

Paludisme (99)

Docteur Marie-Pierre BRENIER-PINCHART, Professeur Hervé PELLOUX
Août 2002 (Mise à jour juin 2005)

Pré-Requis :

Pour commencer, nous vous proposons un cas clinique. Nous invitons également à effectuer, au préalable, les QCM de la leçon.

Cas clinique

Madame M., 55 ans, de retour en France depuis 10 jours après un voyage au Niger de 15 jours, présente depuis environ 24 heures une fièvre à 39°C associée à des nausées et des céphalées. Elle poursuit sa chimioprophylaxie par méfloquine (Lariam), 1 comprimé/semaine. Celle-ci a été débutée 1 semaine avant son départ et son médecin lui a prescrit pour encore 4 semaines.

1. La prise de méfloquine était-elle justifiée ?
2. A t-elle été correctement prescrite ?
3. De quels conseils doit toujours être associée une chimioprophylaxie ?
4. La prise de méfloquine exclue t-elle la suspicion d'accès palustre ?
5. Que pensez-vous des signes cliniques et de la durée de la période d'incubation ?
6. Quelle espèce de Plasmodium devez vous redouter ?
7. Y a t-il un risque de neuropaludisme ?
8. Quel sera le traitement de première intention chez cette patiente ?

Réponses

1- La prise de méfloquine est justifiée. Le Niger est dans la zone C où le risque de chloroquinorésistance des souches de P. falciparum est élevé (recommandations de l'OMS en 1999).

Oui, en chimioprophylaxie, la méfloquine (Lariam®) doit être prescrite une semaine avant le départ afin d'évaluer la tolérance et éviter l'arrêt du médicament au cours du voyage. Les prises se feront toutes les semaines à jour fixe et la dernière prise aura lieu 4 semaines après le retour.

3- Il convient d'insister sur l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques et d'une chimioprophylaxie. Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Toute pathologie fébrile au retour des tropiques doit être considérée à priori comme pouvant être d'origine palustre.

4- Aucune chimioprophylaxie ne permet d'exclure la possibilité d'un accès palustre.

5- Ces signes cliniques correspondent à l'accès de primo-invasion forme typique chez un sujet non prémuni. Les symptômes d'un accès à P. falciparum apparaissent en moyenne 12 jours après le retour de zone d'endémie. De plus, dans la grande majorité des cas les symptômes apparaissent dans les 2 mois, mais environ 3% des paludismes à P. falciparum sont apparus dans un délai supérieur ou égal à 2 mois.

6, 7- Il faut toujours redouter un accès à P. falciparum. Le risque d'évolution rapide vers une forme grave (neuropaludisme) des accès à P. falciparum est imprévisible.

7- Tout accès à P. falciparum peut évoluer vers un neuropaludisme.

8- Quinine (12 ème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la

Résumé :

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde. Cette protozoose est due à des hématozoaires du genre Plasmodium transmis par la piqûre d'un moustique, l'anophèle. Environ, 5000 cas de paludisme d'importation sont diagnostiqués en France chaque année. Il se manifeste cliniquement le plus souvent par un embarras gastrique fébrile mais le risque de complications neurologiques mortelles

fait toute la gravité de cette infection. Le paludisme est donc une urgence diagnostique et thérapeutique compte tenu du risque imprévisible d'évolution rapide vers un accès grave, le neuropaludisme (accès pernicieux), et vers les atteintes viscérales. Le traitement est compliqué par l'apparition de résistances aux médicaments antipaludéens.

Mots-clés :

Paludisme, Plasmodium falciparum, Malaria, neuropaludisme, accès palustre grave, urgences, chimioprophylaxie, voyages, fièvre au retour d'un séjour en zone tropicale, quinine.

Glossaire :

- **Protozoaire** : microorganisme eucaryote unicellulaire, comprenant les sporozoaires (Plasmodium sp, Toxoplasma gondii, autres coccidiodoses), les rhizoflagellés (Entamoeba sp, Trypanosoma sp, Leishmania sp).
- **Plasmodium falciparum** : espèce plasmodiale la plus redoutable. Il sévit intensément en Afrique subsaharienne. Il peut tuer par accès pernicieux (ou neuropaludisme) les sujets non prémunis ne se soumettant à aucune chimioprophylaxie : enfants autochtones (de 4 mois à 4 ans) et les sujets naïfs. Trois tableaux principaux peuvent être individualisés : accès « simple », accès pernicieux et le paludisme viscéral évolutif. Il n'existe pas de rechutes.
- **Accès de reviviscence** : rechute observée au cours des paludismes à P. vivax, P. ovale et P. malariae. Ils peuvent s'observer pendant 20 ans et même d'avantage (P. malariae).
- **Prémunition** : l'immunité palustre est précaire et instable, elle s'acquière lentement durant l'enfance (autochtone). Elle doit être entretenue pour durer. Elle se perd si la pression parasitaire est levée (étudiants africains faisant leurs études en France).

Références :

- Paludisme. In Parasitologie-Mycologie, ANOFEL, 6ème édition, Format utile, pages 108-126.
- Paludisme. In APPIT, ed. E. PILLY, Montmorency : 2M2 ed ; 1997 : pages 399-406.
- Malvry D, Djossou F, Thiebaut R, Le Bras M. Plasmodies-Malaria. Formes cliniques, diagnostic. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-507-A-20, 2000, 16 p.
- Malvry D, Djossou F, Receveur MC, Le Bras M. Plasmodies : traitement, prévention. Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses, 8-507-A-25, 2000, 17 p.
- Paludisme. Monographie, Revue du Praticien, n°3, 1998, p 251-297
- Gachot B, Bruneel F, Behr C. Paludisme grave. Revue du Praticien, n°16, 2001, p 638-643.
- 12ème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, HIA Bégin, Saint Mandé, 14 avril 1999,
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, HIA Bégin, saint Mandé, 14 avril 1999, Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum www.infectiologie.org/public/documents/consensus/palu-99.html
- Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°25/2000, Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2000 www.rnsp-sante.fr/beh/2000/0025/

Liens :

- Paludisme : Fléau mondial : <http://www.who.int/inf-fs/fr/am94.html>
- Liste détaillée par pays : www.rnsp-sante.fr/beh/2000/0025/

- Centre National de Surveillance de la Chimio-sensibilité français, publié régulièrement dans le BEH : www.rnsp-sante.fr/beh/2000/0025/
- www.infectiologie.org/public/documents/consensus/palu-99.html
- Examen microscopique : <http://asmt.louis.free.fr/>
- <http://www.who.int/inf-fs/fr/am94.html>
- <http://www.chu-rouen.fr/cap/grouppalu.html>
- Cycle parasitaire : http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm

Exercices :

1. Définition

Le paludisme est dû à des hématozoaires du genre Plasmodium. Cette infection est responsable d'environ 2 millions de morts par an dans le monde. 5000 cas de paludisme ont été diagnostiqués en France en 1998. La France est le 1er pays européen touché par le paludisme d'importation. Le paludisme est une urgence compte tenu du risque imprévisible d'évolution rapide vers une forme grave des accès à Plasmodium falciparum (neuropaludisme).

Le diagnostic du paludisme repose sur la conjonction d'un faisceau d'arguments : 1) épidémiologique : notion d'un voyage en zone d'endémie ; 2) clinique : fièvre au retour d'un voyage en zone tropicale et 3) biologique : présence de parasites dans le sang. Son traitement doit être entrepris le plus rapidement possible.

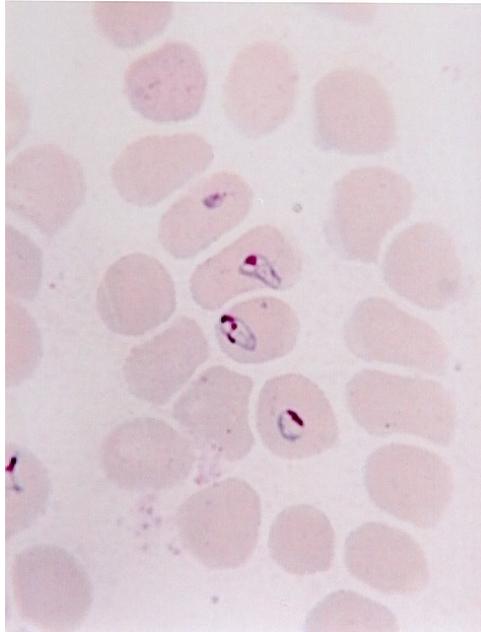


Photo : trophozoïtes de Plasmodium falciparum (Frottis mince)
(ANOFEL-Service de Parasitologie-Mycologie, CHU de Grenoble)

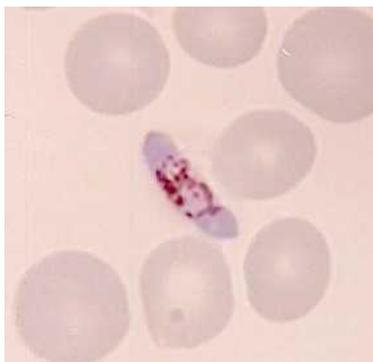


Photo : gamétoocyte de *Plasmodium falciparum* (Frottis mince)
(ANOFEL-Service de Parasitologie-Mycologie, CHU de Grenoble)

2. Situation dans le monde

Paludisme : Fléau mondial.

Plus de 36% de la population mondiale est exposé au risque de paludisme, soit 2,3 milliards de personnes. L'OMS évalue l'incidence à 300-500 millions de cas par an en considérant que les pays d'Afrique sub-saharienne représentent 90% de cette estimation.

La mortalité annuelle pratiquement toujours due à *Plasmodium falciparum* est de 1,5 à 2,7 millions de morts dont la majorité sont des enfants de moins de 5 ans.

En France, le nombre annuel de cas importés est estimé à environ 5000 dont une centaine sont des accès palustres graves dont 10 mortels. Ils sont secondaires à une infection à *Plasmodium falciparum* dans 85% des cas et environ 90 % des patients reviennent d'Afrique.

3. Agents pathogènes et répartition géographique

Quatre espèces plasmodiales peuvent être responsables de l'infection chez l'homme qui est le seul hôte réservoir = *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum*.

- *Plasmodium falciparum* : le plus répandu, à l'ensemble de la zone intertropicale. Son incubation est de 7 à 12 jours. Il est responsable de la fièvre tierce maligne, de l'accès pernicieux. Il évolue d'une seule tenue, sans rechutes. Il est rare de voir survenir un accès à *Plasmodium falciparum* plus de deux mois après le départ d'une zone d'endémie.
- *Plasmodium vivax* possède une répartition large mais il est absent en Afrique noire. Il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Sa durée d'incubation est variable (de 15 jours à plusieurs mois), il évolue avec des rechutes (accès de reviviscence).
- *Plasmodium ovale* est essentiellement retrouvé en Afrique noire, sa durée d'incubation est variable (15 jours à plusieurs années). Il est très proche de *P. vivax*.
- *Plasmodium malariae* présente une répartition plus clairsemée grossièrement superposable à celle de *P. falciparum*. Il est responsable de la fièvre quarte et d'accès de reviviscence même après un très long délai.

L'agent vecteur est un moustique : l'anophèle. Seule la femelle est hématophage et pique préférentiellement le soir et la nuit.

4. Cycle parasitaire

Les parasites ont un cycle asexué chez l'homme et un cycle sexué chez l'anophèle femelle. Au cours de la piqûre, un moustique infecté injecte les formes infestantes qui gagnent rapidement le foie (cycle exo-érythrocytaire). Après une phase de multiplication, les parasites sont libérés dans la circulation sanguine et pénètrent dans les hématies (cycle intra-érythrocytaire). La succession de cycles érythrocytaires provoque les accès fébriles concomitants à la libération d'antigènes et à une hémolyse.

5. Clinique

5.1. Accès palustre simple

On distingue les accès de primo-invasion et les accès de la phase d'état à fièvre périodique. Le tableau clinique des accès de primo-invasion est celui d'un embarras gastrique fébrile associé à des céphalées et des myalgies. Une hépatomégalie peut parfois être retrouvée. Puis va succéder la phase d'état avec une périodicité des accès thermiques. Ces accès palustres sont caractérisés par la succession de 3 phases à rythme régulier : frissons, chaleur, sueur. Dans la réalité, les accès sont souvent moins typiques.

5.2. Accès palustre grave

Les critères de gravité ont été définis en 1990 par l'OMS, mais en pratique quotidienne la définition du paludisme grave doit être plus large. Chez l'adulte non immun, il peut s'agir du neuropaludisme (accès pernicleux), mais un tableau d'état septique grave n'est pas rare. Le neuropaludisme se caractérise par des troubles de la conscience (coma calme), des convulsions et des troubles neurologiques (troubles du tonus, troubles cérébelleux...). Des manifestations viscérales peuvent être associées : splénomégalie, hépatomégalie, hypoglycémie, ictère, anémie, œdème aigu du poumon, collapsus, insuffisance rénale fonctionnelle et troubles de la coagulation. Ces accès graves non traités sont mortels, mais correctement traités la mortalité reste cependant élevée.

5.3. Paludisme viscéral évolutif

Il survient chez des sujets insuffisamment prémunis et exposés à des infestations répétées (enfants autochtones, adulte expatrié sous chimioprophylaxie insuffisamment efficace). Il associe une anémie, une dyspnée, une splénomégalie, une fièvre modérée et un retard staturo-pondéral chez l'enfant.

6. Diagnostic

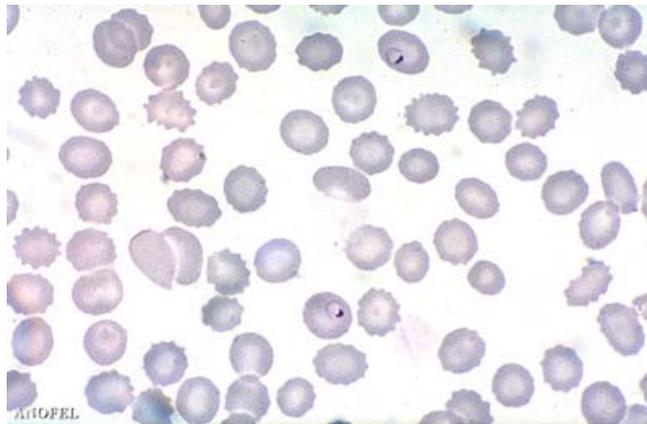
Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence.

6.1. Arguments biologiques indirects

L'anémie est facultative et dépend du stade évolutif de la maladie. Une leucopénie ou une leucocytose peuvent être observées. Une thrombopénie est souvent observée au cours du paludisme à *P. falciparum* (75% des cas), elle est beaucoup moins fréquente avec les autres espèces.

6.2. Examens microscopiques directs

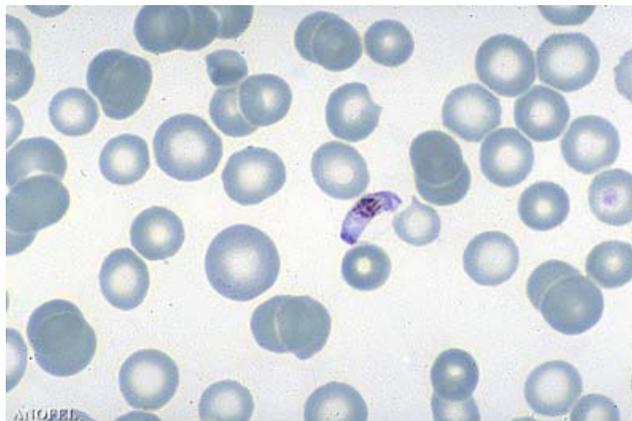
Aucun élément du tableau clinique du paludisme n'est spécifique de l'infection. Il est donc important de confirmer le diagnostic par la mise en évidence de ces hématozoaires. Le prélèvement doit être fait immédiatement sans attendre un frisson ou un pic thermique. Ce diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite par l'examen microscopique d'un frottis de sang. Cette technique de référence permet d'établir un diagnostic d'espèce et d'évaluer la parasitémie. D'autres techniques plus rapides sont fréquemment associées au frottis mince : la goutte épaisse, ou des techniques plus récentes (QBC®, détection d'antigènes). La sérologie n'a pas sa place dans le diagnostic biologique d'un accès palustre, sa principale indication est la prévention du paludisme transfusionnel.



[Photo : frottis de sang : Plasmodium falciparum- Trophozoite \(MGG\)](#)

Les jeunes trophozoïtes de *P. falciparum* ont l'aspect d'une bague à chaton. Leur diamètre est égal ou inférieur au tiers de l'hématie dont la forme n'est pas modifiée. Ils sont tricolores : cytoplasme bleu, vacuole blanche, noyau rouge.

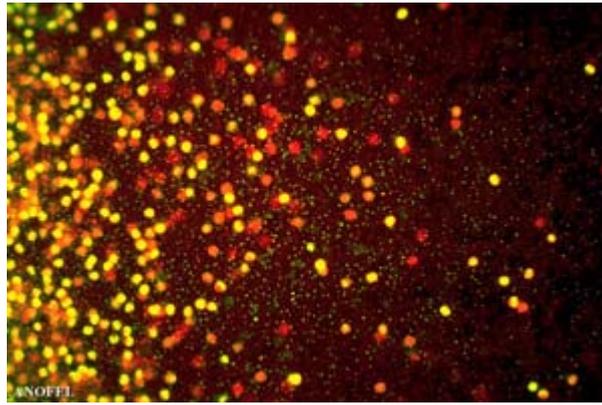
(ANOFEL-Parasitologie-Mycologie-CHU Angers)



[Photo : frottis de sang : Plasmodium falciparum- gamétocyte \(MGG\)](#)

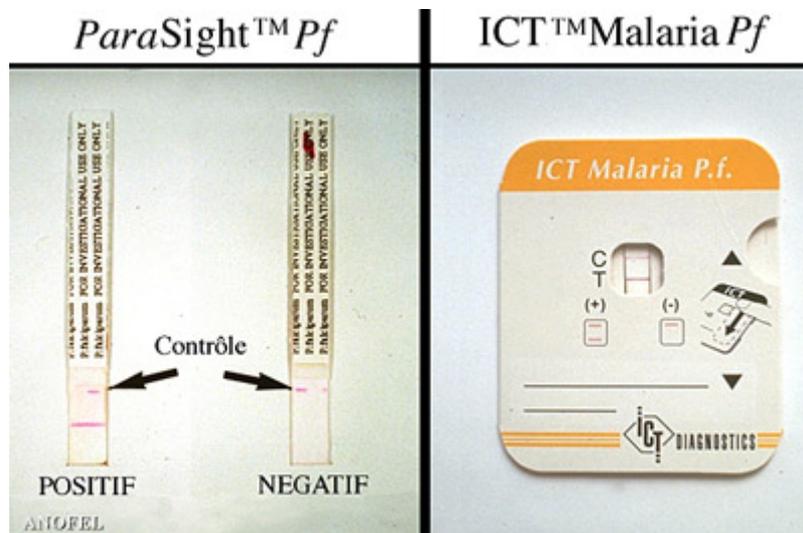
Les gamétocytes de *P. falciparum* ont grossièrement la forme d'une banane ou d'un croissant aux pointes mousses. Le noyau rouge foncé est situé au centre, de même que le pigment.

(ANOFEL-Parasitologie-Mycologie-CHU Angers)



[Photo : recherche de Plasmodium sp. Par la technique du QCB® Malaria](#)

Dans un tube capillaire hépariné muni d'un flotteur, coloration des parasites par l'acridine orange. Après centrifugation, examen du tube en microscopie à fluorescence. Les trophozoites apparaissent sous forme de points verts fluorescents.
(ANOFEL-Parasitologie-CHU-Lyon)



[Photo : Paludisme à P. falciparum. Recherche d'antigènes circulants.](#)

La recherche des antigènes circulants (ici, HPR2) se fait sur bandelette à l'aide d'un anticorps monoclonal. C'est une aide au diagnostic qui ne saurait se substituer à la recherche directe des Plasmodium sur goutte épaisse et frottis.

(ANOFEL-Parasitologie-CHU-Lyon)

7. Traitement

La prise en charge ambulatoire est possible sous certaines conditions très strictes. Habituellement, les formes non compliquées relèvent d'une hospitalisation et d'une surveillance d'une durée minimum de 24h. La constatation de signes de gravité impose l'orientation en réanimation. La quinine ou la méfloquine sont les médicaments à utiliser en première intention.

7.1. Schémas de traitement du Paludisme à *P. falciparum* (adulte)

- Quinine : Per os : 8mg/kg de quinine trois fois/j pendant 7 jours
- Méfloquine (Lariam®) : Per os : 25mg/kg répartis en 2 ou 3 prises avec 6 à 12 heures d'intervalle : le entre chaque prise

- Quinine : IV : 8mg/kg de quinine diluée dans du sérum glucosé 5% et administrée en perfusion lente de 4h répétée trois fois/j, ou en perfusion continue sur 24 h. Puis relais per os par quinine ou méfloquine

L'Halofantrine (Halfan®) ne doit plus être administrée en première intention.

Traitement d'une forme grave :

Quinine : IV : Dose de charge de 17mg/kg de quinine en 4 heures puis traitement d'entretien de 8mg/kg toutes les 8 heures soit en continu, soit en perfusion de 4 heures

En cas de suspicion de souches de sensibilité diminuée à la quinine (Asie du sud Est, Amazonie), une association à la doxycycline est recommandée.

L'Arthemeter est exceptionnellement indiqué : en cas de résistance vraie ou de contre-indication formelle à la quinine (autorisation temporaire d'utilisation).

La prise en charge d'un accès grave devra se faire dans un service de réanimation. Au traitement spécifique sera associé un traitement symptomatique par anticonvulsivants, antibiotiques, rééquilibre hydroélectrolytique, oxygénation, transfusion en fonction des troubles observés.

7.2. Prise en charge chez l'enfant

Trois médicaments sont utilisables l'halofantrine, la méfloquine et la quinine. Le respect des contre-indications de l'halofantrine et la surveillance de l'électrocardiogramme limitent probablement le risque de complications cardiaques (observées chez l'adulte).

8. Prophylaxie

La chimioprophylaxie est le complément des mesures de protection contre les moustiques. La meilleure prévention est de ne pas se faire piquer par les moustiques vecteurs !

- L'évitement des piqûres de moustiques associera : des répulsifs (DEET, 35/35), des vêtements longs et des moustiquaires imprégnées et l'utilisation des insecticides.
- La décision de prescription d'une chimioprophylaxie et de son type dépend de l'évaluation du risque non seulement de transmission, mais également de la chloroquino-résistance. Le Centre National de Surveillance de la Chimio-sensibilité français (publié régulièrement dans le BEH) découpent en 3 groupes les pays impaludés.

	Risque	Prophylaxie
Groupe 0	Zone sans paludisme	Pas de chimioprophylaxie
Groupe 1	Zone sans chloroquinorésistance	Chloroquine (Nivaquine®) 100mg/j tous les jours depuis le départ jusqu'à 4 semaines après le retour
Groupe 2	Zone de chloroquinorésistance	Chloroquine 100mg/j + proguanil (200mg/j) (Savarine®) tous les jours depuis le départ jusqu'à 4 semaines après le retour
Groupe 3	Zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance	Méfloquine (Lariam®) 250 mg une fois par semaine, 1ère prise 1 semaine avant le départ (tolérance) jusqu'à 4 semaines après le retour
	Zones de résistance particulières d'Asie du Sud Est et d'Amazonie	Doxycycline 100mg/j (hors AMM)

Tableau : zones de chloroquinorésistance :

Groupe 1 : Moyen Orient, Amérique centrale, Chine Nord Est

Groupe 2 : Afghanistan, Inde, Afrique de l'Ouest

Groupe 3 : Afrique intertropicale, Asie du sud-Est

(Tous droits réservés)

Une chimioprophylaxie n'est jamais efficace à 100%. Toute fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire.