

LE PALUDISME

Pr Ait Hamouda (2018)

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

1. Connaître historique et lutte contre le paludisme en Algérie
2. Connaître les espèces plasmodiales, le cycle parasitaire et les modes de transmission
3. Comprendre les éléments physiopathologiques
4. Savoir les manifestations cliniques et les facteurs de gravité
5. Connaître les méthodes diagnostiques
6. Etre en mesure de prendre en charge un paludisme simple
7. Savoir reconnaître un paludisme grave et les principes de prise en charge (PEC)

Introduction

Le paludisme appelé également malaria est une érythrocytopathie provoquée par un hématozoaire du genre Plasmodium dont cinq espèces sont pathogènes chez l'homme : *P.vivax*, *P. malariae*, *P.ovalae*, *P.falciparum*, récemment *P. knowlesii* et transmis par un moustique : l'anophèle femelle.

Maladie à déclaration obligatoire, le paludisme est une urgence médicale. +++

EPIDÉMIOLOGIE

Voir en annexe le cycle du parasite

Distribution géographique :

Le paludisme sévit dans toute la zone intertropicale. Il est endémique dans plus de 90 pays d'Afrique, d'Asie, d'Océanie, d'Amérique du Sud et centrale. On estime entre 300-500 millions le nombre annuel de cas dans le monde et une mortalité pour la seule Afrique subsaharienne de l'ordre du million.

En Algérie, quelques foyers résiduels de paludisme autochtone (Djanet, Ain Defla, Ouargla,) et sont actuellement en extinction.

Mais la plupart des cas observés se rencontrent chez des voyageurs en zones impaludées. Ce sont des paludismes d'importation. 400-800 cas/an

Des cas ont été rapportés à Tin-Zaouatine (2007), Tamanrasset (2012), Ghardaïa (2013) et Ouargla 2015 et classés importés.

L'Algérie est actuellement en phase de certification OMS Free-paludisme (indemne de paludisme). La certification a été accordée en 2019

L'actualité du paludisme est dominée par l'extension de souches de *P.falciparum* résistants à la chloroquine et à d'autres antipaludéens amenant l'OMS à recommander une association thérapeutique contenant de l'Artesunate (ACT) et les progrès annoncés dans l'élaboration d'un vaccin.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les manifestations cliniques du paludisme sont liées à la schizogonie érythrocytaire, c'est à dire le développement du parasite dans les globules rouges. La schizogonie hépatique est asymptomatique.

La gravité dépend du degré d'immunité du sujet, de l'espèce plasmodiale (*P.falciparum* est le plus grave+++), de la parasitémie (nombre de GR parasités) qui varie en fonction de l'espèce : *P. vivax* et *ovale* parasitent les GR jeunes, *P.malariae* les GR âgés et *P.falciparum* les tous les GR (forte parasitémie)à

ACCES PALUSTRE SIMPLE :

- La fièvre : est due à la libération de substances pyrogènes par l'éclatement des rosaces. En fonction de la périodicité de la schizogonie, l'éclatement des rosaces va se faire en 48 heures pour *P.vivax*, *ovale*, *falciparum* et 72 heures pour *malariae*. Si l'éclatement est synchrone, cette fièvre va prendre un aspect de fièvre tierce (un jour avec fièvre puis un jour sans fièvre et ainsi de suite) ou bien quarte (un jour avec fièvre, deux jours sans fièvre etc...) et si l'éclatement est asynchrone, la fièvre va être irrégulière et continue.
- L'anémie : est de type hémolytique. Elle est due à l'éclatement des globules rouges provoqué par le parasite. Elle est d'autant plus importante que la parasitémie (le nombre de GR parasités) est élevée (ex *falciparum*). D'autres mécanismes de type immunologiques interviennent également dans le mécanisme de cette anémie.
- La splénomégalie et l'hépatomégalie : témoignent de l'hyperactivité du système phagocytaire
- Le subictère témoigne d'une hyperbilirubinémie libre secondaire à l'hémolyse.

Accès de reviviscence : correspond à des accès survenant à distance (quelques mois à quelques années). Il est du à la libération des mérozoïtes dans la circulation à partir d'hépatozoïtes.S'observe avec *P. vivax* et *P. malariae*

ACCES PERNICIEUX OU NEURO-PALUDISME OU ACCES PALUSTRE GRAVE :

C'est la forme la plus grave du paludisme. Mortelle quand elle n'est pas traitée, elle est due uniquement à *P.falciparum* qui a comme particularités de parasiter toutes les hématies quel que soit leur âge (parasitémie élevée), de se multiplier rapidement dans les capillaires viscéraux surtout l'encéphale. Le *P.falciparum* n'a pas de schizogonie hépatique donc pas de reviviscences à distance.

La physiopathologie de l'accès pernicieux est complexe. Elle correspond à une anoxie cérébrale surtout et viscérale. Cette anoxie relève de trois mécanismes :

- Anoxie anémique par hémolyse des GR par le parasite et par des substances toxiques
- Anoxie cytotoxique par inhibition de la respiration cellulaire
- Anoxie circulatoire par agglutination des GR à l'endothélium vasculaire, par micro-thromboses, par vasoconstriction.

IMMUNITÉ

L'immunité acquise est particulière. Elle est longue à acquérir, incomplète, non définitive et nécessite des stimulations antigéniques répétées. On l'appelle « état de prémunition ». Elle est observée chez les autochtones qui sont régulièrement soumis à des infestations répétées et commence à s'observer à partir de l'âge de 4 ans. Les sujets prémunis font des formes muettes, la parasitémie est faible. Si un autochtone quitte sa région impaludée, il perd cette protection relative. A son retour il est considéré comme un sujet neuf et peut faire une forme grave.

CLINIQUE

La symptomatologie du paludisme dépend de l'espèce plasmodiale.

1. Paludisme à *Plasmodium vivax* : C'est le paludisme le moins grave.

- Accès simple de primo-invasion : Il apparaît chez un sujet neuf (enfant autochtone, toute personne se rendant en zone impaludée non soumis à une chimioprophylaxie).

Incubation : 15-21j

Phase d'invasion : fièvre rapidement croissante, irrégulière, ou en plateau atteignant 39-40°C. A ce stade elle ne possède aucune régularité.

Phase d'état : tableau d 'embarras gastrique fébrile' Elle s'accompagne de malaise général, myalgies, céphalées, vomissements, douleurs abdominales, voire diarrhée. L'examen peut retrouver un herpès labial, une HPMG.

Le diagnostic à ce stade est difficile. On peut évoquer une toxi-infection, une fièvre typhoïde, un état septicémique. La notion de séjour en zone d'endémie est très importante et permet d'orienter le diagnostic qui sera confirmé par l'observation du parasite sur le frottis sanguin.

Evolution : correctement traité, l'accès de primo-invasion évolue favorablement. Non traité, la fièvre va persister 8-15j et devient intermittente. Une splénomégalie devient palpable.

- Accès de reviviscence :

Observés avec *P. vivax* et *P. ovale* dont certaines formes restent dormantes au niveau du foie (hypnozoïtes). Ils correspondent à des accès survenant plusieurs mois, voire années après l'accès de primo-invasion et sont la conséquence de la libération de mérozoïtes par les hépatocytes. Ils sont réguliers et stéréotypés avec la succession de frissons, fièvre, sueurs. Précédés par des prodromes : céphalées, malaise, nausées, herpès labial, ils débutent brutalement et durent une dizaine d'heures.

☞ Stade de frissons : durée : 1h : sensation de froid intense, frissons répétés, claquement des dents, malade recroquevillé sur lui-même, demande des couvertures.

☞ Stade de chaleur : durée : 3-4h : les frissons cessent, la peau est brûlante, la température atteint 40-41°C polypnée, soif. Le malade rejette ses couvertures. La rate est palpable

☞ Stade de sueurs : durée 2-4h : sueurs abondantes, la fièvre chute et le malade sent un bien être.

Le rythme des accès dépend de l'espèce plasmodiale. Si la schizogonie est de 48h (*vivax*, *ovale*, parfois *falciparum*) la fièvre est tierce J1, J3, J5, J7... si elle de 72h (*malariae*) elle est quarte J1, J4, J7...

Le diagnostic doit être évoqué sur cet aspect et confirmé par la notion de séjour en zone d'endémie et la découverte du plasmodium sur un frottis de sang périphérique.

L'évolution : rapidement favorable sous traitement. Spontanément la fièvre disparaît après 10-12 accès.

2. Paludisme à *Plasmodium falciparum*

Le paludisme à *P.falciparum* est le plus grave. Par sa capacité à se multiplier rapidement dans les capillaires profonds, il est responsable de neuro-paludisme ou accès pernicieux souvent mortel. L'apparition et l'extension de souches résistantes à la chloroquine et d'autres antipaludéens

- Accès de primo-invasion :

Il se distingue de l'accès précédemment décrit par une incubation plus courte (7-15j), l'intensité des signes cliniques ; les céphalées, les courbatures les troubles digestifs et l'anémie sont intenses. Comme il n'y a pas de cycle hépatique, il n'y a pas de reviviscences tardives. Au bout de quelques jours, la fièvre peut prendre un aspect tierce. Le passage à l' accès pernicieux ou acces grave est toujours à craindre.

- Accès pernicieux ou neuropaludisme ou accès grave ☉ Voir en annexe signes de gravité OMS)

C'est la forme la plus grave du paludisme. C'est une encéphalopathie parasitaire aiguë fébrile souvent mortelle. Cette forme survient chez les sujets non prémunis (voyageurs en zone d'endémie, enfants autochtones âgés moins de quatre ans).

Début : souvent brutal, parfois progressif avec des signes intenses.

Etat : tableau d'encéphalite fébrile :

Fièvre : 39-40-41°C, pouls accéléré

Signes neurologiques :

- Troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma profond, souvent calme
- Convulsions, crise d'hypertonie, Sd méningé (LCR clair, pauvre en cellules), signes de localisation, abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Autres signes :

- Anémie : hémolytique peut être profonde et mal supportée avec dyspnée, souffle cardiaque, bruit de galop
- Splénomégalie, hépatomégalie
- Insuffisance rénale organique de mauvais pronostic
- Œdème pulmonaire rare et grave, Sd hémorragique par CIVD, Collapsus circulatoire
- Hypoglycémie
- Insuffisance rénale

Evolution : dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. Non traité l'évolution est mortelle en 2-3j. Correctement traité, l'évolution est favorable avec quelques fois des séquelles neurologiques chez l'enfant.

3. Paludisme à *Plasmodium malariae*

Remarquable par des accès de primo-invasion peu symptomatiques. Les recrudescences sont de type quarte et peuvent s'observer sur plusieurs années (20-30 ans). Peut être responsable de syndromes néphrotiques.

4. Paludisme à *Plasmodium ovalae*

La clinique ressemble à celle de vivax. Les reviviscences sont de type tierce et peuvent se voir après 5-7 ans.

5. Paludisme à *P.knowlesii* : plasmodium du singe macaque Asie du sud-est (Malaisie, Vietnam, Bornéo...) ressemble au paludisme à *P. malariae* mais peut provoquer des formes graves

FORMES CLINIQUES

Paludisme et grossesse : peut-être grave, responsable d'avortement, d'accouchement prématuré et d'hypotrophie fœtale.

Paludisme des aéroports : décrit en Europe chez des personnes vivant près des aéroports. Il provoqué par des anophèles transportées par avions d'une zone d'endémie.

Paludisme transfusionnel: Les plasmodiums peuvent survivre à plus 4°C, température de conservation du sang. Il se traduit par un accès simple sans reviviscence.

Formes associées : le paludisme peut être associé en zone d'endémie à une salmonellose, une hépatite virale, une amibiase donnant un tableau trompeur.

DIAGNOSTIC

Arguments épidémiologiques

Notion de séjour en zone d'endémie (quelque en soit la durée) (+++)

Chimioprophylaxie : préciser la nature, la posologie, le début et l'arrêt du traitement (+++)

☞ Toute fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie doit faire évoquer un paludisme

☞ Tout trouble de la conscience au retour d'un voyage en zone d'endémie doit faire évoquer un accès pernicieux

Arguments biologiques

Indirects :

Leucocytose normale (pas d'hyperéosinophilie), Anémie hémolytique, thrombopénie

Hyperbilirubinémie libre, Insuffisance rénale, hypoglycémie, insuffisance hépatique,

Directs :

Mise en évidence du protozoaire dans le sang par frottis et goutte épaisse

Le frottis de réalisation rapide (20mn) permet d'identifier l'espèce plasmodiale et de mesurer la parasitémie

La goutte épaisse permet une concentration du sang et afin de dépister des parasites en cas de parasitémie faible (durée longue de plusieurs heures)

TDR (test de diagnostic rapide) bivalent (P.vivax et P. falciparum). : mise en évidence rapide d'antigènes sur goutte de sang

Méthodes sérologiques

IFI, ELISA, HG : permettent un diagnostic rétrospectif.

TRAITEMENT

Actuellement l'OMS recommande de traiter tous les cas de P. falciparum par une ACT (association de médicaments avec un dérivé de l'artémésine)

BUT :

Garantir l'élimination complète des parasites

Eviter le passage à une forme grave

MOLÉCULES:

A base d'ACT pendant 3j associé à une prise unique de primaquine (rompre la chaîne de transmission)

Toujours faire un contrôle parasitologique FG à J3, J7, J28 s'il s'agit d'un *P. falciparum*

ACCES SIMPLES DE PRIMO-INVASION ET DE REVIVISCENCE A *P.VIVAX*, *OVALAE*, *MALARIAE*

BUT: Eliminer les formes circulantes par Artémether-lumefantrine et les hypnozoïtes hépatiques responsables de reviviscence tardives et les gamétocytes par la primaquine

Molécules :

1^{er} choix : Artémether-lumefantrine pendant 03 jours

Plus primaquine pendant 14j (*En cas de déficit en G6PD: primaquine : ,75mg/kg/Semaine pendant 8 semaines*)

Alternative: chloroquine (3j) + primaquine (14j)

ACCES SIMPLE A *P. FALCIPARUM*

Présentation de médicament	Posologie	Contre-indication
----------------------------	-----------	-------------------

Artémether- Lumefantrine Cp à 120mg/20mg	6 prises: H0-H8-H24-H36-H48-H60 Selon le poids: 05-15kg: 01cp/prise 15-25Kg: 02cp/prise 25-35 kg: 03cp/prise > 35kg : 04cp/prise	Allergie au produit Grossesse 1 ^{er} Trimestre
Primaquine : Cp: 05mg, 07,5mg, et 15 mg) Pour rompre la transmission	0,25 mg/Kg en une seule prise	Grossesse Allaitement ,Déficit en G6PD Arthrite rhumatoïde, lupus

ACCES GRAVE A P.FALCIPARUM : (RECOMMANDATIONS ALGERIENNES)

Prise en charge en réanimation

Voie parentérale (au moins les 24 premières heures)

Traitement de choix

Artesunate injectable : Une dose à H0, H12, H24

Puis: une fois/jour jusqu'à ce que la patient puisse prendre par voie orale

Attention quinine : perfusion de 4h, surveillance ECG et glycémie

Choix antipaludique	Présentation	Posologie	Contre-indication
Artésunate IV	Amp. Inj 60mg	Adulte :2.4mg/kg Enfant < 20kg: 3mg/kg	Allergie artemesinine
Quinine base*	Amp:250mg/5ml	Dose de charge: 16mg/kg puis 8mg/kg toutes 8heures (perusion de 4h) jusqu'à la repise de la voie orale La durée par quinine: ne pas dépasser 07j	Allergie ATCD FBH Tb de la conduction

Relais per os par : Méfloquine Ou Arthémeter-Luméfantine

Remarque : si provenance de pays Asie du Sud Est : Quinine + Doxycycline (200mg/j) pendant 7jours.

☞ *En cas de forte suspicion épidémiologique et clinique d'un accès palustre, et dans l'impossibilité d'avoir des résultats parasitologiques immédiats, par principe de précaution, il est justifié de commencer un traitement présomptif visant le Plasmodium falciparum*

PROPHYLAXIE :

Individuelle :

Moyens physiques :

Port de vêtements longs

Crèmes répulsives

Moustiquaires imprégnées de permethrine ou deltamethrine pour dormir

Chimioprophylaxie : Elle s'adresse à toute personne se rendant en zone d'endémie.

La chimioprophylaxie doit être commencée le jour du départ, poursuivie pendant tout le séjour, et 45 à 60 jours après le retour.

Le choix des molécules se fait en fonction des résistances de plasmodium observées dans chaque région et chaque pays (voir tableau en annexe)

Collective : Lutte anti-vectorielle : contre anophèles :

Chimique : insecticides : DDT, malathion, (danger écologique)

Suppression des gîtes larvaires

Introduction de poissons larvivores

Vaccination : actuellement à l'essai.

Signes de gravité d'un paludisme à *falciparum* (OMS 2000)

Chez un sujet présentant des formes asexuées de *P. Falciparum* dans le sang et un des signes suivants

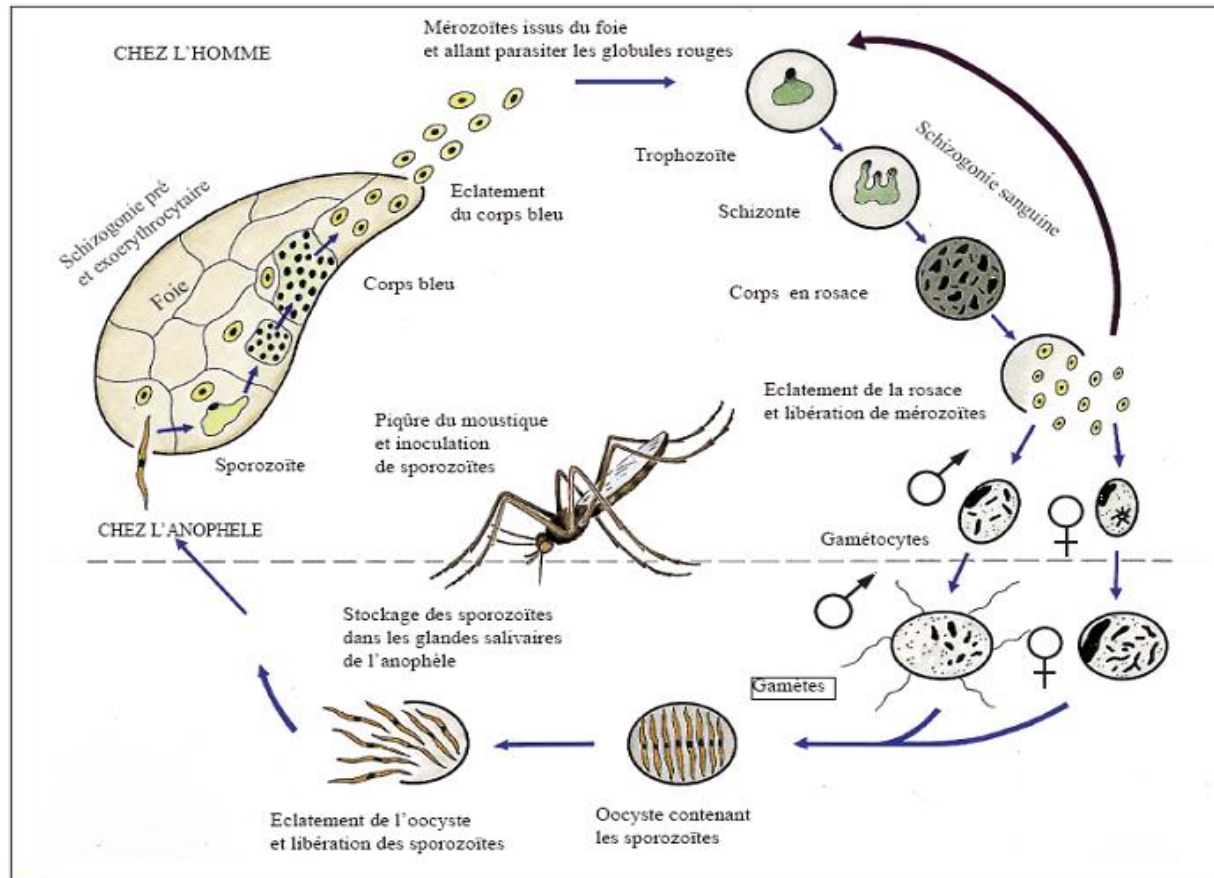
Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant	Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Convulsions répétées	$\geq 2/24$ heures (malgré la correction de l'hyperthermie)	Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Prostration	Extrême faiblesse	Hyperparasitémie	> 4 % / sujet non immun
Détresse respiratoire	Définition clinique, OAP	Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 $\mu\text{mol/L}$ après réhydratation Ou diurèse < 400mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 $\mu\text{mol/L}$)	Œdème pulmonaire	Définition radiologique
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique	Saignement anormal	
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant	Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15 %

Recommandations de chimioprophylaxie

Pays	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	<p style="text-align: center;">CHLOROQUINE 100 mg/j (Nivaquine® : 1 cp/j) séjour + 4 sem. après</p>		<p>CHLOROQUINE 1,5 mg/kg/j (Nivaquine® susp buvable) séjour + 4 sem. après</p>
Groupe 2	<p style="text-align: center;">CHLOROQUINE 100 mg/j + PROGUANIL 200 mg/j (Nivaquine® 1 cp/j + Paludrine® 2 cp/j) ou (Savarine® 1 cp/j) séjour + 4 sem. après</p>		<p>CHLOROQUINE + PROGUANIL Nivaquine® 1,5 mg/kg/j + Paludrine® 3 mg/kg/j séjour + 4 sem. après</p>
	<p>ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 cp/j Séjour + 1 sem. après</p>	<p>ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg Envisageable si nécessaire mais peu de recul sur ce médicament</p>	<p><11 kg : idem si dessus ≥11 kg et < 40 kg : ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg (Malarone® enfant : 1 cp/10kg/j) Séjour + 1 sem. après</p>
Groupe 3	<p style="text-align: center;">MEFLOQUINE 250 mg (Lariam® 1 cp/semaine) 10 j avant + séjour + 3 sem.après</p>		<p>Si > 15 kg : MEFLOQUINE 250 mg (Lariam®) 5 mg/kg/sem 10 j avant + séjour + 3 sem.après</p>
	<p>DOXYCYCLINE 100 mg (Monohydrate de Doxycycline)</p>	<p>1° T : Déconseillée 3° T : Contre-indiquée</p>	<p>Si > 8 ans : DOXYCYCLINE 100 mg (Monohydrate de Doxycycline 50 mg/j si < 40 kg</p>

Séjour + 4 sem. après

Séjour 4 sem. après



1 Cycle évolutif des plasmodiums. (d'après Parasitologie tropicale, M. Larivière, ed. Foucher, Paris 1978).