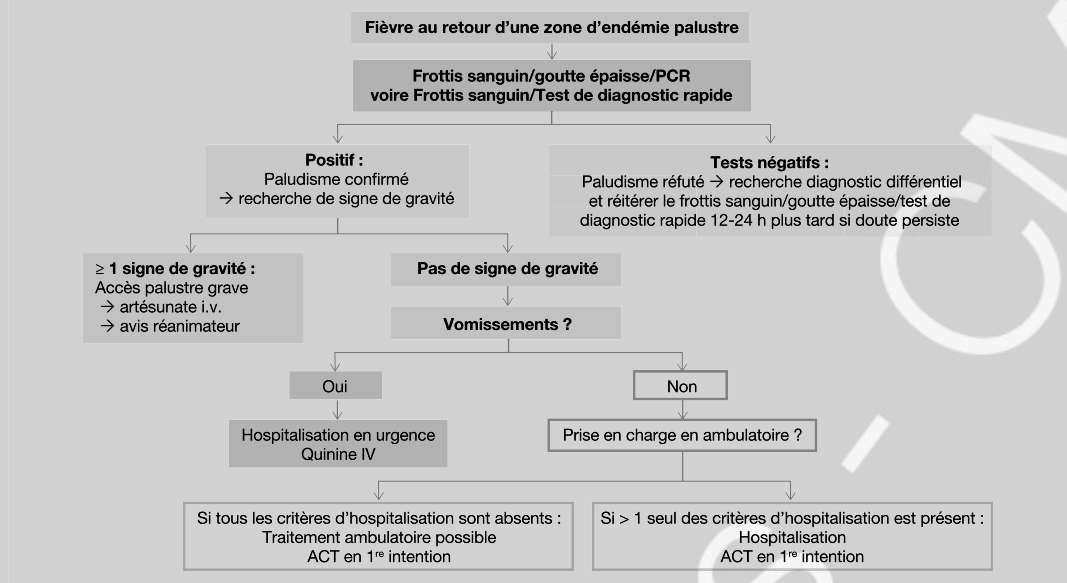
- Atovaquone-proguanil.
- Artémimol-pipéraquline (combinaison à base de dérivé de l'artémisinine (ACT).
- Artéméther-luméfántrine (ACT).
- Quinine.

Tous les médicaments antipaludiques ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale.

Tous ces traitements sont à prendre au cours du repas, sauf pour l'artémimol-pipéraquline, à prendre à jeun.

F-170-4 : Algorithme de prise en charge d'une fièvre au retour d'une zone d'endémie palustre

A



T-170-2 : Principales molécules anti-paludiques recommandées chez l'adulte, en dehors de la grossesse et de l'allaitement

B

Molécules	Voie	Précautions	Effets secondaires
Quinine	Per os ou IV Jamais IM (nécrose) 1/2 vie courte	Index thérapeutique étroit Perfusion glucosée, surveillance glycémie, surveillance QT	Acouphènes et vertiges fréquents Rarement : hypoglycémie , veinite Surdosage : toxicité cardio-vasculaire (hypotension, troubles de conduction)
Artésunate	IV	Aucune Surveillance hémolyse retardée	Anémie hémolytique retardée
Atovaquone + proguanil	Per os		Effets secondaires digestifs, rash
Doxycycline	Per os	Contre-indication : enfant < 8 ans, grossesse	Phototoxicité , ulcérations œsophagiennes, troubles digestifs
Artéméter- luméfantrine (combinaison à base d'artémisinine (ACT))	Per os	Contre-indication : 1 ^{er} trimestre de grossesse, allongement du QT (faire ECG avant traitement)	Rares
Arténimol- pipéraquline (ACT)	Per os	Contre-indication : 1 ^{er} trimestre de grossesse, allongement du QT (faire ECG avant traitement)	Rares

A

2. IDENTIFIER LES SITUATIONS DEVANT CONDUIRE À UNE HOSPITALISATION

Critères d'hospitalisation

- Critères liés au terrain :
 - jeune enfant ;
 - autres personnes à risque de complication, dont : âge physiologique avancé, comorbidités, grossesse, splénectomie.
- Critères cliniques/paracliniques :
 - tout signe de gravité ;
 - plaquettes < 50 000/mm³, hémoglobine < 10 g/dL, créatininémie > 150 µmol/L, **parasitémie > 2 %**.
- Critère diagnostique :
 - impossibilité d'avoir un diagnostic parasitologique fiable et rapide.
- Critère thérapeutique :
 - troubles digestifs compromettant la prise d'un traitement *per os* ;
 - impossibilité de traitement ambulatoire :
 - facteurs socioculturels compromettant la bonne observance du traitement ;
 - personne vivant seule ;
 - éloignement d'un centre hospitalier ;
 - impossibilité de suivi à J3, J7 et J28 dans un service spécialisé ;
 - absence de médicaments immédiatement disponibles en pharmacie.
 - Échec d'un premier traitement.

A

EN PRATIQUE :

- Ne pas confondre les critères d'hospitalisation avec les signes de gravité.
- Les conditions permettant un traitement totalement ambulatoire sont rarement remplies : hospitaliser en cas de doute.
- Pour tout patient présentant un paludisme à *P. falciparum*, la présence d'au moins un des critères du T-170-1 impose l'avis immédiat d'un réanimateur.

A B

3. TRAITEMENT DES ACCÈS PALUSTRES À *P. FALCIPARUM*

Le choix et les modalités de traitements dépendent 1) de la présence de signes de gravité, 2) de l'existence d'une éventuelle contre-indication aux médicaments, 3) de la présence de vomissements empêchant un traitement *per os*.

A B

T-170-3 : Indications et modalités d'administration des antipaludiques selon les formes cliniques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte

A Forme non compliquée sans vomissements

- En première intention : une ACT :
Artéméther-luméfantrine PO
ou arténimol-pipéraquline PO

A Forme non compliquée avec vomissements

- Quinine intraveineuse en perfusion lente dans sérum glucosé à 5 %. Dès l'arrêt des vomissements, relais PO préférentiellement par une des deux ACT

B Paludisme grave de l'adulte, la femme enceinte et l'enfant

- Prise en charge en réanimation :
 - Administration en urgence d'artésunate IV au minimum pendant 24 heures (soit 3 doses H0, H12 et H24) ou jusqu'à amendement du/des critère(s) de gravité. Puis relais par un traitement oral de première ligne à pleine dose, de préférence par l'une des ACT

Indications et modalités d'administration des antipaludiques selon les formes cliniques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte (T-170-3)

Le traitement d'un paludisme à *P. falciparum* est une **urgence**, car l'évolution vers une forme grave peut être rapide

Le traitement de référence du paludisme non grave à *P. falciparum* repose en première intention sur une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT). L'atovaquone-proguanil est une alternative en cas d'indisponibilité, d'intolérance, de contre-indication. Le traitement de référence du paludisme grave à *P. falciparum* est l'artésunate IV.

Particularités chez l'enfant

- 1^{re} intention : artéméther-luméfantrine, arténimol-pipéraquline.
- 2^e intention : atovaquone-proguanil.
- Paludisme grave : artésunate IV.

Femme enceinte

- Paludisme non compliqué : hospitalisation et quinine ou à défaut, l'atovaquone-proguanil au 1^{er} trimestre ; à partir du 2^e trimestre, l'artéméther-luméfantrine doit être privilégié.
- Paludisme grave : artésunate IV.

Suivi

- Clinique (température, troubles digestifs).
- Hématologique, biochimique et parasitologique (Frottis-Goutte épaisse à J3, J7, J28).
- Surveillance hématologique (hémolyse) hebdomadaire pendant un mois après traitement par artésunate IV (hémolyse retardée non rare).

Mesures complémentaires

Déclaration obligatoire des cas de paludisme autochtone en métropole, à La Réunion et aux Antilles.

Une fois l'accès palustre traité, il n'est pas nécessaire de poursuivre la chimioprophylaxie anti-palustre sauf en cas de nouveau séjour en zone d'endémie.

4 Mettre en œuvre les mesures de prophylaxie adaptées

A

- La prophylaxie individuelle concerne les voyageurs (touristes, professionnels, migrants retournant en zone d'endémie) et les expatriés.
- Ces mesures comportent :
 - protection personnelle contre les piqûres d'anophèles ou protection personnelle anti-vectorielle (PPAV),
 - prévention médicamenteuse : chimioprophylaxie. Selon des modalités décrites dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs à l'attention des professionnels de santé.

A

1. PROTECTION PERSONNELLE CONTRE LES PIQÛRES D'ANOPHÈLES

- Principale mesure préventive. Ses modalités sont disponibles dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire consacré aux recommandations sanitaires pour les voyageurs, actualisé chaque année.
- Doit être appliquée strictement dès la tombée du jour et pour toute la durée de la nuit.
- Intègre la tenue vestimentaire, l'utilisation de répulsifs et de moustiquaires. Trois outils ont fait preuve de leur efficacité :
 - port de vêtements couvrants,
 - application de répulsif sur les zones cutanées découvertes,
 - moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes.

A

2. CHIMIOPROPHYLAXIE

La chimioprophylaxie est toujours associée à la PPAV.

Médicaments disponibles (T-170-4)

- Atovaquone-proguanil.
- Doxycycline.

La plupart des antimalariques (doxycycline) n'agissent que sur les formes érythrocytaires. Pour couvrir l'incubation des sporozoïtes et des schizontes hépatiques, le traitement prophylactique doit donc être prolongé après le retour de la zone d'endémie palustre. Seule l'atovaquone-proguanil agit sur les formes hépatiques de *Plasmodium falciparum*, ce qui permet de diminuer la durée du traitement préventif.

Indications

- Le choix de l'antipaludique doit tenir compte :
 - des zones visitées, selon les résistances aux médicaments antipaludiques,
 - de l'intensité de la transmission,
 - des conditions, de la durée et de la période du séjour,
 - de l'âge et du poids du voyageur,
 - de ses antécédents pathologiques,
 - d'une possible interaction avec d'autres médicaments,
 - d'une précédente intolérance à un antipaludique,
 - d'une grossesse en cours ou envisagée,
 - de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise,
 - des capacités financières du voyageur.

Prescription

- Elle doit s'accompagner d'une information claire sur le paludisme, sur les modalités des mesures préventives et l'observance. Expliquer qu'une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne protège pas à 100 %.

A

T-170-4 : Chimioprophylaxie antipaludique

Choix de l'antipaludique	Périodicité des prises	Modalités
Atovaquone-proguanil	Quotidienne	Veille du départ jusqu'à 1 semaine après retour. Au cours d'un repas ou boisson lactée
Doxycycline	Quotidienne	veille du départ jusqu'à 4 semaines après retour. Repas du soir

3. INFORMATION SUR LA CONDUITE À TENIR EN CAS DE SYMPTÔMES

B

Éducation sanitaire

- Principaux symptômes du paludisme.
- Nécessité d'une recherche de paludisme en urgence en cas de fièvre lors du voyage et dans les 2 mois qui suivent le retour d'une zone d'endémie à *P. falciparum*.

Pour en savoir plus

- Haut Conseil de la Santé Publique – Direction Générale de la Santé – Place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant. Mars 2013 (disponible en ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcspr20130201_palugraveartésunate.pdf)
- e-Pilly TROP, édition 2022. Ouvrage majeur de médecine tropicale disponible gratuitement en ligne : <https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html>
- SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation : mise à jour 2017 des Recommandations de Pratique Clinique (RPC) 2007. Disponible sur www.infectiologie.com
- Bulletin épidémiologique hebdomadaire: N° Hors-série, réactualisé chaque année, sur les recommandations sanitaires pour les voyageurs, d'accès libre en ligne.