

## Paludisme

### Connaissances pour la validation du 2<sup>e</sup> 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 antivectorielle
A	Prise en charge	Connaître les principes de la protection médicamenteuse

### Points importants

- Toujours évoquer un paludisme en présence d'une fièvre dans les 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 le transfert en réanimation.
- 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<sup>re</sup> 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 (<http://invs.santepubliquefrance.fr/>), 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](http://www.infectiologie.com)
- + Haut Conseil de la Santé Publique - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2020 (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*.
- Contractes dans 95 % des cas 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 piqure 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.

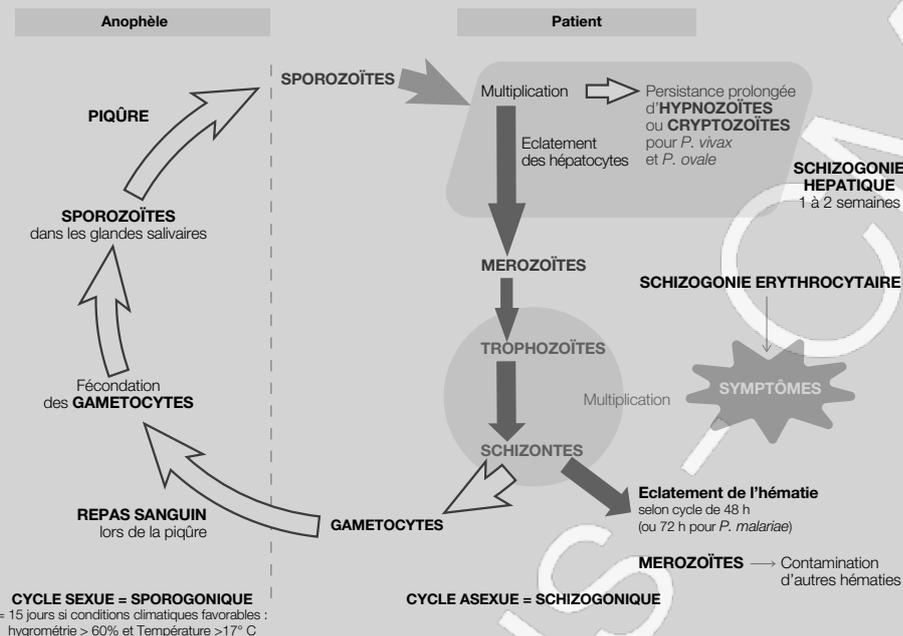
### 3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

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 synchrone ; 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

**Régions endémiques**

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 fournissent des informations actualisées sur les zones d'endémie, classées par pays.

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

B

**Situation en France**

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

**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 jusqu'à 3 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, sensation de froid, pendant quelques heures, entrecoupées 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 - 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.

**A**

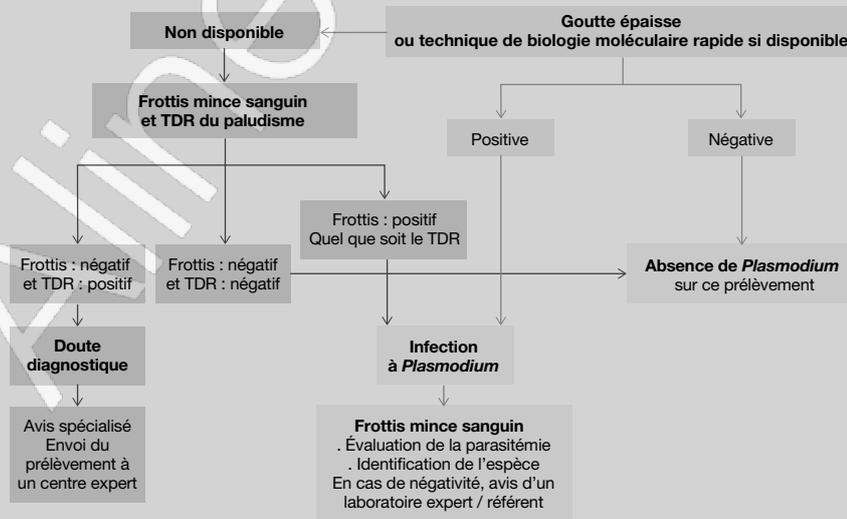
F-170-2 : Répartition mondiale du paludisme



**A**

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

Il est recommandé d'associer une technique sensible (goutte épaisse ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide si disponible) à un frottis mince sanguin



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)<sup># §</sup>

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 <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300 mmHg · si non ventilé : PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 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 % (adulte)	+++
++	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 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 sont listés dans le tableau T-170-1.**

3

## Argumenter l'attitude thérapeutique (F-170-4) et planifier le suivi du patient

### 1. CONNAÎTRE LES ANTI-PALUDIQUES (T-170-2)

- Atovaquone-proguanil.
- Artémimol-pipéraquline (combinaison à base d'artémisinine).
- Artéméther-luméfantrine (ACT).
- Quinine.
- Méfloquine.
- Chloroquine.

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.

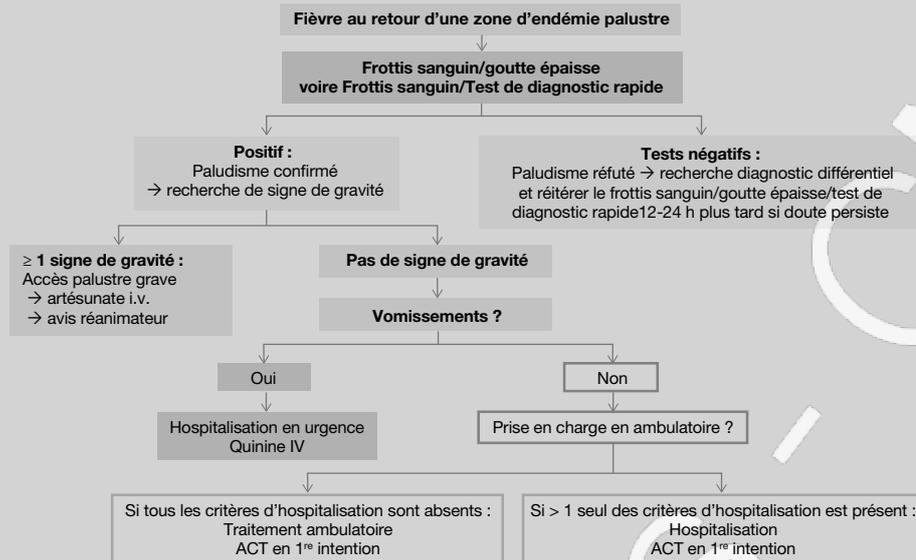
### Grossesse :

- Contre-indication absolue : doxycycline (prophylaxie).

B

A

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



B

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

Molécules	Voie	Précautions	Effets secondaires
<b>Quinine</b>	<b>Per os ou IV</b> Jamais IM (nécrose) 1/2 vie courte	<b>Index thérapeutique étroit</b> Perfusion glucosé, surveillance glycémie, surveillance QT	Acouphènes et vertiges fréquents Rarement : <b>hypoglycémie</b> , veinite Surdosage : toxicité <b>cardio-vasculaire</b> (hypotension, troubles de conduction)
<b>Artésunate</b>	IV	Aucune Surveillance hémolyse retardée	Anémie hémolytique retardée
<b>Chloroquine (Amino-4-quinoléine)</b>	<i>Per os</i>		Rares et bénins Rétinopathie si forte dose cumulée
<b>Méfloquine (Amino-alcool)</b>	<i>Per os</i> 1/2 vie longue 1 <sup>ère</sup> prise au moins 10 jours avant le départ (tester la tolérance du produit)	<b>Contre-indications :</b> allaitement, enfant < 15 kg (prophylaxie/curatif), antécédents de convulsions ou troubles psychiatriques, valproate de sodium Déconseillé si pratique de la plongée	Assez fréquents surtout en curatif. <b>Digestifs :</b> nausées/vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. <b>Neuro-psy :</b> cauchemars, sensations ébrieuses, dépression, vertiges, céphalées, insomnie
<b>Atovaquone + proguanil</b>	<i>Per os</i>		Effets secondaires digestifs, rash
<b>Doxycycline</b>	<i>Per os</i>	Contre-indication : enfant < 8 ans, grossesse	<b>Phototoxicité</b> , ulcérations œsophagiennes, troubles digestifs
<b>Artémether-luméfantrine (combinaison à base d'artémisinine (ACT))</b>	<i>Per os</i>	Contre-indication : 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse, allongement du QT (faire ECG avant traitement)	Rares
<b>Artémimol-pipéraquine (ACT)</b>	<i>Per os</i>	Contre-indication : 1 <sup>er</sup> 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/mm<sup>3</sup>, hémoglobine < 10 g/dL, créatinémie > 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 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, 4) de la présence de vomissements empêchant un traitement *per os*.

### 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<sup>re</sup> intention : arthéméter-luméfantrine, arténimol-pipéraquline.
- 2<sup>e</sup> intention : méfloquine ou atovaquone-proguanil.
- Paludisme grave : artésunate IV.

### Femme enceinte

- Paludisme non compliqué : hospitalisation et quinine ou à défaut, l'atovaquone-proguanil au 1<sup>er</sup> trimestre ; à partir du 2<sup>e</sup> trimestre, l'artémether-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.**

### 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 :  
Artémether-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

## 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 si possible imprégnés de perméthrine,
  - 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)

- Association proguanil + atovaquone.
- Méfloquine.
- Doxycycline.

La plupart des antimalariques (méfloquine, 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'association 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	Durée
Atovaquone-proguanil	Quotidienne	Séjour + 1 semaine
Doxycycline	Quotidienne	Séjour + 4 semaines
Méfloquine	Hebdomadaire	10 jours avant + séjour + 3 semaines

### 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 3 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/avisrapportsdomaine?clefr=310>)
- e-Pilly TROP, édition 2016. Ouvrage majeur de médecine tropicale disponible gratuitement en ligne : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>
- 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](http://www.infectiologie.com)