

PALUDISME

DEFINITION

Le paludisme est une protozoonose due à des protozoaires appartenant au genre *Plasmodium* et transmise par la piqûre de l'anophèle femelle.

Le paludisme demeure encore l'un des grands fléaux des zones tropicales chaudes et humides à l'origine d'une mortalité importante.

Synonymes : paludisme / malaria.

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

Selon l'OMS, le paludisme touche chaque année environ 300 à 500 millions de personnes dans le monde avec pour conséquence 1 à 2 millions de décès (principalement des enfants) dont 90 % surviennent en Afrique. L'augmentation de la population, des voyages, les modifications climatiques, le développement de la résistance aux antipaludéens et aux insecticides expliquent que la maladie ne cesse d'augmenter. En France, environ 7000 cas importés sont estimés chaque année.

Le paludisme est provoqué par 5 espèces de *Plasmodium* dont la répartition géographique diffère : *Plasmodium falciparum* dans les zones tropicales, *Plasmodium vivax* en Asie du sud-est et en Amérique du sud, *Plasmodium ovale* en Afrique centrale, *Plasmodium malariae* en zones tropicales et *Plasmodium knowlesi* en Asie du sud-est.

■ CYCLE EVOLUTIF

Les 3 éléments du cycle sont les *Plasmodium*, le moustique vecteur et l'homme (seul réservoir du parasite). Le cycle comprend 3 étapes : le cycle sexué chez l'anophèle, le stade humain caractérisé par son cycle asexué hépatique et son cycle érythrocytaire.

Le cycle sexué chez l'anophèle femelle : implique la présence d'eau douce car la femelle va y pondre ses œufs (environ 50 tous les 3 jours). Les larves vont se transformer en nymphes puis en insectes adultes (ou imagos). La durée de vie des adultes varie entre 1 semaine (mâles) et 3 semaines (femelles) après l'accouplement. Les femelles fécondées ne peuvent pondre qu'après un repas sanguin. Elles piquent surtout la nuit et inoculent les sporozoïtes avec la salive.

Le cycle asexué hépatique chez l'homme : les centaines de parasites injectés chez l'homme par le moustique ou sporozoïtes atteignent les cellules hépatiques où ils commencent à se multiplier. Après le stade de schizontes, ils quittent le foie à l'état de mérozoïtes pour gagner les hématies.

Le cycle asexué érythrocytaire chez l'homme : les mérozoïtes se transforment en trophozoïtes qui grossissent et se transforment à leur tour en schizontes chargés d'hémozoiné. Les schizontes mûrs, encore appelés « corps en rosace », vont éclater en libérant des mérozoïtes qui vont à leur tour parasiter des hématies saines et assurer de nouveaux cycles érythrocytaires. L'éclatement des hématies qui a lieu toutes les 48 ou 72 heures est contemporain des accès fébriles palustres.

C'est après plusieurs cycles endoérythrocytaires que vont apparaître des gamétocytes mâles et femelles issus de la transformation de certains trophozoïtes, potentiellement ingérés par l'anophèle lors d'une piqûre. Les gamétocytes ingérés vont se diriger vers l'estomac du moustique et conduire à la formation d'un œuf (ookinète) après fécondation du gamète femelle. Les sporozoïtes issus de l'éclatement de l'oocyste gagnent les glandes salivaires du moustique en 9 à 15 jours.

■ CLINIQUE

■ **Phase d'invasion :** l'accès de primo-invasion survient après une incubation comprise entre 7 et 21 jours, parfois plusieurs mois. Elle est caractérisée par une fièvre plus ou moins régulière, souvent accompagnée de céphalées, myalgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements qui évoquent plutôt au départ une pathologie digestive infectieuse.

■ **Accès palustre simple :** il est composé d'une succession de 3 épisodes : frissons, chaleur, sueurs répétés selon un rythme régulier. Chaque épisode dure environ 1 heure. Le rythme des accès varie selon l'espèce plasmodiale en cause : tous les 2 jours pour la fièvre tierce (*Pl vivax* et *Pl ovale*) ou tous les 3 jours pour la fièvre quarte (*Pl malariae*).

■ **Accès pernicieux :** ou neuropaludisme, représente la forme mortelle de la maladie et impose l'instauration d'un traitement d'urgence par voie intraveineuse. Il représente 6 à 10 % des accès à *Plasmodium falciparum* et concerne plus particulièrement des enfants ou adultes non immuns. La clinique, d'installation progressive ou brutale, associe de la fièvre à 39 - 40 °C, une tachycardie, une dyspnée, un ictère, une hépatosplénomégalie, une insuffisance rénale fonctionnelle fréquente et des signes neurologiques importants parmi lesquels de fortes céphalées, des troubles de la conscience, des convulsions, une omnubilation pouvant aller jusqu'au coma profond. L'œdème pulmonaire est une complication assez fréquente et grave puisqu'elle est responsable de 80 % des décès.

■ **Fièvre bilieuse hémoglobinurique :** elle correspond à une réaction immunologique anaphylactique déclenchée par la prise de quinine chez un sujet ayant eu des antécédents d'accès à *Plasmodium falciparum* traités par la quinine ou d'autres médicaments antipaludéens : méfloquine, halofantrine. Elle comprend

une fièvre d'apparition brutale à 40 °C, une asthénie, des lombalgies puis un ictère, des vomissements, une chute tensionnelle et une oligurie avec des urines «rouge porto» en relation avec une hémoglobinurie importante. Elle nécessite l'institution d'un traitement d'urgence en unités de soins spécialisés avec épuration extra-rénale et exsanguino-transfusion.

■ **Paludisme et grossesse** : les défenses immunitaires étant diminuées lors de la grossesse, la fréquence et la gravité des accès palustres augmente et concerne aussi bien les femmes autochtones que les touristes. La gravité du paludisme dépend aussi de l'espèce plasmodiale en cause.

■ **Paludisme de l'enfant** : le paludisme congénital « maladie » est rare mais gravissime.

Chez l'enfant, le paludisme représente une cause importante de mortalité. En zone d'endémie, l'enfant est protégé jusqu'à 3 mois environ par les anticorps maternels. En revanche, les crises de paludisme sont fréquentes jusqu'à l'adolescence : les symptômes sont identiques à ceux de l'adulte avec des troubles digestifs fréquents simulant une gastro-entérite, des convulsions voire des troubles ORL. L'accès pernicieux et le paludisme viscéral évolutif sont fréquents avec *Plasmodium falciparum*.

■ **Paludisme des aéroports** : le paludisme d'aéroport est dû à un moustique du genre Anophèle, infecté par un *Plasmodium* et qui voyage par l'intermédiaire d'un avion d'une zone d'endémie vers une zone indemne de paludisme. Il est rare (depuis 1969, 30 cas déclarés dont 2 au cours de l'été 2008), mais grave en raison du retard diagnostique fréquent chez des individus non prémunis. Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire en France. Le règlement sanitaire international impose aux états de vérifier que les avions en provenance de zone d'endémie palustre ou arbovirale soient systématiquement désinsectisés

Des mesures de lutte antivectorielle doivent être mises en œuvre dans un rayon d'au moins 400 mètres autour du périmètre des aéroports en zone d'endémie palustre ou arbovirale.

■ **Paludisme à *P. knowlesi***

Il est présent en Asie du Sud-Est. Le nombre de cas est probablement très sous-estimé car le diagnostic différentiel entre *P. knowlesi* et *P. malariae* est difficile, mais aussi avec *P. falciparum*, car le frottis et les tests antigéniques ne sont pas fiables et *P. knowlesi* peut donner des parasitémies très élevées (avec *P. malariae*, ce n'est pas le cas). Les complications pouvant être associées à *P. knowlesi* sont : un ictère, une insuffisance rénale aiguë, une hypotension, une acidose, une hypoglycémie, un syndrome de détresse respiratoire aigu. La mortalité est fonction du nombre des complications (100 % lorsque les six sont présentes). Certaines spécificités peuvent être distinguées dans la

gravité, notamment les atteintes cérébrales, qui sont exceptionnelles dans le cas de *P. knowlesi* alors que le neuropaludisme est fréquent avec *P. falciparum*. En revanche, l'insuffisance respiratoire aiguë, qui est aussi un critère clinique de gravité de *P. falciparum*, mais ne survient que dans 4,5 % des cas avec cette espèce, est observée dans 65 % des cas d'infection à *P. knowlesi*.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

En cas de fièvre survenant chez un patient au retour d'un séjour en zone d'endémie ou au moindre doute, il faut réaliser un frottis et une goutte épaisse, et faire une recherche d'antigène de *Plasmodium*, y compris chez les voyageurs qui ont suivi leur chimioprophylaxie antipalustre. L'examen doit être renouvelé après 24 à 48 heures s'il est négatif initialement et si la fièvre persiste, en laboratoire de ville ou à l'hôpital, en particulier si l'hospitalisation est prolongée (orthopédie, réanimation,...).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Symptômes cliniques : fièvre, frissons, sueurs, céphalées, troubles digestifs, régularité des accès fébriles synchrones ou asynchrones ?...

Notion de voyage, de séjour dans une zone endémique datant de moins de 5 ans ? Connaître le lieu précis (pays) et la date du séjour ?

Notion de transfusion(s) récente(s) ?

Proximité d'un aéroport international ?

Chimioprophylaxie ?

METHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ **Recherche directe du parasite dans le sang sur frottis et goutte épaisse** : la technique classique consiste à révéler les hématozoaires sur un frottis sanguin ou une goutte épaisse colorés au May-Grünwald-Giemsa. Le frottis permet de faire un diagnostic d'espèce par distinction des différents stades intra-érythrocytaires des *Plasmodium* et d'estimer le niveau de parasitémie. La goutte épaisse concentre les parasites et offre donc une meilleure sensibilité (seuil de détection de l'ordre de 10 à 20 parasites/mm³ pour la goutte épaisse *versus* 150 à 200 parasites/mm³ pour le frottis). En revanche, le diagnostic d'espèce est plus difficile. Ces 2 techniques sont complémentaires et il est recommandé de les associer.

■ Autres techniques :

- Mise en évidence directe du parasite par la technique QBC malaria test fondée sur la microcentrifugation du sang en tube capillaire avec coloration à l'acridine orange, visant à augmenter la sensibilité du diagnostic.
- Biologie moléculaire : hybridation, PCR (*nested-PCR* ou *real-time PCR*), techniques très sensibles et très spécifiques, sont utiles en cas de faibles parasitemies, mais ne sont pas adaptées au diagnostic d'urgence.
- Recherche d'antigènes spécifiques : des techniques rapides (5 minutes) par immunochromatographie permettent la détection d'antigènes de *Plasmodium*. Deux exemples :

Le test Now® Malaria de Binax

Il permet la mise en évidence de la protéine HRP-2 ou *Histidine Rich Protein* sécrétée par les hématozoaires et localisée à la surface des hématies parasitées. Sa sensibilité est élevée pour *P. falciparum* (96 % par rapport à la PCR), moindre avec *P. vivax* (87 %), insuffisante avec *P. malariae* et *P. ovale* (67 %).

L'antigénémie HRP-2 peut persister 15 à 30 jours (même si les frottis sont négatifs ou avec présence seulement de gamétocytes) après l'accès palustre. Sa détection permet donc aussi un diagnostic *a posteriori*.

En pratique, sa mise en œuvre est rapide, facile et aucun matériel spécifique n'est nécessaire. Il n'y a pas de faux positifs (le facteur rhumatoïde n'interfère pas) ; si le frottis est lu négatif avec un test rapide positif, il peut s'agir d'une pauciparasitémie, qui nécessite une relecture du frottis et de la goutte épaisse, d'où l'intérêt d'associer les deux examens. Les faux négatifs HRP-2 sont rares avec *P. falciparum* (un peu moins avec les autres espèces, cf ci-dessus).

Le test OptiMAL-IT®

Il teste à la fois pfHRP-2 et pLDH. La pLDH est une enzyme sécrétée par toutes les plasmodies humaines au cours de leur développement intra-érythrocytaire. Elle disparaît du sang en même temps que les parasites, se négativant sous traitement, contrairement à HRP-2. La sensibilité de la pLDH est de 92,6 % pour la détection de *Plasmodium falciparum*.

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

Les techniques sérologiques disponibles sont nombreuses. Parmi elles : l'immunofluorescence indirecte, l'électrosynérèse ou encore l'ELISA. Les anticorps apparaissent 15 jours après le début de la contamination, atteignent un pic en 4 à 8 semaines et vont diminuer lentement. La disparition des anticorps après traitement n'a lieu qu'au bout d'1 an environ. C'est pourquoi la sérologie n'a aucun intérêt dans le diagnostic d'un paludisme aigu. En revanche, elle présente une utilité comme méthode de diagnostic rétrospectif, dans le diagnostic de paludisme viscéral évolutif, dans le dépistage des donneurs de sang

potentiellement contaminants ou encore en épidémiologie.

■ DIAGNOSTIC NON SPECIFIQUE

L'hémogramme révèle une anémie de type hémolytique souvent retardée, une hyperleucocytose plus marquée au début et une thrombopénie précoce et importante lors des accès à *P. falciparum* surtout, mais aussi à *P. vivax* et *P. ovale*. A noter une hypocholestérolémie, une hypertriglycéridémie et une élévation des LDH en phase aiguë.

TRAITEMENT

■ TRAITEMENT CURATIF

- En cas de diagnostic de paludisme à *P. ovale*, *malariae* ou *vivax*, le traitement est la chloroquine.

- En cas de paludisme à *P. falciparum*, tout vomissement nécessite le recours initial à la quinine IV. Il convient de rechercher des signes de gravité cliniques et biologiques. S'ils sont retrouvés, le patient est hospitalisé immédiatement et traité par quinine en IV. Sinon, le patient peut être traité en ambulatoire si et seulement si les 10 critères suivants sont réunis : patient adulte, diagnostic fiable, absence de facteur de risque de mauvaise observance, absence de facteur de risque associé (isolement, âge > 60 ans, pathologie sous-jacente, splénectomie, grossesse...), proximité d'un hôpital, disponibilité immédiate de l'antipaludique prescrit, suivi possible à J3 et J7, plaquettes > 50 000/mm³, Hb > 10 g/dl, créatininémie < 150 µmol/l, parasitémie < 2 %. Si tous ces critères sont vérifiés, le traitement ambulatoire est possible : depuis 2012, il repose en première ligne sur l'atovaquone + proguanil (Malarone®) ou artéméther + luméfantine (Riamet®) ou dihydroartémisinine-pipéraquine (Eurartésim®) ; en deuxième ligne, quinine orale ou méfloquine (Lariam®).

Un suivi par frottis mince et goutte épaisse doit être effectué à J3 (la parasitémie doit être inférieure à 25 % de la valeur initiale), J7 (la parasitémie doit être négative) et J28 (recommandée car il existe des porteurs asymptomatiques, y compris des européens). Le contrôle quotidien de la parasitémie n'a pas d'intérêt.

Les critères OMS d'échec thérapeutique précoce sont une fièvre et une parasitémie persistante à J3.

Au plan thérapeutique, il faut souligner que la grande avancée de la dernière décennie a été la mise à disposition des dérivés de l'artémisine dans le monde entier : combinaisons thérapeutiques à base d'artémisine (ACT) pour le traitement des accès simples et artésunate IV (disponible en France depuis mai 2011) pour les accès graves.

■ PROPHYLAXIE

Elle comprend une chimioprophylaxie et des mesures simples de protection comme l'utilisation d'insecticides

domestiques, de répulsifs de contact, de moustiquaires la nuit, le port de vêtements longs et imprégnés de répulsifs. La chimioprophylaxie doit être adaptée aux zones de résistance. La plupart des pays étant désormais en zone 3 du fait de l'extension des résistances, les trois médicaments les plus utilisés sont les cyclines, la méfloquine et l'atovaquone-proguanil.

Un candidat vaccin utilisant la protéine de surface du mérozoïte MSP3 (identifiée comme étant la cible du mécanisme de défense majeur contre l'infection au stade érythrocytaire) a été testé (essais de doses) en 2007 au Burkina Faso chez 45 enfants de 12 à 24 mois. Les résultats ont montré que l'incidence des formes cliniques était bien inférieure dans les deux groupes d'enfants vaccinés (1,2 cas et 1,9 cas pour 100 jours) par rapport au groupe témoin (5,3 cas pour 100 jours).

D'autres candidats vaccins sont prometteurs, notamment le vaccin RTS,S/AS01 ayant permis une diminution du nombre d'accès de 50 % en analyse « en intention de traiter », chez des enfants en Afrique (2011).

Ces résultats encourageants doivent être confirmés dans de plus grandes cohortes.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Bourrée P., *Aspects actuels du paludisme*, RFL, septembre-octobre 2006; N° 385:25-38.
- Gentilini M., *Le Paludisme*, Médecine tropicale. Flammarion, 1993:91-122.
- http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/co nsensus/2007-paludisme-court.pdf
- Sirima S.B. et al., *Protection against malaria by MSP3 candidate vaccine*. N Engl J Med 2011; 365:1062-1064.
- Bouchaud O., Pull, L., Siriez J.-Y., *Le paludisme simple en 2012: grands classiques et nouveautés*, La lettre de l'infectiologue, 2012 :XXVII(n°6) :227-233.
- Caumes E. *Paludisme: de bonnes nouvelles!... En attendant encore mieux?*, La lettre de l'infectiologue, 2012 :XXVII(n°6) :227-233.
- Société française de microbiologie, *Paludisme*, In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :803-809.

biomnis – biomnis