

Paludisme

**Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
(ANOFEL)**

2014

Table des matières

Introduction.....	4
1. Agent pathogène.....	4
2. Vecteur.....	6
3. Cycle.....	6
3.1. Chez l'homme.....	7
3.2. Chez l'anophèle femelle.....	8
3.3. Modalités de transmission.....	8
4. Répartition géographique.....	8
5. Modalités épidémiologiques.....	10
5.1. Immunité naturelle.....	10
5.2. Immunité acquise.....	10
6. Physiopathologie.....	11
7. Clinique.....	13
7.1. Accès palustre de primo-invasion à <i>P. falciparum</i>	13
7.2. Accès palustre à fièvre périodique.....	13
7.3. Le paludisme grave.....	14
7.4. Critères de gravité définis par l'OMS.....	15
7.5. Autres complications.....	16
7.6. Formes cliniques.....	17
8. Diagnostic.....	18
8.1. Signes d'orientation.....	18
8.2. Diagnostic biologique direct.....	19
8.2.1. Le prélèvement.....	19
8.2.2. Techniques de référence.....	19
8.2.3. Autres techniques.....	21
8.3. Diagnostic biologique indirect.....	22
9. Traitement curatif.....	22
9.1. Prise en charge d'une forme non compliquée.....	23
9.1.1. Accès palustre à <i>P. falciparum</i>	23
9.1.2. Accès palustre à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> ou <i>P. malariae</i> ou <i>P. knowlesi</i>	24
9.2. Prise en charge d'un paludisme grave.....	24
10. Prévention.....	25
10.1. Prévention individuelle.....	25
10.2. Prévention collective.....	26

Objectifs ENC

- **Item 89. Déficit neurologique récent :**
 - Diagnostiquer un déficit neurologique récent.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge, notamment en unité neurovasculaire en cas de suspicion d'accident vasculaire cérébral.

- **Item 144. Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte :**
 - Diagnostiquer la cause. Conduire le diagnostic étiologique d'une fièvre aiguë.
 - Connaître les indications et les modalités du traitement symptomatique d'une fièvre aiguë.
 - Identifier les situations d'urgence et celles imposant l'hospitalisation d'un patient fébrile.

- **Item 166. Paludisme :**
 - Connaître les circonstances imposant la recherche d'un paludisme et les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic et d'évaluer le retentissement.
 - Connaître les critères de gravité, les principes de l'hospitalisation.
 - Connaître le traitement et les principes de la surveillance d'un accès palustre.
 - Connaître les principes de la prévention antivectorielle et de la protection médicamenteuse.
 - Accéder aux sources d'information permettant la mise en oeuvre des mesures de prophylaxie adaptées.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

- **Item 170. Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants :**
 - Diagnostiquer les pathologies infectieuses les plus fréquentes rencontrées chez les migrants.
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptés aux conditions de vie des migrants.

- **Item 171. Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant: conseils avant le départ, pathologies du retour: fièvre, diarrhée, manifestations cutanées :**
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptée, y compris la vaccination anti-amarile.
 - Connaître les principales causes de fièvre, diarrhée, de manifestations cutanées et de manifestations cutanées au retour d'un pays tropical.
 - Connaître les symptômes d'une dengue, d'une infection à chikungunya.

- **Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :**
 - Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.

- **Item 209. Anémie chez l'adulte et l'enfant :**
 - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
 - Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carenciales et planifier leur suivi.

- **Item 210. Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant :**
 - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

- **Item 272. Splénomégalie :**
 - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie et demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

- **Item 331. Coma on traumatique chez l'adulte et l'enfant :**

- Diagnostiquer un coma non traumatique.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge pré-hospitalière et hospitalière.
- **Item 338. Etat confusionnel et troubles de la conscience chez l'adulte et l'enfant :**
 - Diagnostiquer un état confusionnel et un trouble de la conscience.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge pré-hospitalière et hospitalière.
- **Item 341. Convulsions chez le nourrisson et l'enfant :**
 - Diagnostiquer une convulsion chez le nourrisson et chez l'enfant.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge pré-hospitalière et hospitalière (posologies).

Introduction

Le paludisme (malaria en anglais) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise par des moustiques du genre *Anopheles*. Cette maladie, surtout importante pour les populations vivant en zone d'endémie (zone intertropicale), l'est aussi pour les voyageurs.

1. Importance à l'échelle mondiale

- En 2009 le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale. On estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie.
- Le nombre d'accès palustres survenant chaque année à travers le monde semble diminuer, il est estimé entre 250 à 500 millions, entraînant la mort d'environ 750000 à 1 millions de personnes, parmi lesquelles une majorité de jeunes enfants vivant en Afrique sub-saharienne.
- Le paludisme représente une charge financière énorme pour les populations et par conséquent la maladie constitue un obstacle au développement des pays concernés, notamment en Afrique.

Pour toutes ces raisons, la lutte contre le paludisme constitue, avec la lutte contre le SIDA et la tuberculose, un des « Objectifs Du Millénaire » définis par les Nations-Unies, et le « Fond Mondial » est destiné à approvisionner les pays demandeurs en médicaments.

2. Importance pour les voyageurs

A une échelle tout à fait différente, le paludisme est important aussi pour les voyageurs. L'augmentation actuelle des échanges internationaux fait que tout médecin exerçant en France métropolitaine peut être confronté au paludisme dans sa pratique quotidienne. En France, en 2010 le nombre de cas de paludisme d'importation diagnostiqués était estimé à environ 4600. Chaque année, moins de 20 personnes meurent en France du paludisme.

- Le paludisme reste une maladie potentiellement mortelle pour un sujet non-immun (cas des voyageurs).
- Au cours des dernières années, la prévention individuelle est redevenue difficile en raison de l'augmentation des résistances du parasite vis-à-vis des traitements préventifs.
- Actuellement aucun vaccin n'est commercialisé.

1. Agent pathogène

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel des singes (macaques) d'Asie qui vient de passer récemment chez l'homme. Les cinq espèces diffèrent par des

critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces. En effet *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers le monde, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles.

Plasmodium falciparum

Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie). L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces. **Plus de 90% des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie.** *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme. C'est l'espèce la plus fréquemment observée en France, responsable de plus de 80 % des paludismes dit « d'importation », c'est à dire contractés en zone d'endémie mais se révélant en France métropolitaine après le retour.

Plasmodium vivax

Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif (observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest) ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection par *P. vivax*. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne, c'est-à-dire due à un cycle érythrocytaire de 48 heures) mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant. De plus on commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses à *P. vivax* à la chloroquine.

P. ovale

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique) et provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où cette dernière espèce n'existe pas.

P. malariae

Il sévit sur les trois continents, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés, certains évoquent la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales.

P. knowlesi

Il sévit en Asie du Sud-Est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo), en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et le singe. Il est morphologiquement proche de *P. malariae*. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne.

Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitémie. A ce jour aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce.

2. Vecteur

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. **Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures.** Cela explique que l'utilisation des moustiquaires est le moyen de prévention individuelle le plus efficace.

Les larves d'anophèles se développent dans les collections d'eau. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture, rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de l'ordre de 30 jours.

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles ; toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles, qui ont une préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'homme plutôt que sur l'animal et les espèces endophiles qui se reposent à l'intérieur des maisons. De très nombreux facteurs climatiques et/ou environnementaux, naturels (sécheresses, variations de température ...) ou dus à l'activité humaine (assèchement de marécages, construction de barrages, irrigations, construction de routes ...) peuvent modifier la répartition des anophèles dans une région donnée et par conséquent influencer la transmission du paludisme. La répartition des anophèles à travers le monde dépasse largement celle du paludisme. Si les conditions favorables de réimplantation dans des foyers actuellement éradiqués survenaient, la transmission pourrait s'y établir de nouveau. Par ailleurs des résistances aux insecticides sont apparues limitant les moyens de lutte.

Biotope favorable à la prolifération des anophèles

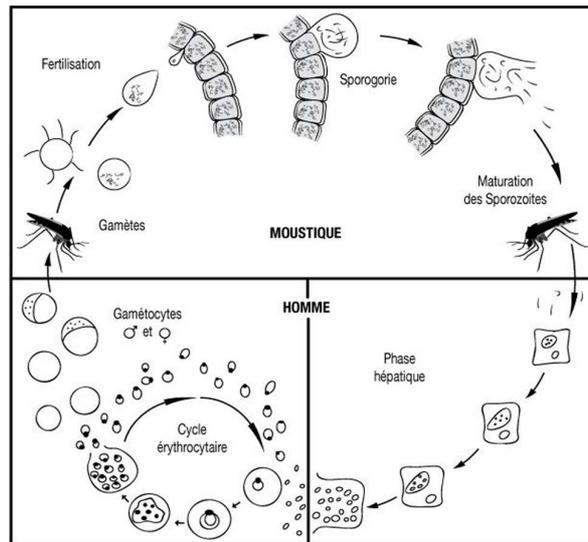


3. Cycle

Le cycle se déroule successivement chez l'**homme** (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'**anophèle** (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

Figure 1 : Cycle du Plasmodium



3.1. Chez l'homme

- **Schizogonie pré-érythrocytaire**

Les **sporozoïtes** inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en **schizontes pré-érythrocytaires** ou « corps bleus » (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de **mérozoïtes** dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

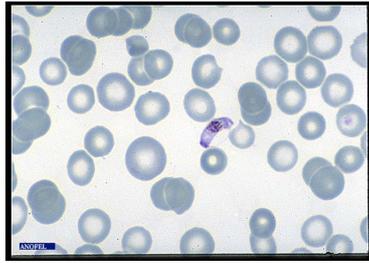
Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescent (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni-semble-t-il pour *P. knowlesi*.

- **Schizogonie érythrocytaire**

Très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en **trophozoïte** puis en schizonte prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les **schizontes érythrocytaires** arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre de tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone.

Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours.

Figure 2 : Gamétocyte femelle de *P. falciparum*



3.2. Chez l'anophèle femelle

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en **gamètes mâles et femelles** qui fusionnent en un œuf libre, mobile appelé **ookinète**. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en **oocyste**. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae*.

3.3. Modalités de transmission

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie. Le paludisme est transmis, pendant la nuit, par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle.

La phase sanguine du cycle rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé. En pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie.

Figure 3 : Femelle du genre Anopheles se gorgeant



4. Répartition géographique

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde. En revanche il est important de comprendre qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie évoqués précédemment (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium* ...) la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village.

- **Europe**

Officiellement, le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les Etats de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie.

En revanche, la Fédération de Russie (dont la partie européenne comprenant la région de Moscou) est à

surveiller car il y persisterait une transmission de paludisme dû à *P. vivax* espèce capable de se réimplanter temporairement dans tout le sud de l'Europe (par exemple en Italie, Corse, ...). Ainsi en 2011 *P. vivax* est réapparu en Grèce (cas autochtones). A noter que l'on décrit parfois des cas de paludisme d'aéroport en lien avec l'importation de moustiques infestés dans les bagages ou les cabines des avions venant des zones d'endémies.

- **Afrique**

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae*. *P. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. Il existe une transmission, faible, en Afrique du Nord (Algérie), essentiellement due à *P. vivax*, ainsi qu'au Cap-Vert et à l'île Maurice. L'île de la Réunion est indemne. En revanche, la transmission est bien présente aux Comores, dont Mayotte, et à Madagascar où coexistent quatre espèces.

- **Amérique**

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord.

La transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-Mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe.

En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléines dans tout le bassin amazonien) et à *P. vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et en forêt. Les villes, notamment Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont indemnes. D'une manière générale toutes les grandes villes américaines sont indemnes sauf en Amazonie. Rappelons qu'il n'y a plus de transmission au-dessus de 2500 mètres.

- **Asie**

Toute l'Asie du Sud-Est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos, Malaisie, Indonésie, Philippines) est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes) à *P. vivax* et à *P. knowlesi*. Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *P. vivax* et *P. falciparum* mais ne sont pas concernées par le phénomène de multirésistance. A la différence de l'Afrique, où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes (sauf les villes indiennes).

- **Océanie**

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu) ; d'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï ... L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

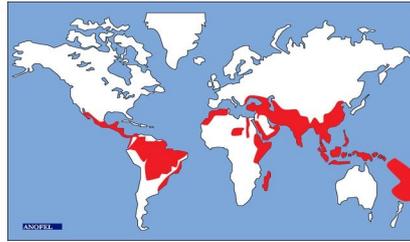
- **Proche et Moyen Orient**

P. falciparum sévit sur la côte Ouest de la péninsule arabique et au Yémen. Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Qatar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres états (Syrie, sud-est de la Turquie, Emirats Arabes Unis et Oman).

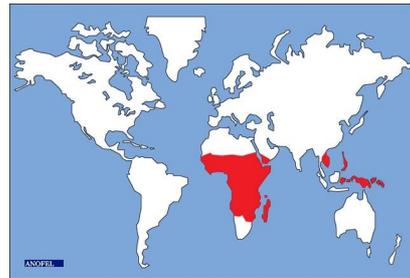
Principaux foyers du paludisme à *P. falciparum*



Principaux foyers du paludisme à *P. vivax*



Principaux foyers du paludisme à *P. ovale*



5. Modalités épidémiologiques

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs. Nous avons déjà évoqué le rôle de la distribution des anophèles et leur capacité vectorielle, ainsi que les caractéristiques biologiques des parasites. Un autre facteur extrêmement important est le rôle de l'immunité. Même si le paludisme entraîne la mort d'un très grand nombre de personnes chaque année (entre 750 000 et 1 million) la mortalité est faible (<1%) par rapport au nombre présumé d'accès palustres survenant sur une même période. La réponse clinique à l'infection est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès grave pouvant entraîner la mort du patient.

5.1. Immunité naturelle

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin Duffy négatif, et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune, facteurs ethniques ...

5.2. Immunité acquise

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. **Cette immunité n'est pas stérilisante** (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique que, en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie, à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise et jusqu'à 4 à 6 ans. Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave.

Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés). En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive. Un sujet transplanté en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Lorsqu'il retourne dans son pays, il est redevenu vulnérable, au même titre un sujet « neuf » récemment arrivé en zone d'endémie. Cette situation est fréquemment observée dans les hôpitaux français où, chaque année, de nombreux accès palustres sont diagnostiqués chez des sujets africains, vivant en France depuis plusieurs années, et qui sont retournés dans leur pays pour des vacances.

En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'**état de prémunition** plutôt que d'immunité. Bien évidemment un sujet n'ayant jamais vécu en zone d'endémie (voyageur, expatrié récent) est totalement exposé au risque de paludisme grave, quel que soit son âge.

Les zones épidémiologiques et indices

- **Zones épidémiologiques**

La variation de transmission d'une région à l'autre permet de définir des zones épidémiologiques.

Zones épidémiologiques

Zone	Transmission	Immunité chez l'adulte	Type de paludisme
Holoendémique	<i>Intense toute l'année</i>	<i>Solide</i>	<i>Paludisme stable</i>
Hyperendémique	<i>Intense avec variation saisonnière</i>	<i>Significative</i>	<i>Paludisme stable</i>
Mésoendémique	<i>Variable</i>	<i>Non significative</i>	<i>Paludisme instable</i>
Hypoendémique	<i>Faible</i>	<i>Nulle</i>	<i>Paludisme instable</i>

- **Indices paludométriques**

Ces indices sont les outils qui permettent aux épidémiologistes d'évaluer, dans une région donnée, le niveau de l'endémie palustre.

▣ **Indice plasmodique (IP)** : pourcentage de sujets examinés ayant des hématozoaires dans le sang.

▣ **Indice splénique (IS)** : nombre de sujets présentant une splénomégalie par rapport à 100 sujets examinés. Ces 2 indices ont été très utilisés chez les enfants âgés de 2 à 9 ans pour définir les différentes zones d'endémie.

▣ **Enquêtes séro-immunologiques** : elles permettent également d'évaluer les taux d'anticorps par classe d'âge et de suivre leurs variations saisonnières. Leur valeur est plus grande que celle de l'indice splénique car les étiologies de splénomégalies tropicales sont multiples.

▣ **Indice sporozoïtique et oocystique** : pourcentage des anophèles femelles présentant respectivement des sporozoïtes dans les glandes salivaires et des oocystes sur la paroi externe de l'estomac. Bien qu'il existe de nombreuses espèces de *Plasmodium* d'animaux présentes chez les anophèles, ces indices peuvent refléter l'anthropophilie du moustique.

6. Physiopathologie

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

Le sang

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne), dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des mérozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes mélanifères).

Figure 4 : Leucocyte mélanifère



Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

La rate

La rate est hypertrophique, molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncé, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. L'augmentation de volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). L'activité phagocytaire concerne les globules rouges parasités, les débris cellulaires, le pigment parasitaire.

Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares.

Le foie

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoiné, associée à des dépôts d'hémossidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires.

Physiopathologie de l'accès grave

Le neuropaludisme (accès pernicleux = « cerebral malaria » des anglo-saxons) et l'anémie, sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Basées au départ sur des études anatomopathologiques post-mortem réalisées chez des patients décédés de neuropaludisme, de très nombreuses recherches ont été développées pour élucider sa physiopathologie. Plusieurs théories, probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de Plasmodium, adhérant aux cellules endothéliales des micro-vaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs.

Séquestration :

*Les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds (cerveau mais aussi reins, poumons ...). Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (**cytoadhérence**) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des **récepteurs moléculaires** présents à la surface des globules rouges parasités (PfEMP1) et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (ICAM-1). Cette séquestration peut aussi être accentuée par des blocages dans les capillaires due à une déformabilité moindre des hématies parasitées, et à la formation de « **rosettes** » : agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées*

Cytokines et autres médiateurs :

Des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ , IL1, IL6...) et différents produits métaboliques (NO, acide lactique ...) sont produits, en cascade, au cours du neuropaludisme. Leur action se conjugue probablement au phénomène de blocage circulatoire conséquence de la

séquestration. Les modèles expérimentaux étant forcément réducteurs, il est difficile de savoir comment s'articulent, in vivo, ces différents mécanismes. Ce qui a été décrit au niveau du cerveau est probablement vrai au niveau des autres organes (reins, poumon, placenta...) expliquant la défaillance multiviscérale parfois observée lors d'un accès grave. Il apparaît évident maintenant que la physiopathologie du paludisme grave est probablement beaucoup plus complexe qu'on a pu le penser initialement.

7. Clinique

7.1. Accès palustre de primoinvasion à *P. falciparum*

C'est la forme clinique la plus souvent observée en France métropolitaine car elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie elle est observée chez les jeunes enfants.

Incubation

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

Invasion

Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « **d'embarras gastrique fébrile** ». L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpès labial.

Le tableau clinique est donc totalement **non spécifique** et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic » si l'on n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Or le malade peut, à tout moment et en quelques heures, évoluer de « l'accès simple » (c'est à dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée. Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave. **En conséquence le diagnostic du paludisme est une urgence médicale : «toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre EST UN PALUDISME jusqu'à preuve du contraire ».**

7.2. Accès palustre à fièvre périodique

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « **frissons, chaleur, sueurs** » survenant tous les 2 ou 3 jours. En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primoinvasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial.

L'accès est souvent précédé d'une **phase prodromique**, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- **stade de frissons** : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39°C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.
- **stade de chaleur** : la température peut dépasser 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.
- **stade de sueurs** : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines

foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures et s'accompagne d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise.

Cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- **fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5 ...** Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.
- **fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7 ...** Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*.
- **fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures** pour les rares accès dus à *P. knowlesi* ou, parfois, pour des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24 heures.

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique.

7.3. Le paludisme grave

Le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois, même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade.

Il est donc absolument fondamental de connaître les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence, si nécessaire dans une Unité de Soins Intensifs. **Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale.**

On regroupe sous le terme de **neuropaludisme (accès pernicieux ou "cerebral malaria" chez les anglo-saxons)** toutes les manifestations neurologiques conséquence de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions.

Le début peut être progressif ou brutal

L'accès pernicieux à début progressif est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs. L'examen clinique peut déjà révéler une composante neurologique faisant évoquer l'évolution vers un paludisme grave.

En pratique clinique : « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme ».

Le neuropaludisme à début brutal se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (< 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures.

Phase d'état

La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète pouvant associer :

- **Troubles de la conscience** : ils sont constants mais d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Le coma est généralement calme, sans rigidité de nuque (ou très discrète), sans photophobie, accompagné d'une abolition du réflexe cornéen.
- **Convulsions** : nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte ; elles peuvent être inaugurales. Elles peuvent être généralisées ou localisées, espacées dans le temps ou au contraire réaliser un état de mal convulsif. Elles peuvent parfois être pauci-symptomatiques (clonies des lèvres, des muscles faciaux, mouvements oculaires rapides, salivation excessive). Elles doivent être distinguées des convulsions hyperthermiques : pour être retenues elles doivent être répétées dans le temps ($\geq 2 / 24$ heures) avec une phase post-critique de trouble de la conscience > 15 mn.
- **Troubles du tonus** : le malade est généralement hypotonique. La raideur et l'opisthotonos peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de mauvais pronostic. Les réflexes ostéo-tendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis (de mauvais pronostic).
- **Autres signes cliniques associés** : les signes neurologiques peuvent dominer le tableau clinique ou être associés à d'autres manifestations viscérales. Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins, les poumons (risque d'œdème pulmonaire), le foie ... Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).

Evolution

Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours. Avec une prise en charge adaptée, la mortalité reste lourde (10 à 30 %). Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic.

7.4. Critères de gravité définis par l'OMS

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave. Mais il est important de noter que ces critères, élaborés en zone d'endémie, n'ont pas été validés sur une population non-immune (cas de la majorité des paludismes d'importation observés en France) et notamment pas chez les enfants voyageurs.

D'après : WHO 2000, Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94, supplement 1

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	$\geq 2 / 24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte

	TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Oedème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L
Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)

En France, suite à la conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* (1999, révisée en 2007), les critères de gravité ont été adaptés aux tableaux cliniques observés chez ces patients et aux moyens des hôpitaux métropolitains.

Les manifestations les plus pertinentes à prendre en compte pour une prise en charge en soins intensifs ou en réanimation (fréquence et mauvais pronostic) sont les suivantes :

- défaillance neurologique (de l'obnubilation au coma),
- convulsions répétées,
- défaillance respiratoire,
- défaillance cardiocirculatoire,
- ictère,
- acidose et/ou hyperlactatémie,
- hyperparasitémie,
- insuffisance rénale imposant une épuration extrarénale

7.5. Autres complications

L'infection palustre peut entraîner, de manière directe ou indirecte d'autres complications. Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques et surviennent donc de manière exceptionnelle chez des sujets caucasiens. En revanche on peut encore observer ces tableaux en zone d'endémie ou, en Europe, chez des migrants ayant vécu de nombreuses années en zone d'endémie et ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante. Il faut citer le **paludisme viscéral évolutif**, la **splénomégalie palustre hyperréactive** et la **fièvre bilieuse hémoglobinurique**.

- Paludisme viscéral évolutif

*Il s'agit d'une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Cliniquement le tableau associe : une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et oedèmes), une splénomégalie importante, une fébricule autour de 38° avec parfois des poussées thermiques plus importantes et, chez l'enfant, un retard staturo-pondéral. Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade (mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile), la sérologie du paludisme est positive mais avec un taux d'anticorps classiquement moins élevé qu'en présence d'une splénomégalie **palustre***

hyperréactive (voir plus loin), le taux d'IgG est élevé mais le taux d'IgM est normal. L'évolution sous traitement prolongé est spectaculaire.

- Splénomégalie palustre hyperréactive (SMH)

Initialement décrit sous le nom de « Splénomégalie Tropicale Idiopathique », la SPH a surtout été décrite chez l'autochtone vivant en zone impaludée. A la différence du paludisme viscéral évolutif, elle s'observe plus volontiers chez l'adulte. Il s'agit d'une maladie des immuno-complexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. Il en résulte une splénomégalie avec hypersplénisme entraînant une chute des 3 lignées sanguines et production d'IgG et IgM en quantité exagérée. La sérologie anti-malarique doit être fortement positive pour pouvoir retenir le diagnostic, qui face à une splénomégalie, doit rester un diagnostic d'exclusion. L'évolution est favorable sous traitement antipaludique mais très lente.

- La fièvre bilieuse hémoglobinurique

*Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immuno-allergique. Classiquement elle survenait chez un ancien paludéen à *P. falciparum* soumis, plusieurs années auparavant, à une chimioprophylaxie, souvent irrégulière, par la quinine. Elle consiste en une hémolyse intravasculaire. Le début est brutal marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligo-anurie faite « d'urines porto ». Parmi les facteurs déclenchant on retient classiquement une nouvelle prise de quinine, le froid (« fièvre de débarquement ») mais des tableaux similaires ont été observés récemment avec l'halofantrine et la méfloquine. Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale.*

7.6. Formes cliniques

Paludisme chez l'enfant

Dans les pays développés, du fait de la multiplication des transports aériens, le nombre de paludismes d'importation augmente régulièrement dans les services de pédiatrie, mais les formes graves sont rares chez l'enfant. Les critères de gravité de l'OMS n'ont pas été évalués chez l'enfant voyageur. En pratique les signes de gravité les plus importants sont neurologiques : convulsions et troubles de conscience. **Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. Il faut aussi se méfier des formes trompeuses particulièrement fréquentes chez l'enfant** : inconstance de la fièvre, troubles digestifs dominant le tableau clinique, tableau abdominal pseudo-chirurgical.

En zone d'endémie les 2 formes cliniques les plus fréquemment observées en pédiatrie sont l'anémie grave et le neuropaludisme. La prévalence respective de ces 2 complications varie en fonction de l'intensité de transmission dans la région considérée. En zone de paludisme stable (transmission intense) on observe préférentiellement les anémies graves chez les plus jeunes enfants (< 2 ans) et le neuropaludisme chez les plus grands (2 - 5 ans). A partir de 5 ans en moyenne, l'acquisition progressive d'un état de prémunition fait diminuer le risque d'accès grave. L'hypoglycémie et l'acidose métabolique (pouvant entraîner une détresse respiratoire) sont deux autres critères importants chez l'enfant. Les autres signes de gravité sont beaucoup moins souvent retrouvés que chez l'adulte.

Paludisme chez la femme enceinte

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec un double risque :

- risque d'accès grave chez la mère
- risque pour le fœtus : avortement spontané ou accouchement prématuré, petit poids de naissance.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine ou par les dérivés de l'artémisinine aux deuxième et troisième trimestres. En revanche il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès à *P. falciparum*, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte.

En zone d'endémie, le paludisme a des répercussions particulièrement graves chez les femmes enceintes, et ce, pour plusieurs raisons :

- Par des mécanismes physiopathologiques encore imparfaitement connus, les femmes enceintes sont plus exposées au risque d'accès palustre grave que le reste de la population (à âge égal dans une même région épidémiologique).

- Les accès palustres répétés majorent considérablement les anémies, déjà fréquentes dans ces populations souvent défavorisées (carences nutritionnelles, multiparité) augmentant le risque de mort maternelle à l'accouchement.

- Le paludisme augmente le risque d'avortement, d'accouchement prématuré et d'insuffisance pondérale à la naissance.

- En revanche le véritable paludisme congénital est une éventualité relativement rare. Par conséquent le paludisme est une importante cause de surmortalité maternelle et infantile.

Paludisme sous chimioprophylaxie

La survenue d'un paludisme sous prophylaxie médicamenteuse est actuellement une éventualité envisageable. Cela peut être la conséquence d'une chimioprophylaxie inadaptée à la zone géographique (niveau de résistance élevée) ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). Mais une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic. Le tableau clinique peut être trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible, morphologie parasitaire altérée).

Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation

Le paludisme post-transfusionnel est possible car les hématozoaires peuvent résister à une température de + 4 °C pendant 3 semaines. En France, **un dépistage par sérologie est systématiquement réalisé chez les sujets donneurs ayant voyagé en zone d'endémie, entre 4 mois et 3 ans après le retour.**

De la même manière, des cas de paludismes transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Un dépistage systématique du paludisme est réalisé en cas de don d'organes. En cas de positivité, la greffe n'est pas exclue et le receveur sera traité.

8. Diagnostic

8.1. Signes d'orientation

Orientation clinique

Nous avons vu la diversité des tableaux cliniques du paludisme. Le diagnostic du paludisme est une urgence, tout accès palustre survenant chez un sujet non prémuni (cas du paludisme d'importation) **peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel.**

En pratique il faut retenir les règles suivantes :

1) « **Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire** »

2) Face à une suspicion d'accès palustre il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.

Orientation biologique

- **Thrombopénie** : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150 000 / mm³ est une anomalie fréquente et précoce au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère (< 50 000 / mm³). C'est un très bon signe d'orientation mais sa valeur pronostique est encore controversée.
- **Anémie** : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence.

8.2. Diagnostic biologique direct

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la **mise en évidence des formes érythrocytaires de Plasmodium sur un prélèvement de sang périphérique**. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures avec un contact direct entre le médecin prescripteur et le biologiste.

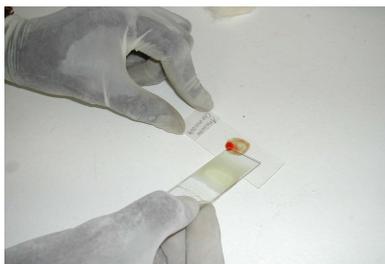
8.2.1. Le prélèvement

Le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang par piqûre au doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements (frottis minces et/ou goutte épaisse).

Figure 5 : Prélèvement par piqûre au doigt



Figure 6 : Confection d'une goutte épaisse



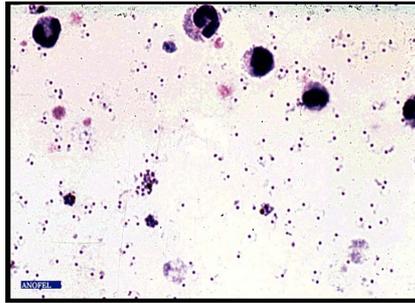
En France, en pratique, il est préférable de faire parvenir au laboratoire deux tubes dont un pour contrôle selon les recommandations de la conférence de consensus, 2007). Le sang est prélevé par ponction veineuse sur anticoagulant (EDTA) et adressé en urgence au laboratoire.

8.2.2. Techniques de référence

Goutte épaisse

Cette technique très ancienne réalise un microconcentration, et reste **la méthode de référence**. Elle consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture. Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible. Le nombre de parasites pour 200 leucocytes doit être compté.

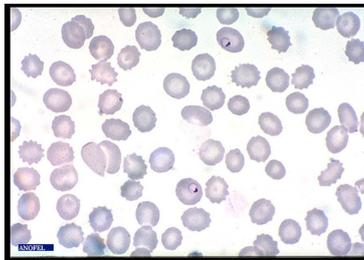
Figure 7 : Goutte épaisse. *P. falciparum*. Trophozoïtes et rosaces (MGG)



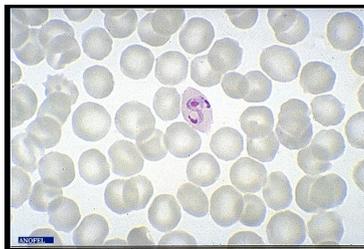
Frottis mince

La lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool. Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). Le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce s'en trouvent facilités.

Figure 8 : Frottis de sang. *P. falciparum*. Trophozoïte (MGG)



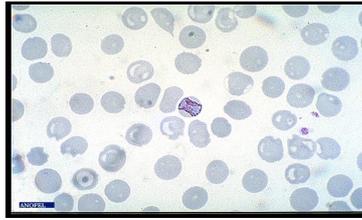
Frottis de sang. *Plasmodium ovale*. Schizonte (MGG x1000)



Frottis de sang. *Plasmodium vivax*. Trophozoïtes et gamétocytes (MGG x1000)



Frottis de sang. *Plasmodium malariae*. Schizonte en plaque équatoriale (MGG x1000)



Par contre la quantité de sang examinée est plus faible que sur une goutte épaisse et cette méthode peut être mise en défaut en cas de parasitémie faible (sensibilité théorique 20 à 30 fois moindre qu'avec la goutte épaisse).

Les recommandations de la conférence de consensus de 2007, demandent d'associer frottis mince et goutte épaisse.

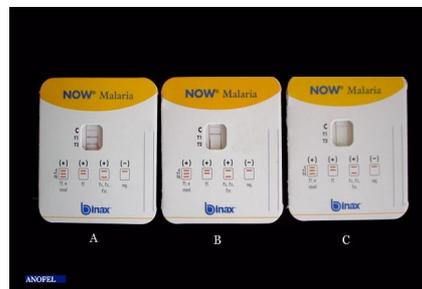
8.2.3. Autres techniques

Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, d'autres techniques ont été développées dont les tests rapides par immunochromatographie sur bandelette.

Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques

Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de Plasmodium (antigènes HRP-2 ou enzymes pLDH, aldolase), en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent maintenant d'affirmer un diagnostic positif (présence de Plasmodium) et d'orienter le diagnostic d'espèce : P. falciparum et/ou autre espèce. Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, sont très pratiques et ont une bonne sensibilité (surtout pour P. falciparum s'ils détectent l'antigène HRP-2) mais ne permettent pas de mesurer la parasitémie et restent positifs, pour certains, plusieurs jours après la disparition des plasmodies du sang. En France, ils doivent être considérés comme une aide au diagnostic mais ne doivent pas supplanter, à l'heure actuelle, les techniques microscopiques classiques basées sur la coloration d'une goutte épaisse et d'un frottis. L'intérêt de leur utilisation à large échelle en zone d'endémie est actuellement en discussion mais leur coût unitaire élevé reste un obstacle. L'utilisation de ces tests rapides dans les algorithmes de prise en charge du paludisme est recommandée lorsque l'examen microscopique n'est pas possible.

Paludisme : Recherche d'antigènes circulants

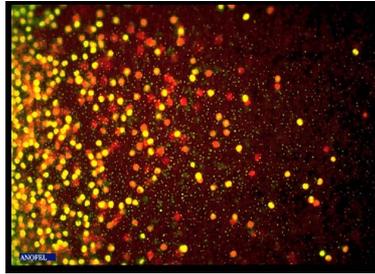


QBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat)

Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome (acridine orange). Il s'agit d'une technique de concentration, très facile à maîtriser, donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte

épaisse (mais ne permettant pas un diagnostic d'espèce). En revanche elle nécessite un matériel spécifique. L'arrêt de sa commercialisation est annoncé.

Recherche de *Plasmodium sp.* par la technique **QBC Malariae**



Place de la biologie moléculaire

Des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine.

8.3. Diagnostic biologique indirect

La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite.

Les indications de la sérologie sont :

- le **diagnostic rétrospectif d'un accès palustre** (par exemple, patient traité en zone d'endémie sans argument biologique de certitude) ;
- le diagnostic d'un **paludisme viscéral évolutif** ou d'une **splénomégalie palustre hyperréactive** ;
- le contrôle des **donneurs de sang** ou d'organes à risque ;
- les enquêtes épidémiologiques.

9. Traitement curatif

Une des difficultés majeures du traitement (curatif ou prophylactique) de paludisme réside actuellement dans la progression des résistances de *P. falciparum* vis à vis des antipaludiques en général, et de la chloroquine en particulier (antipaludique très largement utilisé à l'échelle mondiale pendant toute la 2^{ème} moitié du 20^{ème} siècle). Le phénomène est apparu dans les années 60. Actuellement les résistances continuent de progresser à la fois en termes géographiques (de plus en plus de pays sont touchés) et en terme d'intensité (la chloroquine n'est plus la seule molécule concernée).

Les grandes règles de prise en charge du paludisme exposées dans ce cours sont basées sur les recommandations de la dernière **conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation qui s'est tenue en 2007.**

9.1. Prise en charge d'une forme non compliquée

9.1.1. Accès palustre à *P. falciparum*

Un accès non compliqué est, par définition, un épisode aigu de paludisme se caractérisant par l'absence de signes de gravité. Dans cette forme le patient doit toujours guérir. Le choix du protocole thérapeutique doit donc être guidé par l'efficacité théorique de la molécule et sa faible toxicité : rapport bénéfice / risque. Cinq produits sont actuellement d'utilisation courante, tous utilisables *per os* : la quinine, la méfloquine, l'halofantrine et l'atovaquone-proguanil.

- **atovaquone – Proguanil (Malarone)** : *per os*, 4 comprimés dosés 250 mg / 100 mg, chez un adulte et un enfant de plus de 40 kg (12 ans environ), en 1 prise par jour avec un aliment riche en lipides, pendant 3 jours consécutifs. Surveiller la survenue de vomissements en début de traitement.
- **artéméther-luméfantrine (Riamet, Coartem)**, comprimés dosés à 20 mg/120 mg pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg : 6 prises de 4 comprimés à H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec des aliments riches en lipides, pendant 3 jours. Cette bithérapie, comprenant un dérivé de l'artémisinine d'action rapide, est très efficace préconisée. Elle est disponible sur prescription hospitalière depuis 2008.
- **dihydroartémisinine-pipéraquline (Eurartesim)**, comprimés dosés à 320 mg / 40 mg : 1 prise de 3 comprimés par jour pendant 3 jours pour un adulte et un enfant de plus de 35 kg. Un allongement de l'espace QT est possible avec cette spécialité récemment commercialisée et justifie de sa contre-indication en cas d'allongement congénital de l'espace QTc et d'antécédents de cardiopathies.
- **quinine (Quinimax, Quinine Lafran, Surquina)** : *per os*, 24 mg/kg (quinine base) en 3 prises par jour pendant 7 jours. En cas de troubles digestifs (vomissements), on débute un traitement par voie intraveineuse : 24 mg/kg en 3 perfusions lentes (sur 4 heures toutes les 8 heures) ou en perfusion continue sur 24 heures. Un relais *per os* est possible. La quinine ne présente aucun risque de complications mortelles en dehors d'une erreur de posologie lors d'un usage par voie intraveineuse. Elle provoque assez souvent des effets indésirables auditifs transitoires (acouphènes) ;
- **méfloquine (Lariam)**, comprimés quadrisécables à 250 mg : 25 mg/kg répartis en 3 prises sur 24 heures (un seul jour). La méfloquine présente un risque de complications neuropsychiatriques rares mais potentiellement sévères et entraîne souvent des effets secondaires modérés (nausées, vomissements, vertiges). Elle est contre-indiquée en cas d'antécédents de troubles psychiatriques, même minimes ;
- **halofantrine (Halfan)**, comprimés à 250 mg : 24 mg/kg en 3 prises, espacées de 6 heures, à distance des repas (un seul jour). Une seconde cure, à demi-dose, est nécessaire 7 jours plus tard pour réduire les rechutes. L'halofantrine présente un risque de complications cardiaques parfois mortelles (troubles du rythme par allongement de l'espace QT) et nécessite donc une surveillance ECG.

En pratique, il faut :

- **adulte** : préférer l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfantrine en première intention, la quinine ou la méfloquine en deuxième intention ; n'utiliser l'halofantrine qu'avec la plus grande prudence (ECG obligatoire) ;
- **femme enceinte** : seule la quinine est préconisée sans réserve parmi les cinq médicaments vus précédemment, bien que la méfloquine ne soit plus contre-indiquée et que l'atovaquone-proguanil soit utilisable en cas de nécessité ; l'artéméther-luméfantrine, déconseillée au premier trimestre de la grossesse, peut être prescrite aux deuxième et troisième trimestres ;
- **enfant** :
 - **en première intention** : la méfloquine, l'atovaquone-proguanil (comprimés enfant dosés à 62,5 mg/25 mg ; de 5 kg à 8 kg de poids : 2 comprimés enfant ; de 9 kg à 10 kg : 3 comprimés enfant ; de 11 kg à 20 kg : 1 comprimé adulte ; de 21 kg à 30 kg : 2 comprimés adulte ; de 31 kg à 40 kg : 3 comprimés adulte) ou l'artéméther-luméfantrine (de 5 kg à 14 kg de poids : 1 comprimé

- par prise ; de 15 kg à 24 kg : 2 comprimés par prise ; de 25 kg à 34 kg : 3 comprimés par prise) ;
- en deuxième intention : la quinine ou l'halofantrine sont utilisables, le risque de complications cardiaques dues à l'halofantrine étant moindre chez l'enfant (sous réserve du respect des contre-indications et de la réalisation d'un ECG) et la forme suspension buvable à 2 % étant bien adaptée.

Le **traitement ambulatoire** d'un accès palustre non compliqué survenant chez un adulte peut se concevoir **avec certaines précautions** pour garantir une bonne prise en charge thérapeutique : surveiller à la consultation l'absence de vomissement dans les 2 heures qui suivent la première prise médicamenteuse, s'assurer de la présence d'une personne de confiance au domicile pour la surveillance du malade, programmer un contrôle clinique et parasitologique à J3, J7 et J28.

Il est en revanche recommandé d'**hospitaliser de manière systématique les enfants et les femmes enceintes**.

9.1.2. Accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* ou *P. knowlesi*

La **chloroquine (Nivaquine)** garde sa place mais il convient d'être certain du diagnostic d'espèce. Dans le doute, il faut considérer le patient comme étant a priori infecté par *P. falciparum*.

Chez l'adulte, le traitement est la Nivaquine (comprimé à 100 mg) : 5 comprimés par jour pendant 5 jours ou 6 comprimés les premier et deuxième jours et 3 comprimés le troisième jour (soit environ 25 mg/kg de dose totale répartie sur 3 jours : 10 mg/kg les deux premiers jours, 5 mg/kg le troisième).

Chez le petit enfant, il faut préférer le sirop (25 mg par cuillère-mesure) : 10 mg/kg par jour pendant 2 jours, 5 mg/kg le troisième jour.

Les seules **chimiorésistances connues à la chloroquine** concernent *P. vivax*, en Asie du Sud-Est essentiellement.

Pour prévenir les accès de reviviscence à *P. vivax* ou *P. ovale*, il existe une molécule, la **primaquine, active sur les formes hépatocytaires (hypnozoïtes)**. Ce médicament n'est pas commercialisé en France mais est disponible sur ATU nominative (obtenue à l'Afssaps). Il est maintenant recommandé de prescrire la primaquine dès le premier accès, après avoir éliminé un déficit en G6PD chez le patient.

9.2. Prise en charge d'un paludisme grave

Les modalités de prise en charge d'un paludisme grave reposent sur les principes suivants :

- **identification des signes de gravité** : face à un accès palustre (cliniquement suspecté ou déjà confirmé biologiquement), il est impératif de rechercher les critères de gravité exposés précédemment. **Tout paludisme grave doit être hospitalisé en urgence dans une unité de soins intensifs ou de réanimation** ;
- mise en route immédiate d'un traitement à base :
 - Soit de **quinine par voie intraveineuse** selon le schéma suivant :
 - dose de charge de 16,7 mg/kg de quinine base en 4 heures chez l'adulte ;
 - suivie d'un traitement d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 heures, en perfusion continue ou en perfusion de 4 heures dans du sérum glucosé à 10 % ;
 - Soit d'**artésunate en intraveineux (Malacef)**, flacons de 60 mg disponibles sur ATU nominative auprès des pharmacies hospitalières, à la dose de 2,4 mg/kg à H0, H12 et H24, puis toutes les 24 h pendant 7 jours en IV lente manuelle ou seringue électrique. Ce produit a une rapidité d'action supérieure à celle de la quinine et empêche la cytoadhérence. Il a montré une supériorité sur la quinine en termes de mortalité.
- relais *per os* dès que l'état du malade le permet, la durée totale de traitement devant être de 7 jours si la quinine est poursuivie ; un relais par l'atovaquone-proguanil ou par l'artéméter-luméfantrine est possible, avec 3 jours de traitement ;

- traitement symptomatique : en cas de défaillance viscérale, le traitement antiparasitaire devra être complété par des mesures de réanimation ;
- enfant et femme enceinte : les principes de prise en charge sont les mêmes en tenant compte d'un risque plus élevé d'hypoglycémie. Les doses de charge chez l'enfant sont contre-indiquées.

10. Prévention

10.1. Prévention individuelle

Une prévention du paludisme est envisageable à l'échelle individuelle. Pour être efficace, cette prévention doit associer une protection contre les piqûres de moustiques et une chimioprophylaxie médicamenteuse. Il ne faut cependant pas oublier qu'aucune protection n'est fiable à 100 %.

a. Lutte contre les piqûres de moustiques

À partir du coucher du soleil, c'est la première ligne de défense vis-à-vis du paludisme :

- à l'extérieur des habitations :
 - porter des **vêtements longs le soir**, si possible imprégnés d'insecticide ;
 - mettre des **répulsifs sur les parties découvertes (produits à base de DEET 30 à 50%, IR3535 20 à 35%, ou Picaridine 20 à 30%)** (attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte) ;
 - utiliser des tortillons fumigènes ;
- à l'intérieur des habitations :
 - installer des moustiquaires aux portes et aux fenêtres ;
 - et/ou dormir sous une **moustiquaire imprégnée d'insecticide** ;
 - à défaut de moustiquaire de lit (qui assure incontestablement la protection mécanique la plus efficace), on peut, si on dispose d'une climatisation, associer climatisation et insecticide.

b. Chimioprophylaxie médicamenteuse

Sauf cas particuliers (femmes enceintes), la chimioprophylaxie n'est plus utilisée actuellement pour les populations autochtones des zones d'endémie et y vivant en permanence. En revanche, elle doit être envisagée de manière **systématique pour tout sujet non immun se rendant en zone impaludée**.

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. Le choix de la chimioprophylaxie doit être discuté et adapté à chaque voyageur. Il dépend de la zone visitée (intensité de transmission et niveau de résistance aux antipaludiques), de la saison et du sujet concerné (âge, femme enceinte, mode de vie, antécédents médicaux, etc.).

En France, les zones impaludées sont classées en trois groupes en fonction des données épidémiologiques fournies par le Centre national de référence du paludisme permettant d'adapter la prophylaxie à la zone géographique.

Groupe 1 : Zone sans chloroquinorésistance. – Ce groupe concerne essentiellement les pays d'Amérique centrale, Haïti et la République dominicaine.

Groupe 2 : Zone de chloroquinorésistance isolée. – Inde en partie et Sri Lanka.

Groupe 3 : Zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance. – Le nombre de pays classés dans ce groupe augmente constamment. On y trouve maintenant tous les pays d'Afrique subsaharienne. Ce groupe comprend aussi tout le bassin amazonien et les zones dites de multirésistance d'Asie du Sud-Est (en particulier les régions frontalières entre la Thaïlande, le Laos, le Cambodge, le Myanmar et le Vietnam). On y trouve également désormais Madagascar.

Des recommandations officielles sont publiées et réactualisées chaque année dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Elles doivent servir de référence pour la prescription d'une chimioprophylaxie individuelle (<http://www.invs.sante.fr/beh>).

Tableau 5. Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance (BEH 2013)

	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	Chloroquine 100 mg par jour (<i>Nivaquine</i> 1 cp/jour) Séjour + 4 semaines après		Chloroquine 1,5 mg/kg/jour (<i>Nivaquine</i> susp. buvable) Séjour + 4 semaines après
Groupes 2	Chloroquine 100 mg/jour + proguanil 200 mg/jour (<i>Nivaquine</i> 1 cp/jour + <i>Paludrine</i> 2 cp/jour ou <i>Savarine</i> 1 cp/jour) Séjour + 4 semaines après		Chloroquine + proguanil (<i>Nivaquine</i> 1,5 mg/kg/jour + <i>Paludrine</i> 3 mg/kg/jour) Séjour + 4 semaines après
Groupes 2 et 3	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (<i>Malarone</i> 1 cp/jour) Séjour + 1 semaine après		>5 et < 7kg : 1/2cp/jour (<u>hors AMM</u>) ≥7 et < 11 kg : 3/4 cp/jour (<u>hors AMM</u>) ≥ 11 kg et < 40 kg : Atovaquone 62,5 mg + proguanil 25 mg (<i>Malarone</i> enfant 1 cp/10 kg/j) Séjour + 1 semaine après
Groupes 3	Méfloquine 250 mg (<i>Lariam</i> 1 cp. par semaine) 10 jours avant + séjour + 3 semaines après		Si > 15 kg : méfloquine 250 mg (<i>Lariam</i> 5 mg/kg par semaine, cp. sécables) 10 jours avant + séjour + 3 semaines après
	Doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline) Séjour + 4 semaines après	Déconseillée	Si > 8 ans : doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline) Si < 40 kg : doxycycline 50 mg/jour Séjour + 4 semaines après

10.2. Prévention collective

La prévention collective du paludisme est difficile et, jusqu'à présent, les programmes d'éradication du paludisme à l'échelle mondiale avaient échoué. Le rapport 2011 de l'OMS sur la situation du paludisme dans le monde laisse espérer un début de contrôle. La lutte antipaludique repose actuellement sur plusieurs axes :

- une prévention de la transmission par l'utilisation généralisée de **moustiquaires imprégnées dans toute la population**, prioritairement chez les plus exposés (enfants et femmes enceintes) et par une prise en charge rapide et adaptée des accès palustres ;
- le développement de nouvelles molécules et surtout le développement de **combinaisons thérapeutiques reposant sur l'association d'un dérivé de l'artémisinine** (molécule issue d'une plante, *Artemisia annua*, de la pharmacopée traditionnelle chinoise, d'activité très rapide et sans résistance connue jusqu'à présent) **avec une ou plusieurs autres molécules** (artémisinine-based combination therapy, ou ACT). Sont déjà utilisées ou en développement les combinaisons artésunate-amodiaquine (*Coarsucam*), artéméther-luméfántrine (*Coartem*, *Riamet*), dihydroartémisinine-pipéraquline (*Artekin*, *Eurartesim*), etc. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme de nombreux pays africains travaillent actuellement sur l'introduction de ces combinaisons thérapeutiques ;
- la poursuite de la **lutte antivectorielle** au niveau des pays : contrôle des gîtes à moustiques, pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide ;
- la recherche d'un vaccin : un candidat vaccin actif sur les formes pré-érythrocytaires est, en 2012, en

phase III des essais cliniques.

Il est difficile d'éradiquer le paludisme dans certaines régions où la transmission est très intense, mais on constate cependant que tous les pays qui ont réussi à **élever leur niveau de vie** ont fait reculer la maladie. La lutte contre le paludisme passe donc aussi par une lutte contre la pauvreté à l'échelle mondiale.

Points essentiels

- Le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale et la plus meurtrière. Il sévit dans la zone intertropicale.
- Le paludisme est dû à des hématozoaires du genre Plasmodium dont cinq espèces sont pathogènes pour l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*.
- *P. falciparum* est le plus répandu (Afrique subsaharienne) et responsable des formes mortelles. Il devient de plus en plus résistant aux antipaludiques.
- La transmission se fait par un vecteur, moustique du genre Anopheles, qui pique pendant toute la nuit.
- Après de nombreuses années d'exposition ininterrompue, les populations des zones d'endémie finissent par acquérir un « état de prémunition » fragile qui les met à l'abri des formes graves et symptomatiques du paludisme mais pas du portage intermittent du parasite. Il n'existe pas d'immunité durable en l'absence d'infestations répétées.
- Chez un sujet non « prémuni » (cas des voyageurs), un accès palustre à *P. falciparum* peut évoluer en quelques heures vers un accès grave et entraîner la mort du patient.
- En conséquence : « toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre est un paludisme jusqu'à preuve du contraire » ; « tout malade présentant une atteinte de la conscience ou tout autre signe de dysfonctionnement cérébral au retour d'une zone d'endémie palustre doit être traité dans la plus grande urgence comme un neuropaludisme. »
- Le diagnostic du paludisme est une urgence médicale. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des hématozoaires sur un prélèvement de sang périphérique (frottis mince et goutte épaisse) et, dans certains cas, sur l'antigénémie.
- Le traitement de l'accès simple à *P. falciparum* doit faire appel à l'un des cinq médicaments suivants : quinine *per os* (risque d'acouphènes), atovaquone-proguanil (risque de vomissements), artéméthér-luméfántrine, méfloquine (risque de complications neuropsychiatriques), halofantrine (risque d'effets secondaires cardiaques graves).
- Le traitement de l'accès grave repose sur l'utilisation de la quinine ou de l'artésunate par voie intraveineuse associée aux mesures de réanimation adaptées.
- La prophylaxie individuelle du paludisme pour les voyageurs repose sur l'association d'une protection contre les moustiques (vêtements adaptés, insecticides et répulsifs, moustiquaires imprégnées) et d'une chimioprophylaxie.
- La chimioprophylaxie, fondée sur des recommandations officielles régulièrement actualisées, doit être adaptée à chaque cas particulier