

Item n° 99 : Paludisme

OBJECTIFS TERMINAUX

- I. Mettre en œuvre les mesures de prophylaxie adaptée.
- II. Diagnostiquer un paludisme.
- III. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

1. Points forts

- Maladie évitable par une prévention efficace
- Urgence thérapeutique.
- Risque de paludisme grave et de décès avec *Plasmodium falciparum*.

2. Définitions : éco-physiopathologie-épidémiologie

- Protozoose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*.
- Cinq espèces plasmodiales : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*.
- Réservoir strictement humain (sauf *P. knowlesi*).
- Vecteur : anophèle femelle à activité hématophage nocturne.
- Régions endémiques : zones intertropicales. L'Afrique subsaharienne est source de 90 % des cas mondiaux, majoritairement dus à *P. falciparum*.
- Situation en France : environ 4 000 cas de paludisme d'importation par an, contractés le plus souvent en Afrique subsaharienne ; *P. falciparum* en cause dans plus de 80 % des cas. 10-20 décès/an en France.
- Sujets réceptifs :
 - surtout jeunes enfants vivant en zone endémique
 - à tout âge en cas d'exposition temporaire : migrants retournant en vacances, touristes et expatriés.
- 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*.

Actualité : recommandations du groupe d'experts 2007

- "Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*" - Recommandations pour la pratique clinique (révision de la conférence de consensus 1999 ;

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (disponible en ligne : www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-court.pdf)

BEH 2011

I METTRE EN ŒUVRE LES MESURES DE PROPHYLAXIE ADAPTÉE

- La prophylaxie individuelle concerne les voyageurs (touristes, professionnels, migrants et leurs proches en visite dans leur pays d'origine) et les expatriés.
- Elle comporte
 - protection contre les piqûres de moustiques
 - prévention médicamenteuse : chimioprophylaxie
 - information sur la conduite à tenir en cas de symptômes sur place et au retour.

1. Protection contre les piqûres d'anophèle

- Principale mesure préventive.
- Doit être appliquée strictement dès la tombée du jour et pour toute la durée de la nuit.
- Les différents moyens
 - Moustiquaires imprégnées d'insecticides
 - Répulsifs cutanés et répulsifs pour imprégner les vêtements
 - Port de vêtements amples et couvrants
 - Insecticides domestiques.

2. Chimioprophylaxie

2-1. Médicaments disponibles

- Chloroquine.
- Association proguanil + chloroquine.
- Association proguanil + atovaquone.

- Méfloquine
- Doxycycline.

2-2. Indications

Le choix du médicament doit tenir compte :

- des zones de destination en fonction du risque de transmission et de chimiorésistance des souches de *Plasmodium* qui y circulent. On classe les régions en groupes 1, 2 ou 3 avec une actualisation chaque année par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (données accessibles sur www.sante.gouv.fr et www.invs.sante.fr/BEH).

T99-1 : Chimio prophylaxie antipaludique recommandée selon les groupes de chimiorésistance				
Groupe de chimiorésistance	Situation de la chimiorésistance	Choix de l'antipaludique	Périodicité des prises	Durée
Groupe 1	Pas de chloroquinorésistance	Chloroquine	Quotidienne	Séjour + 4 semaines
Groupe 2	Chloroquinorésistance rare ou modérée	Chloroquine-proguanil ou proguanil-atovaquone	Quotidienne Quotidienne	Séjour + 4 semaines Séjour + 1 semaine
Groupe 3	Chloroquinorésistance élevée ou multichimiorésistance	proguanil-atovaquone ou doxycycline ou méfloquine	Quotidienne Quotidienne Hebdomadaire	Séjour + 1 semaine Séjour + 4 semaines 10 jours avant + séjour + 3 semaines

- de l'âge du voyageur : enfant ou adulte
- de l'éventualité d'une grossesse (doxycycline contre-indiquée)
- d'éventuelles contre-indications (pour la méfloquine : antécédents neuropsychiatriques tels que convulsions, dépression)
- des contraintes économiques liées au voyageur (molécules non remboursées).

2-3. Prescription

- Elle doit s'accompagner d'une information claire sur le paludisme, sur les modalités de l'ensemble des mesures préventives et l'intérêt d'une excellente observance.

3. Information sur la conduite à tenir en cas de symptômes

3-1. Éducation sanitaire

- Principaux symptômes du paludisme.
- Nécessité d'une recherche de paludisme en urgence en cas de symptômes lors du voyage et dans les mois qui suivent le retour.

3-2. Traitement de réserve : prescription exceptionnelle

- Un traitement curatif de réserve peut être exceptionnellement prescrit avant le départ dans certaines circonstances : absence de possibilité de prise en charge médicale sur place dans les 12 heures et chez un voyageur informé de la nécessité de consulter de toute façon un médecin dès que possible. Ce traitement ne doit jamais être pris au retour en France.
- Médicaments utilisables dans cette indication :
 - atovaquone-proguanil
 - artéméther-luméfantrine.

II SAVOIR DIAGNOSTIQUER UN PALUDISME

Toute fièvre survenant dans les trois mois suivant le retour d'un séjour en pays d'endémie palustre doit faire rechercher un paludisme. La survenue d'un paludisme au delà de 3 mois est rare, mais possible avec les espèces non *falciparum* et avec *P. falciparum* chez des sujets migrants.

1. Savoir diagnostiquer un paludisme non compliqué

1-1. Diagnostic positif

1-1-1 Signes cliniques

- Fièvre. Elle peut être intermittente (tierce (J1-J3) pour *P. falciparum*, *P. vivax*, et *P. ovale*, ou quarte (J1-J4) pour *P. malariae*).
- Céphalées, myalgies.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, parfois diarrhée.
- Splénomégalie inconstante.

1-1-2. Signes biologiques

- Orientation
 - NFS :
 - thrombopénie fréquente (valeur d'orientation diagnostique ++)
 - numération leucocytaire normale ou leucopénie
 - absence d'éosinophilie
 - anémie, tardive.
 - syndrome inflammatoire
 - hémolyse : hyperbilirubinémie libre, élévation des LDH, haptoglobine basse
 - cytolysé hépatique, fréquente, < 10 N

■ **Confirmation :**

1. Mise en évidence de l'hématozoaire par goutte épaisse - frottis sanguin

Techniques de référence. 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
- le diagnostic d'espèce
- la parasitémie (densité parasitaire exprimée en nombre d'hématies parasitées/ μ L ou en pourcentage).

2. Tests immunologiques de diagnostic rapide sur bandelettes antigéniques (protéines spécifiques) :

- permettent un diagnostic rapide sur sang total
- les antigènes recherchés sont des protéines (*HRP-2*, *pLDH*) spécifiques d'espèce ou de genre
- leur sensibilité peut atteindre à 95 % mais est corrélée à la parasitémie
- ne nécessitent pas d'expertise particulière
- le test utilisant l'antigène *HRP-2* peut rester positif 2 à 3 semaines après un paludisme. Il ne pourra pas être utilisé pour le diagnostic d'une rechute après traitement.

1-1-3. Le diagnostic requiert une étroite collaboration entre clinicien et biologiste

- Le médecin doit avertir le biologiste du diagnostic suspecté
- Le biologiste doit rendre le résultat dans un délai < 2 heures.

Non diagnostiqué ou non traité, le paludisme à *P. falciparum* peut évoluer vers une forme grave, engageant le pronostic vital.

1-2. Diagnostic différentiel

Fièvre + retour d'un pays d'endémie = paludisme jusqu'à preuve du contraire.

Les diagnostics différentiels sont les autres causes de fièvre au retour d'un voyage en zone tropicale (Cf. Pilly 2012 Chap. 121) et les étiologies habituelles de fièvre (Cf. Pilly 2012 Chap. 11).

2. Savoir reconnaître un paludisme grave

2-1. Points essentiels

- Apanage de *P. falciparum*, se voit exceptionnellement avec des espèces non *falciparum*.
- Toute forme clinique de paludisme à *P. falciparum* peut évoluer vers un paludisme grave.
- Terrains à risque : enfant, femme enceinte, sujet âgé, splénectomisé, immunodéprimé, sujet avec comorbidité(s).
- Complication rare du paludisme mais **toujours évitable !**

2-2. Paludisme grave

Souvent dû à un **retard de diagnostic.**

La présence d'un seul des critères de gravité listé dans le T99-1 justifie l'hospitalisation en urgence et l'avis immédiat d'un réanimateur.

T99-2 : Critères de définition du paludisme grave (Révision 2007 de la Conférence de Consensus 1999)	
Toute défaillance neurologique - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma (score de Glasgow < 11)	COMA
Convulsions répétées ($\geq 2/24$ h)	CONVULSIONS
Toute défaillance respiratoire - si non ventilé : PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou fréquence respiratoire > 32/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires - si ventilation mécanique ou ventilation non invasive : PaO ₂ /FiO ₂ < 300	SDRA
Toute défaillance cardio-circulatoire - PAS < 80 mmHg (< 60 mmHg avant 5 ans en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire) - nécessité de médicaments vaso-actifs - signes périphériques d'insuffisance circulatoire	COLLAPSUS
Hémorragie clinique	HÉMORRAGIE
Insuffisance rénale - créatininémie > 265 mM/l ou urée sanguine > 17 mM/l - diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	INSUFFISANCE RÉNALE
Ictère clinique ou bilirubine totale > 50 mM/l	ICTÈRE
Anémie sévère (Hb < 7 g/dL, Ht < 20 %)	ANÉMIE
Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mM/l)	HYPOGLYCÉMIE
Acidose - bicarbonates plasmatiques < 15 mM/l - ou acidose (pH < 7,35)	ACIDOSE
Hyperlactatémie	HYPERLACTATÉMIE
Hémoglobinurie macroscopique	HÉMOGLOBINURIE
Hyperparasitémie > 4 %	PARASITÉMIE > 4 %

III ARGUMENTER L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PLANIFIER LE SUIVI DU PATIENT

1. Connaître les anti-paludiques

- Atovaquone-proguanil
- Artéméther-luméfantrine
- Quinine
- Méfloquine
- Chloroquine.

2. Identifier les situations devant conduire à une hospitalisation

2-1. Critères d'hospitalisation

- Tout signe de gravité.
- Impossibilité d'avoir un diagnostic parasitologique fiable et rapide.
- troubles digestifs compromettant la prise d'un traitement *per os*.
- Facteurs socioculturels compromettant la bonne observance du traitement.
- Décompensation de comorbidité, grossesse, enfant, splénectomie.
- Personne vivant seule.
- Éloignement d'un centre hospitalier.
- Absence de médicaments immédiatement disponibles en pharmacie.
- Impossibilité de suivi.
- Plaquettes < 50 000/mm³, hémoglobine < 10 g/dl, créatininémie > 150 mM/l, parasitémie > 2 %.
- Échec d'un premier traitement.

EN PRATIQUE :

- Ne pas confondre ces critères avec les signes de gravités.
- Ces conditions sont rarement remplies : toujours hospitaliser en cas de doute.

2-2. Critères d'hospitalisation en réanimation

- Tout adulte présentant un paludisme à *P. falciparum* avec au moins un des critères du T99-2 doit être immédiatement évalué avec le réanimateur pour envisager le transfert en réanimation, mais sans retarder le début du traitement spécifique et symptomatique. Au terme de cette évaluation, le patient sera hospitalisé
- Chez l'enfant : en cas d'hyperparasitémie isolée, l'enfant peut être gardé en unité de surveillance continue ou en service de pédiatrie générale, sous réserve d'une surveillance permanente.

3. Traitement des accès palustres à *P. falciparum*

Le choix et les modalités de traitements dépendent 1) de l'espèce, 2) de la présence de signes de gravité, 3) de l'existence d'une éventuelle contre-indication aux médicaments.

3-1. Indications et modalités d'administration des antipaludiques selon les formes cliniques du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte

Forme non compliquée sans vomissements	Forme non compliquée avec vomissements
<p><u>En première intention :</u> atovaquone + proguanil PO ou artéméther + luméfantrine PO</p> <p><u>En deuxième intention :</u> méfloquine PO ou quinine PO</p> <p><u>Possible en 3^e intention, mais à éviter :</u> halofantrine PO après ECG et uniquement en hospitalisation</p>	<p>- Quinine en perfusion IV lente (> 4 h) ou IVSE dans sérum glucosé à 5 %. Dès l'arrêt des vomissements, relais PO par quinine ou par un des 2 antipaludiques de 1^{re} ligne PO</p> <p>- Alternative possible : quinine IV à la posologie habituelle, associée à la clindamycine IV pendant 3 jours</p>
Paludisme grave	
<p>Prise en charge en réanimation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quinine IV lente ou IVSE (cf. supra) dans G5 % ou G10 % - Dose de charge chez l'adulte sur 4 h (SAUF traitement antérieur par quinine dans les 2 jours précédents, par halofantrine ou méfloquine avec dernière prise < 12 h, ou si allongement espace QTc), puis, 4 heures après la fin de la dose de charge, quinine IV à dose d'entretien - Surveillance ECG et glycémique jusqu'à disparition des signes de gravité et de la parasitémie (quininémie optimale : 10 à 12 mg/l). <p>Dès que l'état clinique le permet + alimentation orale possible : possible relais par un des 2 antipaludiques de 1^{re} intention ou par la quinine PO (durée totale d'administration de quinine : 7 j).</p> <p>En cas de paludisme avec forte suspicion de multirésistance (zones frontalières Thaïlande-Myanmar-Laos-Cambodge ou Amazonie) : quinine associée à la doxycycline : 200 mg/j x 7 j</p> <p>Traitements associés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une hypoglycémie - apports hydroélectrolytiques modérés - transfusion de concentrés globulaires si Hb < 7 g/dl ou selon le terrain - traitement antibiotique en cas de sepsis sévère ou choc - oxygénothérapie, éventuellement assistance ventilatoire - épuration extrarénale si nécessaire 	

3-2. Particularités chez l'enfant

- 1^{er} intention : méfloquine, atovaquone-proguanil ou arthéméter-luméfantrine.
- 2^e intention : halofantrine, quinine.
- Nouveau-né : en général début par quinine IV puis relais par halofantrine PO.
- Forme grave : la dose de charge de quinine n'est pas recommandée chez l'enfant.

3-3. Femme enceinte

- 1^{er} intention : quinine.
- Possible en l'absence d'autre possibilité : atovaquone-proguanil ou méfloquine.

3-4. Suivi

- Clinique (température, troubles digestifs).
- Hématologique, biochimique et parasitologique (Frottis Goutte épaisse à H72, J7, J28).

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

4. Traitement des accès palustres à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

- En l'absence de vomissement pour *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* :
 - chloroquine PO sur 3 jours
 - atovaquone-proguanil et artéméter-luméfantrine semblent efficaces.
- Traitement par quinine IV en cas de vomissement ou de paludisme grave à *P. knowlesi*.
- Dès le premier accès de paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*, indication d'un traitement par primaquine délivré par ATU, en l'absence de contre-indication (déficit en G6PD). Objectif : éradication des hypnozoïtes hépatiques, prévenant les récives.