

SECTION IV

ITEM 14.1

Le paludisme : épidémiologie, clinique, traitement et prévention

INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose tropicale vectorielle due à des parasites hématozoaires du genre *Plasmodium*, embranchement des *Apicomplexa*, transmis par un moustique vecteur femelle du genre *Anopheles*. Sa mortalité reste élevée en zone d'endémie. En France métropolitaine, ce sont essentiellement des cas de paludisme d'importation qui sont observés. C'est une urgence médicale en raison du risque d'évolution rapide vers un accès grave potentiellement mortel. Cinq espèces sont pathogènes chez l'homme : *Plasmodium* (*P*) *falciparum* (*Pf*), *P. vivax* (*Pv*), *P. ovale* (*Po*), *P. malariae* (*Pm*) et *P. knowlesi* (*Pk*).

ÉPIDÉMIOLOGIE ET RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Première endémie parasitaire mondiale, avec environ 240 millions d'accès annuels, elle est responsable de 600 000 décès surtout chez les enfants de moins de 5 ans et en Afrique subsaharienne.

Zone d'endémie en 2021 : 87 pays intertropicaux sur le continent africain, en Asie du Sud-Est et sous-continent indien, en Amérique du Sud avec des répartitions variables selon l'espèce en cause (Figure 14.1.1).

P. falciparum : la plus répandue (Afrique, Asie, Amérique du Sud), potentiellement mortelle, urgence diagnostique et thérapeutique.

P. vivax : 2^e espèce en terme de nombre de cas : Amérique du Sud, Afrique de l'Est, Asie du Sud-Est.

P. ovale : Afrique subsaharienne et Indonésie.

P. malariae : sporadique sur l'ensemble des pays d'endémie.

P. knowlesi : Asie du Sud-Est, parasite du singe macaque, accidentellement transmis à l'Homme.

L'Homme, hôte intermédiaire, est le réservoir de parasites (sauf pour *P. knowlesi*); le vecteur hôte définitif est un moustique femelle du genre *Anopheles*, dont la piqûre solénoptère est vespérale et nocturne.

CYCLE PARASITAIRE

CHEZ L'HOMME

► Transmission des sporozoïtes par piqûre de moustique anophèle femelle infectée.

► Multiplication dans les hépatocytes : phase d'incubation silencieuse, 7 jours (minimum) – 15 jours (en moyenne).

► Libération des mérozoïtes qui parasitent les hématies (forme trophozoïte jeune) où ils se multiplient pour donner des schizontes.

► À maturité, éclatement des schizontes (corps en rosace) → nouveaux mérozoïtes → globules rouges.

Ce cycle de multiplication érythrocytaire asexuée (Figure 14.1.2) dure 24 heures pour *Pk*, 48 pour *Pf*, *Pv* et *Po* et 72 heures pour *Pm*.

Lors de la lyse des hématies parasitées et de la libération des mérozoïtes, des substances pyrogènes sont libérées, à l'origine de la fièvre.

En parallèle, évolution de parasites vers une forme sexuée, les gamétocytes (non pathogènes chez l'Homme) qui assurent la transmission aux moustiques.

Espèces *Po* et *Pv* : hypnozoïtes, formes quiescentes dans les hépatocytes, à l'origine d'accès de reviviscence en dehors de toute nouvelle piqûre infectante.

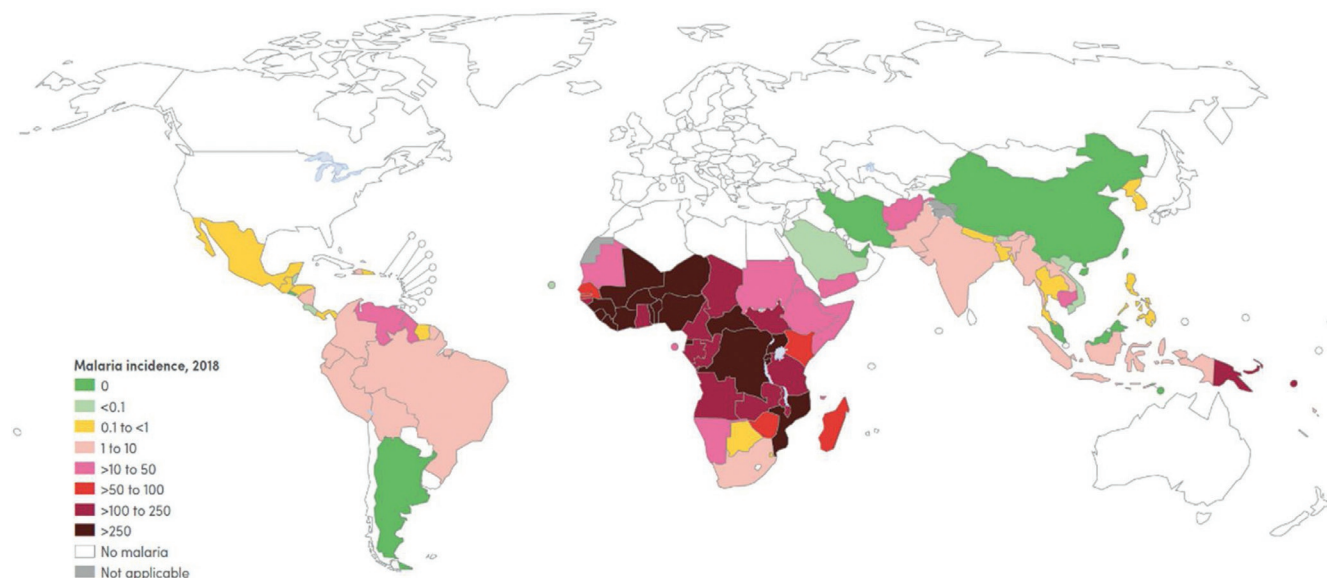


Figure 14.1.1 Répartition mondiale du paludisme.

Source : Maghoo A, De Suremain N, Bourrat E, et al. Conseils en médecine du voyage. PERPED 2021;4(2).

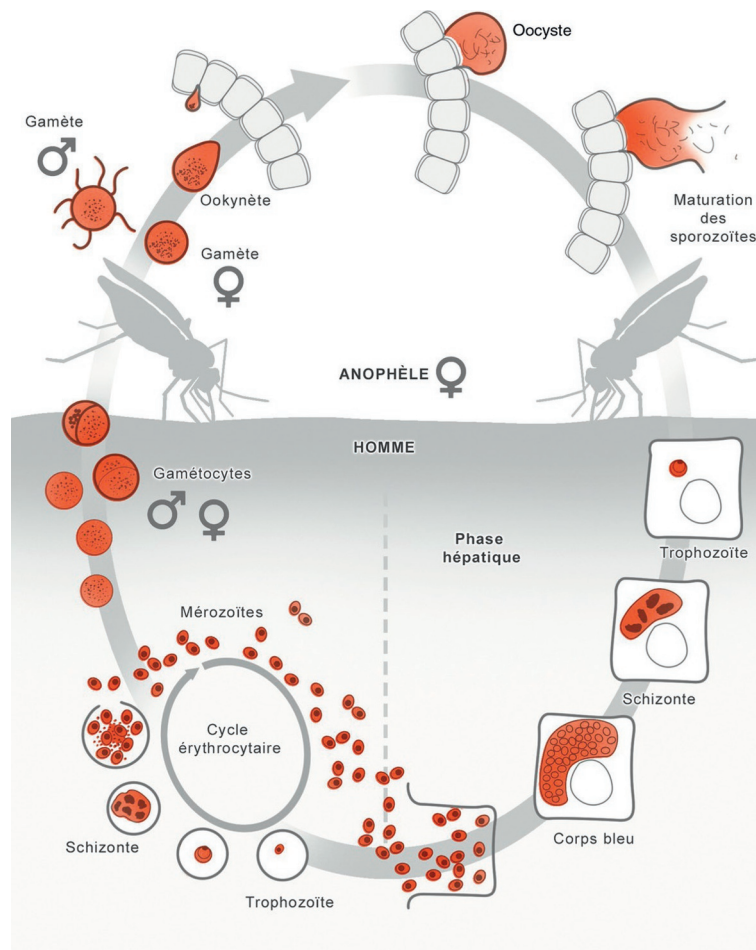


Figure 14.1.2 Cycle biologique du paludisme.

Source : *Parasitoses et mycoses : des régions tempérées et tropicales*, 6^e édition, ANOFEL, © Elsevier Masson SAS, 2019.

CHEZ LE MOUSTIQUE

Lors du repas sanguin sur un individu parasité, le moustique se gorge de sang. Dans son estomac, seules les formes sexuées vont survivre, évoluer en gamètes. Il y a fécondation pour aboutir à un œuf mobile, l'ookinète qui va s'encyster en oocyste au sein duquel vont s'individualiser de nombreux sporozoïtes qui gagneront les glandes salivaires du moustique à maturité. Ils seront transmis avec la salive du moustique lors de son repas sanguin.

CLINIQUE

► Accès simple de primo-invasion : syndrome pseudogrippal ou gastroentérite fébrile non spécifique : fièvre continue pouvant être élevée, céphalées, myalgies, nausées, vomissements. Il survient majoritairement dans les 2 mois après le

retour d'un séjour en zone d'endémie (*Pf*), jusqu'à 4 ans pour *Po* ou *Pv* en cas de reviviscence.

► Accès de paludisme grave : *urgence médicale*, atteinte multiviscérale avec ou sans atteinte neurologique (neuropaludisme). Il est défini par la présence d'au moins un signe de gravité (cf. Figure 14.1.3) : coma, convulsions, ictère ou hyperbilirubinémie, insuffisance rénale, acidose métabolique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, hyperparasitémie. L'évolution clinique est rapide avec un risque élevé de décès.

PHYSIOPATHOLOGIE

Cytoadhérence des globules rouges parasités à l'endothélium vasculaire responsable d'une hypoxie et d'une rupture de l'homéostasie en raison de la réaction inflammatoire provoquée.

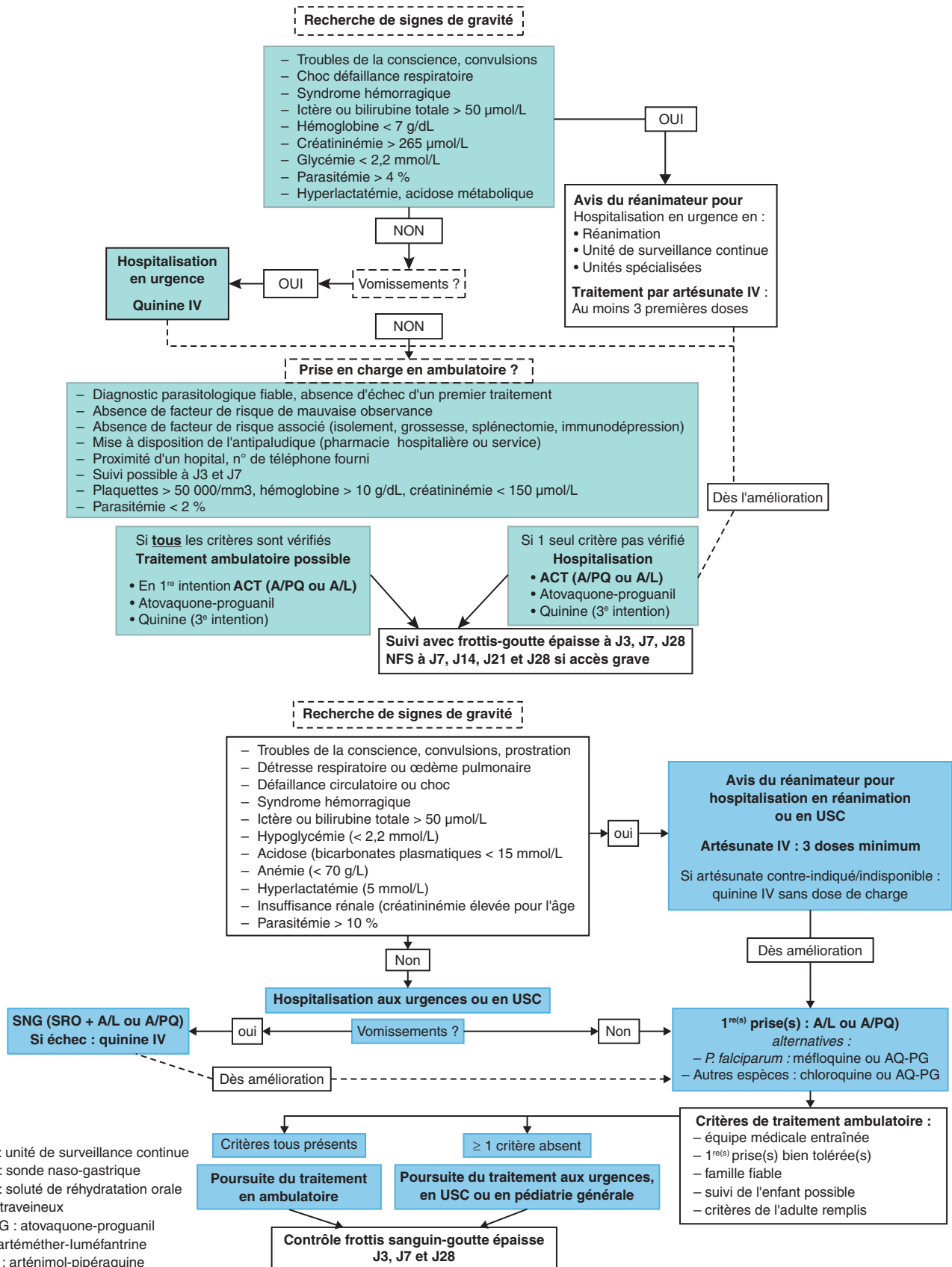


Figure 14.1.3 Logigrammes de prise en charge d'un accès palustre chez l'adulte et chez l'enfant.

ACT (ou CTA) : combinaison à base de dérivés de l'artémisinine; A/PQ : artémimol-pipéraquline; A/L : artémether-luméfantrine

D'après Bouchaud O, et al. *Prise en charge et prévention du paludisme d'importation – Mise à jour 2018 des RPC 2007. Med Mal Infect* 2020;50(2):161-93.

TRAITEMENT

En 2017, mise à jour des recommandations de traitement et de prévention (www.infectiologie.com/fr/recommandations.html).

La chloroquine n'étant plus commercialisée, cette molécule n'a plus sa place dans la thérapeutique du paludisme en France. Les traitements sont donc identiques quelle que soit l'espèce plasmodiale en cause (Tableau 14.1.1).

À noter

Intérêt des CTA (combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine) et de l'artésunate : activité sur les stades jeunes (trophozoïtes), diminution des phénomènes de cytoadhérence, rapidité d'action (apyrexie et négativation de la parasitémie).

L'efficacité du traitement doit être surveillée à J3, J7 et J28 au minimum par une consultation clinique et des prélèvements biologiques. On doit observer :

- ▶ apyrexie à partir de J3 sans nouvel accès fébrile;
- ▶ diminution (< 25 % de la parasitémie de départ), voire négativation, de la parasitémie à J3, parasitémie négative à J7 et à J28.

Les traitements par l'artésunate peuvent entraîner une anémie hémolytique retardée qui doit être recherchée par un bilan avec recherche d'hémolyse (NFS, LDH, haptoglobine) à J14 et J21, en plus du suivi à J7 et à J28.

TRAITEMENT PRÉVENTIF DES REVIVISCENCES À P. OVALE/P. VIVAX

En cas d'accès palustre à *P. ovale* ou à *P. vivax*, il est recommandé d'administrer au patient un traitement « radical » par la primaquine contre les hypnozoïtes pour éviter les reviviscences.

Molécule en ATU de cohorte, administrée après élimination de l'existence d'un déficit en G6PD chez le patient. Contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 6 mois.

PRÉVENTION

À adapter selon le type de séjour (routard, tourisme, nuits en brousse ou dans des hôtels), la région visitée (présence de *P. falciparum* ?), la saisonnalité (risque de transmission ?) et la durée du séjour.

PROPHYLAXIE ANTIVECTORIELLE

- ▶ Systématique si risque de transmission.
- ▶ Éviter la piqûre infectante, principalement nocturne, de la femelle *Anopheles* :
 - port de vêtements couvrants;
 - application de répulsifs efficaces sur les zones cutanées découvertes (Tableau 14.1.2) : les répulsifs recommandés sont le DEET et l'IR35355 qui font l'objet d'une AMM, l'icaridine ou KBR3023 et l'huile d'*Eucalyptus citriodora* hydratée, cyclisée. Concentrations et nombre d'applications en fonction de l'âge du voyageur et de la molécule choisie; se référer aux RCP pour les produits avec AMM, ou aux recommandations du fournisseur;
 - dormir sous moustiquaire;
 - moustiquaires aux fenêtres.

Tableau 14.1.1 Recommandations pour le traitement de l'accès palustre de l'adulte.

ACCÈS SIMPLE				
Sans vomissements	1 ^{re} ligne : CTA combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine Traitement court sur 3 jours	Artéméthér–luméfántrine (Riamet®) – <i>per os</i> , 2 prises/j – avec un repas gras ou une boisson lactée car ↗ biodisponibilité de la luméfántrine	Arténimol–pipéraqúine (Eurartésim®) – <i>per os</i> , 1 prise/j – à jeun : ↘ risque de complications cardiaques/pipéraqúine – posologie adaptée au poids	Ambulatoire ou hospitalisation selon critères
	2 ^e ligne : si intolérance ou contre-indications aux CTA	Atovaquone–proguanil (AP) – <i>per os</i> , 1 prise/j – avec un repas gras ou une boisson lactée ↗ biodisponibilité de l'atovaquone		
Si vomissements		Quinine IV puis relais <i>per os</i> (cf. <i>supra</i>) dès amélioration		Hospitalisation
ACCÈS GRAVE				
En urgence	1 ^{re} ligne	Artésunate (ATU de cohorte) : 3 doses minimum (9 maximum) et relais <i>per os</i> par CTA (ou AP si CI). Risque d'anémie hémolytique retardée		Hospitalisation
	2 ^e ligne	Quinine IV avec dose de charge en attendant l'artésunate si non disponible		

CHIMIOPROPHYLAXIE

- ▶ N'évite pas la transmission mais diminue le risque d'accès clinique.
- ▶ À adapter en fonction du risque de transmission : cf. recommandations annuelles dans le BEH (www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire)

1er-juin-2021-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2021-a-l-attention-des-professio).

- ▶ Prévention du paludisme à *P. falciparum*.
- ▶ À adapter en fonction du séjour, du patient, des comorbidités et des ressources des voyageurs.
- ▶ Sur prescription médicale exclusivement.
- ▶ La chloroquine et l'association chloroquine-proguanil ne sont plus recommandées (Tableau 14.1.3).

Tableau 14.1.2 Molécules utilisables pour la prévention personnelle antivectorielle du paludisme.

Molécules ou substances actives	Concentrations usuelles	Enfants	Femmes enceintes	Avantages	Inconvénients
DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) AMM	30 à 50 %	10 % entre 1 et 2 ans ; 30 % et plus à partir de 2 ans	Autorisé dans les zones à risque (30 %)	Utilisé depuis plusieurs décennies	Huileux Fait fondre les plastiques Irritant pour les yeux
IR 3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle) AMM	20 à 35 %	20 % entre 6 mois et 2 ans 25 % et plus à partir de 2 ans	20 %	Très sûre Faible odeur Non huileux N'altère pas le plastique	Parfois inefficacité aux faibles concentrations
Icaridine (carboxylate de sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1) ou KBR3023 ou picaridine	20 à 25 % 3 applications quotidiennes maximales	25 % à partir de 24 mois 2 applications quotidiennes maximales	20 %	Faible odeur N'altère pas le plastique	Moins efficace que le DEET
Huile d' <i>Eucalyptus citriodora</i> , hydratée, cyclisée (produit naturel, le PMD [para-menthane-3,8 diol] étant un produit de synthèse)	10 à 30 %	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans	10 %		Pas chez les enfants de moins de 3 ans Forte odeur Très irritant pour les yeux

Tableau 14.1.3 Molécules utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme.

Molécules	Durée/rythme de prises	Contre-indications	Précaution d'emploi/ effets indésirables	Avantages	Inconvénients
Atovaquone + proguanil	– Le jour du départ, la durée du séjour et 7 jours après le retour – 1 fois/j	– Insuffisance rénale sévère	– À prendre avec un repas gras ou une boisson lactée à heure fixe – Interactions avec AVK	– Traitement de courte durée au retour (activité sur la phase d'incubation hépatique) – Autorisée au cours de la grossesse	Coût
Doxycycline	– Le jour du départ, la durée du séjour et 4 semaines après le retour – 1 fois/j	– Grossesse, femme enceinte, enfant < 8 ans	– À prendre au moins 1 heure avant le coucher – Photosensibilisation – Potentialisation des AVK	Coût	– Durée du traitement – Effets secondaires
Méfloquine (Lariam®)	– 10 jours avant le départ*, la durée du séjour et 3 semaines après le retour – 1 fois/semaine	– Antécédents de convulsions, de troubles neuropsychiques – Insuffisance hépatique sévère – Traitement par l'acide valproïque	– Déconseillée en cas de pratique de la plongée	– Rythme des prises – Autorisée pendant la grossesse	– Fréquence des EI : prescription en dernière intention

* Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier la tolérance lors de la deuxième prise.