

Paludisme

E. Casalino

La différenciation des cas de paludisme des autres causes de fièvre est difficile. En France, plus de 25 % des cas de fièvre au retour de zone tropicale sont liés au paludisme, principalement à *Plasmodium falciparum*. Les variables cliniques associées au diagnostic de paludisme sont l'âge supérieur à 30 ans, le sexe masculin, les sujets originaires de zones endémiques, la notion de séjour en Afrique subsaharienne, une prophylaxie insuffisante ou mal conduite, la notion de fièvre, de frissons, l'absence de diarrhée, des leucocytes normaux, une thrombocytopénie, et l'élévation de la déshydrogénase lactique et de la bilirubine. Cependant, seuls ou associés, ces éléments ont une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le diagnostic de paludisme. Le diagnostic de paludisme doit être suspecté chez tous les patients symptomatiques après un séjour en zone d'endémie, et la réalisation d'un examen parasitologique sanguin est indispensable. La prise en charge optimale de ces patients nécessite un diagnostic rapide et la mise en route d'un traitement antipaludéen approprié. Le choix des substances repose sur la voie d'administration, le profil de tolérance et, de plus en plus, sur l'évaluation du risque de résistance. Nous présentons les nouvelles options thérapeutiques et les outils d'aide à la décision pour l'orientation des patients.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Paludisme ; *Plasmodium falciparum* ; Goutte épaisse ; Quinine ; Chloroquine

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	1
■ Éléments du diagnostic	2
■ Diagnostic parasitologique	3
■ Évaluation de la gravité	3
Atteinte pulmonaire	4
État de choc	5
Acidose métabolique	5
Insuffisance rénale aiguë	5
Anémie hémolytique	5
Thrombopénie	5
Hypoglycémie	5
■ Traitement	5
Critères de choix du traitement	5
Traitements per os	6
Traitements intraveineux	6
Autres traitements	7
■ Conclusion	7

■ Introduction

Le paludisme demeure, à l'aube du XXI^e siècle, un problème majeur de santé publique, avec plus de 90 pays touchés et plus d'un tiers de la population mondiale exposée. On estime de 300 à 500 millions le nombre de cas annuels de paludisme, et entre 1,5 et 3,5 millions le nombre de décès annuels liés au paludisme. Le paludisme est encore la première cause de décès

infantile en Afrique subsaharienne [1]. Le paludisme a été éradiqué des zones anciennement impaludées d'Europe et d'Amérique du Nord. Les cas diagnostiqués actuellement dans les zones non endémiques sont des cas d'importation. Cette situation explique les 7 000 cas de paludisme annuels diagnostiqués en France [2, 3], les 16 000 cas annuels européens [4] et les plus de 1 500 cas annuels vus aux États-Unis [5]. Le développement du tourisme vers les zones endémiques, l'absence de prophylaxie systématique pendant le séjour et après le retour, et la rapidité des transports aériens pour une maladie à courte période d'incubation, expliquent en grande partie l'importance de ce problème et la majoration du nombre de cas d'importation notée au cours des dernières années [2, 6, 7].

Les formes graves et le décès sont exceptionnels avec *Plasmodium (P.) vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*, alors que les cas liés à *P. falciparum* ont une mortalité comprise entre 1 et 5 % pour les formes hospitalisées en zone d'endémie [8], et probablement jusqu'à 30 % pour les formes graves admises en réanimation dans les pays développés. Le paludisme doit être considéré comme une urgence. Il repose largement sur un haut degré de suspicion clinique, et nécessite, en plus du diagnostic de certitude par la mise en évidence du parasite et l'identification de l'espèce en cause, une évaluation de la gravité jugée sur le tableau clinique et les données biologiques.

■ Épidémiologie

La distribution actuelle du paludisme dans le monde est montrée dans la Figure 1. Dans beaucoup de pays endémiques d'Amérique du Sud et centrale, d'Asie et de la région méditerranéenne, les zones urbaines de certaines grandes villes sont

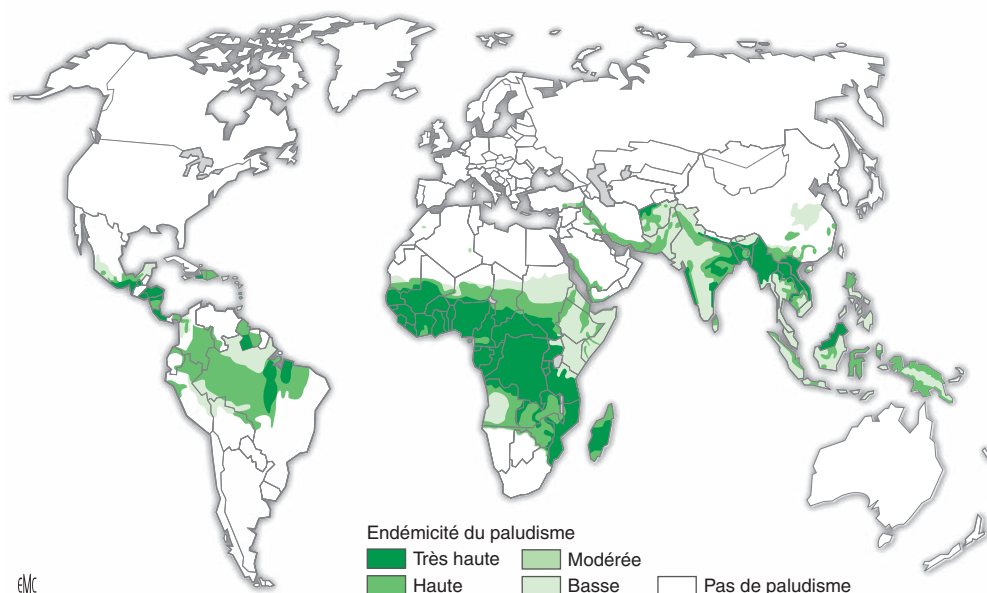


Figure 1. Distribution mondiale des zones à risque d'acquisition du paludisme en 2003 (d'après le rapport de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] « World Malaria Report 2005 », reproduit avec l'autorisation de l'OMS).

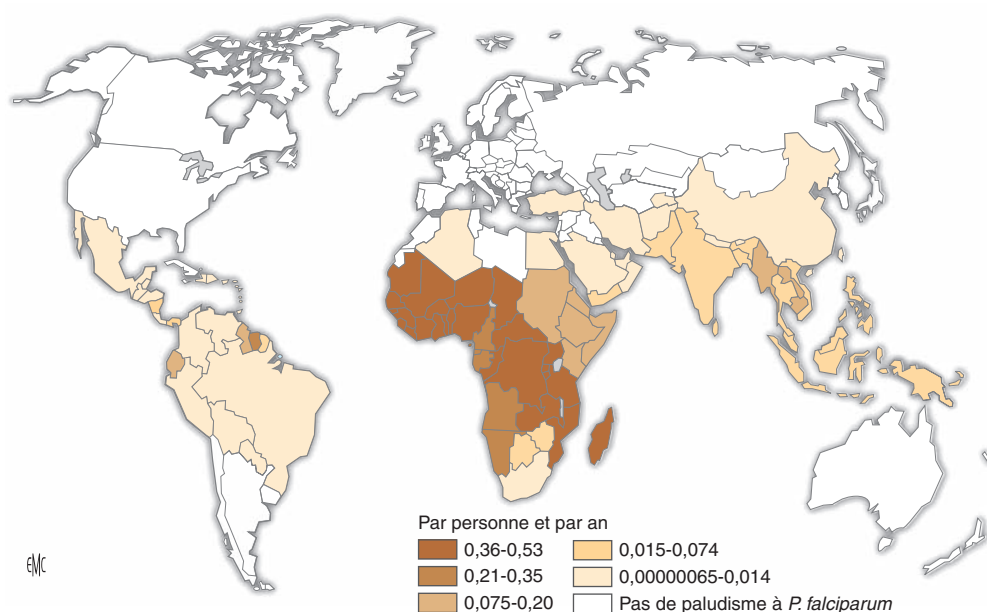


Figure 2. Distribution mondiale des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* (d'après le rapport de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] « World Malaria Report 2005 », reproduit avec l'autorisation de l'OMS).

exemptes de transmission. Cependant, le paludisme peut s'acquérir dans des zones urbaines, principalement en Afrique et en Inde.

Certaines données géographiques modifient le risque du touriste. Le risque d'acquisition du paludisme est moindre aux altitudes de plus de 1 500 m, mais, dans des conditions climatiques favorables, il peut se produire à des altitudes jusqu'à environ 3 000 m. Le risque d'infection peut également changer en fonction de la saison, étant le plus haut à la fin de la saison des pluies.

La distribution des espèces de *Plasmodium* est une donnée majeure, les formes graves étant associées à *P. falciparum*. La distribution de *P. falciparum* est présentée dans la Figure 2. En France, *P. falciparum* est l'espèce le plus souvent en cause ; plus de 80 % des cas de paludisme sont liés à cette espèce [3, 9]. Cependant, les chiffres varient en fonction des zones endémiques visitées [10-14]. Aux États-Unis, *P. vivax* est essentiellement l'agent en cause, principalement acquis en Amérique centrale et en Asie. En Europe, la grande majorité (60 à 95 %) des cas liés à *P. falciparum* ont été acquis en Afrique occidentale et 60 à 70 % des cas liés à *P. vivax* en Asie. *P. falciparum* explique 60 à 70 % des cas de paludisme en Asie du Sud-Est (90 % au Cambodge, 97 % au Laos), 70-75 % des cas aux Philippines et au Vietnam, 50 % des cas en Indonésie, 40 % des cas en Inde, 12 % au Népal et en Chine [4]. *P. falciparum* est faiblement

implanté en Amérique centrale et sur les zones côtières de l'Amérique du Sud. Des cas ont été néanmoins récemment rapportés chez des touristes au retour de l'île d'Haïti et d'Amérique centrale. Il est en revanche souvent rencontré dans le bassin amazonien.

■ Éléments du diagnostic

Le diagnostic de paludisme pose de multiples difficultés, tant dans les zones d'endémie que dans les zones non endémiques.

Dans les zones d'endémie, le diagnostic de certitude est souvent difficile, voire impossible, compte tenu des limitations dans l'accès aux examens de mise en évidence du parasite. Identifier des critères cliniques pouvant orienter le traitement est ainsi une priorité de santé publique en zone d'endémie. Chez l'adulte [15-18] comme chez l'enfant [19-22], le diagnostic clinique n'est pas aisé, la différenciation des cas de paludisme des autres causes de fièvre sur les seuls arguments cliniques (fièvre, céphalées, frissons, myalgies, anémie, splénomégalie) ne permettant au mieux qu'une sensibilité de l'ordre de 80-90 % et une spécificité de 50 %. Des épisodes fébriles en zone d'endémie, seulement 0,6 à 9,8 % sont liés à *P. falciparum* et 66,5 % des cas prouvés de paludisme ont une température axillaire inférieure à 37,5 °C [23]. En zone tropicale, les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires sont responsables

d'une lourde morbidité. Dans une étude récente, 13 % des enfants diarrhéiques avaient une parasitémie positive, ce chiffre atteignant 25 % des enfants déshydratés [24]. Dans une autre étude, 95 % des enfants avec des critères cliniques en faveur du diagnostic de pneumonie avaient également les critères cliniques de paludisme, alors que la spécificité du diagnostic de paludisme n'était que de 5 % dans le groupe pneumonie [25]. Ces résultats ont été confirmés par une étude ultérieure [26].

Dans les zones non endémiques, ce sont des cas de paludisme d'importation chez des voyageurs en zone tropicale, ou de rares cas de paludisme d'aéroport (transport accidentel du vecteur *Anophèles*) [27, 28]. Dans ces zones non endémiques, le diagnostic de paludisme n'a pas été évoqué dans 40 à 60 % des cas [10, 11, 29-31].

La forme clinique la plus fréquente est la « fièvre au retour de zone tropicale ». Le paludisme représente 20 à 70 % des cas de fièvre au retour de zone tropicale [10-13, 31-33]. Elle peut néanmoins être absente à l'arrivée chez 30 à 56 % des patients [9, 11, 12, 14, 30]. La notion de fièvre avant la consultation doit être systématiquement recherchée [9], car elle peut ne pas être présente lors de la consultation initiale.

Le paludisme de primo-invasion (chez les sujets non immuns) se manifeste par une fièvre progressivement croissante qui devient continue, alors que le paludisme, chez les sujets immuns ou semi-immuns, provoque le plus souvent des accès de fièvre tous les 2 jours pour *P. vivax* et *P. ovale* (fièvre tierce bénigne) et tous les 3 jours pour *P. ovale* (fièvre quarte). *P. falciparum* est responsable de la fièvre tierce maligne, mais il est plus souvent associé à une fièvre continue ou plus ou moins anarchique.

La notion de frissons est un argument en faveur du diagnostic de paludisme [9], tout comme une température élevée, généralement supérieure à 39 °C [9, 10, 30]. La notion de séjour en zone tropicale est donc fondamentale et doit être recherchée systématiquement.

Le risque d'acquisition du paludisme en zone tropicale varie selon la région visitée. La fréquence de paludisme chez les voyageurs en zone d'endémie est de l'ordre de 5 %, jugée sur le sérodiagnostic, le risque étant plus élevé chez les voyageurs en Afrique de l'Est et de l'Ouest (risque relatif [RR] 4,5) et du Sud (RR 3,2), alors qu'il est inférieur (RR < 1) chez les voyageurs en Amérique centrale et du Sud, en Asie et dans le sous-continent indien [34]. Des risques assez proches sont obtenus par une autre étude anglaise, les risques les plus élevés étant signalés chez les voyageurs en Océanie, Afrique (surtout le Kenya), Asie du Sud-Est, suivis du Moyen-Orient [35].

Le délai entre le retour et le début des symptômes est également important. La plupart des cas liés à *P. falciparum* surviennent dans les quatre semaines après le retour, mais sont possibles jusqu'à 1 an plus tard, en général chez des sujets immuns. Le temps d'incubation est de 7 à 15 jours. Pour *P. vivax* et *P. ovale*, le temps d'incubation est de 10 à 14 jours, et des reviviscences sont possibles jusqu'à 2 et 5 ans plus tard, respectivement. *P. malariae* a un temps d'incubation de l'ordre de 3 semaines et des reviviscences sont possibles jusqu'à 10 ans, voire exceptionnellement 30 ans plus tard.

La notion de prophylaxie antipalustre adaptée à la zone visitée et correctement suivie pendant et après le séjour est absente chez 85 à 97 % des cas de paludisme diagnostiqués en France [9, 36], tout comme dans d'autres pays [14, 32, 35, 37]. Les populations immigrées vivant dans des zones non endémiques (sujets immuns ou semi-immuns) suivent moins bien que les sujets non originaires des zones d'endémie la prophylaxie antipalustre (38 % versus 8 % de prophylaxies bien suivies) [13, 38].

Une splénomégalie est rencontrée chez les sujets immuns exposés de façon répétée. Elle est plus rare dans les formes de primo-invasion du sujet non immun, mais elle a été rapportée chez 49 % des patients dans ce contexte [11]. D'autres signes cliniques non spécifiques peuvent être constatés : la présence de céphalées, une grande fatigue, la présence de signes digestifs, diarrhées et/ou douleurs abdominales, sont notées chez 8 à 13 % des patients [9-11].

L'apport des examens complémentaires au diagnostic de paludisme est pauvre, car non spécifique. Certains éléments méritent cependant quelques précisions :

- **thrombopénie** : c'est un élément en faveur du diagnostic de paludisme [9, 39, 40]. Entre 43 et 75 % [11] des patients avec un paludisme prouvé ont une thrombopénie [9, 41].
- **anémie** : le paludisme est une hémolyse infectieuse aiguë. L'anémie n'est notée à l'arrivée que chez 15 à 58 % des patients [9, 34, 41], mais chez 97 % des patients au cours du suivi [42].
- **élévation de la bilirubine** : elle est décrite chez 30 à 64 % des patients [11]. La présence d'une hyperbilirubinémie totale est significativement associée au diagnostic de paludisme [9, 11] surtout si elle est associée à une thrombopénie [43].
- **protéine C réactive et la procalcitonine** : ce sont des protéines de l'inflammation d'intérêt dans le diagnostic des infections bactériennes. Leur élévation a été décrite au cours du paludisme à *P. falciparum* [44-46].

La faible valeur prédictive individuelle des données cliniques et biologiques dans le diagnostic du paludisme a été bien démontrée, même en cherchant à associer les paramètres cliniques et biologiques. Les Tableaux 1 et 2 présentent les valeurs prédictives en analyse uni- et multivariée des paramètres cliniques à l'arrivée aux urgences chez des patients suspects de paludisme [9]. Malgré l'identification de paramètres cliniques et biologiques fortement associés au diagnostic de paludisme, l'association des variables ne permet d'obtenir au mieux qu'une sensibilité de 95 % et une spécificité de 55 %. En d'autres termes, l'emploi des variables cliniques et biologiques ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de paludisme, et la réalisation d'un test parasitologique est indispensable à la confirmation tout comme à l'élimination du diagnostic de paludisme.

■ Diagnostic parasitologique

Le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence du parasite [9, 11, 30, 43, 47]. Les examens disponibles et couramment employés en France sont les suivants [3].

La **goutte épaisse** reste la méthode de référence, permettant un diagnostic sensible et spécifique même en cas de faible parasitémie. La lenteur de la technique limite son intérêt dans le cadre de l'urgence.

Le **frottis sanguin** (ou **goutte fine**) permet d'obtenir en moins de 30 minutes l'identification de l'espèce plasmodiale, le stade parasitaire et la parasitémie.

La **recherche de l'antigène parasitaire HRP2** est d'usage courant et permet en 5 minutes le diagnostic de *P. falciparum*. D'autres méthodes sont actuellement en cours d'évaluation, mais leur place reste à préciser [48-51].

■ Évaluation de la gravité

Il s'agit là d'un élément essentiel dans le diagnostic et la prise en charge aux urgences. Le Tableau 3 présente les critères de gravité des accès palustres définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Seul *P. falciparum* est susceptible d'entraîner la mort (paludisme « pernicieux ») et ce, quasi exclusivement chez les sujets non immuns (petits enfants et voyageurs en zone d'endémie). Le plus souvent, cette gravité s'exprime par l'apparition rapide, voire brutale, de signes cliniques précis. Toutefois, cet épisode est toujours précédé d'une phase d'invasion subfébrile, avec troubles digestifs et céphalées frontales souvent négligés. Les signes de gravité sont donc improprement dits « brutaux », et la négligence de cette période précédente est lourde de conséquences. Le plus fréquemment, il s'agit de signes neurologiques : c'est le neuropaludisme (*cerebral malaria*) des Anglo-Saxons qui se traduit par des troubles du comportement et de la conscience quel qu'en soit le degré ; peuvent s'y ajouter des crises convulsives répétées et des signes en foyer. Si le contexte est suffisamment explicite (notion de voyage en zone d'endémie) avec frottis sanguin positif, une ponction lombaire n'est pas nécessaire. Elle ne doit être réalisée que si un doute existe par ailleurs et chez les enfants autochtones. Il en va de même de l'imagerie cérébrale.

Tableau 1.

Valeur prédictive des variables cliniques et biologiques à l'arrivée aux urgences.

	Odds ratio (IC 95 %)	p	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Maximum likelihood ratio
Âge :		< 0,00001	29 %	86,2 %	1,7
≤ 30	1				
> 30	2,6 (1,8-3,7)				
Sexe :		< 0,00001	26,1 %	92,5 %	1,6
féminin	1				
masculin	4,4 (2,7-7,2)				
Origine des patients :		0,00007	23,7 %	87,4 %	1,4
zone non endémique	1				
zone endémique	2,2 (1,4-3,2)				
Zone visitée :		< 0,00001	21,1 %	95,2 %	1,3
autre zone endémique	1				
Afrique subsaharienne	5,7 (2,6-12,8)				
Chimio prophylaxie :		0,00008	21,1 %	93,4 %	1,2
optimale	1				
non optimale	3,8 (1,8-8,2)				
Fièvre avant l'hôpital :		< 0,00001	21,5 %	95 %	1,2
non	1				
oui	5,2 (2,3-12,5)				
Frissons :		< 0,00001	27,5 %	91,2 %	1,7
non	1				
oui	3,95 (3,6-6,1)				
Diarrhées :		0,007	11,6 %	79,4 %	3,4
oui	1				
non	1,96 (1,2-3,3)				
Température ≥ 38,5 °C :		< 0,00001	39,1 %	88,5 %	2
non	1				
oui	4,95 (3,3-7,5)				
Plaquettes ≤ 130 000/μl :		< 0,00001	67,1 %	87,7 %	5,8
non	1				
oui	18 (11,1-29,4)				
Bilirubine totale ≥ 18 μmol/l :		< 0,00001	72 %	90,7 %	5,3
non	1				
oui	25 (11,8-54)				

IC : intervalle de confiance.

Tableau 2.

Valeur prédictive des variables cliniques et biologiques. Analyse multivariée.

	Odds ratio	Odds-ratio IC 95 %
Zone visitée (Afrique)	7,69	2,79-21,25
Température ≥ 38,5 °C	6,15	2,84-13,29
Frissons	3,03	1,39-6,62
Plaquettes ≤ 130 000/μl	16,53	7,13-38,28
Bilirubine totale ≥ 18 μmol/l	21,47	6,36-72,45

IC : intervalle de confiance.

D'autres symptômes de gravité accompagnent le neuropaludisme, et témoignent d'une diffusion polyviscérale des phénomènes sous-jacents. Ils peuvent apparaître également en l'absence de neuropaludisme.

Atteinte pulmonaire

Il peut s'agir d'une hypoxémie, d'un œdème pulmonaire, voire d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA). Ces manifestations sont le plus souvent multifactorielles : œdème lésionnel, surcharge, pneumopathie d'inhalation en cas de trouble de la conscience, pneumopathie bactérienne, pneumopathie nosocomiale précoce. Il est essentiel de considérer que les apports intraveineux (solutés et transfusions) sont susceptibles d'aggraver ces phénomènes, voire de les déterminer

Tableau 3.Critères de gravité des crises d'accès palustre d'après l'Organisation mondiale de la santé (*Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84(suppl2) : 1-65).

1. Critères d'accès perniciose palustre

a. Parasitémie positive à *Plasmodium falciparum* (la négativité n'étant pas un facteur d'exclusion du diagnostic)

b. Au moins un des critères suivants :

- coma, troubles de la conscience (degrés variables)
- œdème pulmonaire (a fortiori SDRA)
- état de choc, insuffisance circulatoire
- insuffisance rénale aiguë (quel qu'en soit le mécanisme)
- anémie sévère
- hypoglycémie
- convulsions répétées

2. Éléments de sévérité surajoutés (à rechercher systématiquement)

- a. Somnolence, obnubilation
- b. Faiblesse, prostration
- c. Hyperparasitémie > 5 % (à interpréter selon le degré d'immunité)
- d. Ictère (bilirubine > 50 μmol/l ou 30 mg/l)
- e. Fièvre supérieure à 40 °C
- f. Terrain : femme enceinte (la mère et l'enfant), splénectomie, non immun, immunodéprimé, vieillard

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

compte tenu de l'hyperperméabilité capillaire pulmonaire qui caractérise ces états pendant les 3 premiers jours. Leur quantité et surtout leur vitesse de passage sont donc à surveiller de près. C'est là l'une des raisons de ne pas transfuser durant les 3 premiers jours, d'autant que le degré d'anémie ne le justifie pas.

État de choc

L'état de choc est relativement rare. Il s'agit alors le plus souvent d'un choc hyperkinétique en réponse à une vasoplégie intense (type choc septique). Des bactériémies d'origine digestive (bacilles à Gram⁻) ou rhino-pharyngopulmonaire (pneumocoque) sont alors le plus souvent identifiées (50 % des cas). Un choc cardiogénique pur n'est quasiment jamais retrouvé, sauf en cas de dysfonction cardiaque sévère préexistante ou surdosage massif en quinine.

Acidose métabolique

L'acidose métabolique est d'origine plurifactorielle : hyperlactatémie (une partie des lactates étant produite par le parasite lui-même), insuffisance rénale, état de choc, infection bactérienne associée.

Insuffisance rénale aiguë

Quelle qu'en soit la forme clinique, à diurèse conservée ou oligoanurique, dite organique dès qu'elle ne cède pas à la réhydratation, l'atteinte est de type tubulo-interstitiel et, dans quelques rares cas, de type glomérulaire (protéinurie > 1-2 g/24 h, natriurèse basse < 20 mmol/l malgré une réhydratation bien menée, présence fréquente de complexes immuns circulants). L'insuffisance rénale fonctionnelle est très fréquente et disparaît sous traitement antipaludique.

Anémie hémolytique

Elle est d'origine essentiellement mais non exclusivement parasitaire, non proportionnelle à la parasitémie. D'intensité moyenne à l'arrivée du malade (environ 9 g/dl), l'anémie s'accroît normalement au fil des jours malgré la cessation du processus hémolytique (la régénération est de plus bloquée par l'insuffisance rénale), pour aboutir à 6 g/dl à la fin de l'accès (4-5^e jour). Une anémie d'emblée très profonde est très rare (surtout chez l'adulte), et traduit une erreur de diagnostic (une fièvre bilieuse hémoglobinurique chez un résident en zone impaludée par exemple), une complication (hémorragie notamment par rupture de rate) ou une anémie préexistante.

Thrombopénie

Une thrombopénie profonde, inférieure à 50 000, est beaucoup plus marquée qu'au cours de l'accès simple. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) caractérisée est possible bien que rare. Les troubles de la coagulation sont de nature complexe au sein de cette hémolyse. Paradoxalement, il y a peu de signes et de complications hémorragiques en l'absence de gestes invasifs de soins ou d'explorations. On peut cependant objectiver parfois des hémorragies au fond d'œil. Ces troubles cèdent spontanément entre le 3^e et le 5^e jour du traitement. En cas de persistance d'une thrombopénie profonde après le 5^e jour, il faut envisager une autre cause (CIVD, hématome, sepsis, rare thrombopénie induite par la quinine).

Hypoglycémie

Elle est rare d'emblée chez l'adulte (sauf chez la femme enceinte), mais fréquente chez l'enfant. Souvent, elle succède à la mise en route du traitement par quinine intraveineuse, en fonction de sa dose mais surtout de sa vitesse de perfusion (ralentir la vitesse de perfusion en cas d'aggravation neurologique brutale). L'hypoglycémie peut se reconnaître par l'aggravation du coma (simulant un échec thérapeutique), par l'apparition de sueurs plus abondantes et de contractures

(trismus, membres), le neuropaludisme étant hypotonique. L'administration de glucose peut se compliquer d'hypoglycémie paradoxale par phénomène de rebond : il convient d'éviter ce cercle vicieux.

En revanche, certaines anomalies amènent des remarques spécifiques. Le degré de parasitémie circulante n'est pas en soi un élément pronostique de valeur. Il faut considérer que, en l'absence de traitement efficace, la parasitémie ne cesserait de s'accroître et entraînerait finalement la mort. Une parasitémie très élevée est donc un témoin de retard thérapeutique, qui implique moins des morts supplémentaires prévisibles que des difficultés plus grandes à bien gérer le traitement pendant les 3 premiers jours. La plupart des décès des malades bien traités n'ont pas de lien avec l'importance de la parasitémie, ni avec son accroissement possible dans les 24 heures après le début du traitement. L'intensité de l'ictère et de la bilirubinémie est avant tout fonction de l'incapacité d'épuration des pigments par le malade, en particulier en cas d'anurie. On les constate bien dans un contexte de gravité indiscutable mais ce ne sont pas des facteurs de gravité par eux-mêmes. Une hémoglobinurie macroscopique est très rare dans l'accès pernicieux, même à parasitémie très élevée. Si le patient habite une région d'endémie, ce symptôme évoque avant tout la fièvre bilieuse hémoglobinurique, et non l'accès palustre. Si c'est un voyageur (adulte non immun), il faut discuter une hémolyse médicamenteuse surajoutée (dans le cadre d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]) avant de retenir un paludisme pernicieux avec hémoglobinurie. Il faut prendre garde de bien distinguer l'hémoglobinurie de l'hématurie ou des urines colorées par les pigments de la cholestase. Le degré de la fièvre n'a pas initialement de signification particulière, l'absence de fièvre pouvant même se voir. En revanche, sa persistance au-delà du 3-4^e jour doit susciter la recherche d'une autre cause : infection associée, complication nosocomiale, intolérance médicamenteuse, infarctus splénique ou cholécystite aiguë. L'échec spécifique n'est à discuter que si la souche peut être de sensibilité diminuée à la quinine (en pratique, patient revenant du Sud-Est asiatique) et si la parasitémie reste non négligeable au-delà du 4^e jour de traitement efficace. La femme enceinte est à risque élevé d'apparition de ces éléments de gravité, notamment l'hypoglycémie, mais aussi d'avortement. En revanche, la quinine n'a pas de risque abortif. L'accès pernicieux du résident (plus de 2 ans en zone d'endémie) ou de l'adulte autochtone est rare. Ces formes ont un pronostic pratiquement toujours favorable. Tous les signes de gravité peuvent se voir, mais sont souvent d'intensité moindre et dissociés. Il est surtout important de distinguer, dans ce contexte, un accès palustre grave d'une fièvre bilieuse où l'anémie est d'emblée très profonde, l'hémoglobinurie franche (urines porto) et le contexte médicamenteux net. En revanche, la positivité (faible) ou la négativité du frottis et l'insuffisance rénale ne sont pas discriminatives. À l'inverse, des parasitémies assez élevées peuvent se voir chez des autochtones de passage à Paris, en l'absence de tout signe clinique de gravité. Dans ce dernier cas, le traitement restera le même.

Traitement

Le traitement du paludisme repose sur une prise en charge globale : confirmation diagnostique et haut degré de suspicion clinique pour demander les examens parasitologiques nécessaires, évaluation de la gravité, orientation optimale, réhydratation prudente et traitement antiparasitaire.

Critères de choix du traitement

Les critères sur lesquels repose le choix du traitement antiparasitaire sont les suivants.

Évaluation de la gravité

La présence de signes de gravité est une indication formelle à un traitement par quinine par voie intraveineuse. La parasitémie élevée, en général supérieure à 2 %, est une indication à

Tableau 4.

Proposition des critères d'hospitalisation des accès palustres simples.

1. Indications absolues

- Accès pernicieux ou tout signe de gravité
- Parasitémie $\geq 2\%$, sauf chez le sujet immun résidant de longue date en zone d'endémie
- Vomissements itératifs (indication à un traitement par voie intraveineuse)

2. Indications à discuter*a. Situation de précarité*

- difficultés pour l'achat ou l'obtention des médicaments
- absence de couverture assurance maladie
- absence de ressources pour avancer le prix des médicaments
- contexte psychosocial défavorable
- patient vivant seul
- risque de mauvaise compliance

b. Pathologies chroniques associées

- cirrhose
- insuffisance hépatique
- insuffisance rénale chronique

c. Terrain particulier

- femme enceinte
- enfant
- sujet âgé
- sujet immunodéprimé : splénectomie, VIH, traitement immunosuppresseur
- sujet non immun : sujet originaire d'une zone d'endémie mais résidant en zone non endémique, sujet originaire de zones non endémiques

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

l'hospitalisation (Tableau 4) mais non à un traitement par voie intraveineuse. En revanche, une parasitémie supérieure à 8-10 % pourrait être retenue, même en absence d'autres signes de gravité, comme une indication à un traitement par quinine par voie intraveineuse, mais cela reste discutable. Ces patients doivent être hospitalisés et surveillés.

Évaluation du risque de résistance aux antipaludéens

De nombreuses souches de *P. falciparum* résistantes à la nivaquine ont été rapportées en Afrique subsaharienne, Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud (forêt amazonienne), tout comme des souches résistantes aux autres antipaludéens dont la méfloquine et l'halofantrine, en général dans les mêmes régions. L'échec d'une prophylaxie par la méfloquine bien conduite est une indication au traitement par quinine.

Notion de terrain

Les traitements antipaludéens sont contre-indiqués ou déconseillés chez la femme enceinte, sauf la quinine et l'association atovaquone-proguanil (Malarone®). Les patients avec des antécédents des troubles du rythme ou des antécédents cardiaques (dont épisodes de perte de connaissance inexplicables) ont une contre-indication formelle à l'halofantrine, mais ils sont à considérer comme nécessitant une surveillance en cas de recours à la quinine ou à la méfloquine également.

Possibilité d'un traitement per os

L'intolérance digestive totale constitue une contre-indication au traitement per os, et est une indication à un traitement par quinine par voie intraveineuse.

Traitements per os**Choix des traitements**

Les médicaments per os pouvant être prescrits dans le traitement d'un accès palustre simple sont la quinine (Quinimax®), la méfloquine (Lariam®), l'association proguanil-

atovaquone (Malarone®), et l'halofantrine (Halfan®). L'association artéméter 20 mg-luméfántrine 120 mg (Riamet®) est disponible en pharmacie hospitalière.

La chloroquine (Nivaquine®) est exceptionnellement prescrite dans le cadre de l'urgence en France, car plus de 80 % des cas de paludisme sont liés à *P. falciparum*, acquis largement en Afrique subsaharienne, et à risque élevé de chloroquinorésistance. Par ailleurs, sur des arguments épidémiologiques de la distribution des souches résistantes, les souches résistantes aux antipaludéens tels que la méfloquine et l'halofantrine ont été rapportées en France chez des patients ayant acquis l'infection en Afrique notamment. La quinine est le seul médicament disponible par voie intraveineuse.

Schémas thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques proposés dans le cas des accès palustres simples sont :

- quinine (Quinimax® comprimé sécable 500 mg) : 25 mg de quinine base/kg/j en trois prises pendant 7 jours. La dose usuelle pour un adulte de poids moyen est de 1 comprimé trois fois par jour. Les symptômes de cinchonisme sont fréquents, bourdonnements des oreilles, hypoacousie et vertiges, mais sans gravité et cédant à l'arrêt du traitement ;
- chloroquine (Nivaquine® comprimé à 300 mg). Le schéma habituel est :
 - premier jour, 2 comprimés à 300 mg en une prise, puis 1 comprimé à 300 mg 6 heures plus tard ;
 - les 2^e et 3^e jours, 1 comprimé à 300 mg à heure fixe, de préférence après le petit déjeuner ou le déjeuner ;
- méfloquine (Lariam® comprimé à 250 mg) : 25 mg/kg sur 24 heures. Le schéma chez des sujets de plus de 60 kg est de donner toutes les 8 heures 2 comprimés – 2 comprimés – 2 comprimés, ou bien 3 comprimés – 2 comprimés – 1 comprimé ; chez les sujets de moins de 60 kg, il est proposé de faire 2 comprimés – 2 comprimés – 1 comprimé ou 3 comprimés – 2 comprimés – 0 comprimé. La fréquence des effets indésirables neuropsychiques limite son emploi ;
- halofantrine (Halfan® comprimé à 250 mg) : 25 mg/kg en trois prises espacées de 6 heures. La posologie usuelle pour un adulte de taille moyenne est de trois doses de 2 comprimés espacées de 6 heures (2 comprimés – 2 comprimés – 2 comprimés). La survenue de troubles du rythme cardiaque impose la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) prétraitement. Compte tenu des recommandations en vigueur, cette molécule devrait être réservée aux contre-indications aux autres traitements antipaludiques ;
- proguanil-atovaquone (Malarone® comprimé) : la dose proposée pour un adulte de taille moyenne est de 4 comprimés en une prise par jour 3 jours consécutifs, avec un repas ou une collation lactée. Des interactions médicamenteuses sont à prendre en compte, l'association au métoclopramide, aux cyclines, à la rifamycine ou à l'indinavir est contre-indiquée.

Traitements intraveineux

Les formes graves de paludisme nécessitent la mise en route d'un traitement par quinine par voie intraveineuse. Le schéma suivant est proposé habituellement : quinine intraveineuse (exprimée en mg de quinine base) :

- dose de charge initiale : 16 mg/kg à la seringue électrique (SE) en 4 heures, puis 4 heures d'interruption. Pas de dose de charge en cas de traitement antérieur par quinine, halofantrine ou méfloquine ;
- dose d'entretien : 8 mg/kg en 8 heures à la SE, à renouveler toutes les 8 heures, soit 24 mg/kg/24 h.

Des contrôles répétés de la glycémie notamment pendant la dose de charge sont indispensables. Il est proposé d'assurer des apports glucidiques journaliers suffisants chez ces patients, par exemple avec une perfusion de base de glucose 10 %.

Les doses de quinine ne sont pas à adapter à la fonction rénale, tout au moins au cours des premières 36-48 heures. Le

contrôle de la quininémie doit être systématique à partir du 2^e jour de traitement. La quininémie efficace est comprise entre 10 et 12 mg/l, à la seule exception des souches de résistance partielle à la quinine décrites dans le Sud-Est asiatique. En fonction de l'évolution clinique, le relais per os de la quinine intraveineuse doit être réalisé à partir de j3 ou j4, la durée totale de traitement étant de 7 jours.

Dans le cas de souches à sensibilité diminuée à la quinine ou multirésistantes (Sud-Est asiatique et Amazonie), il a été proposé d'associer à cette molécule la doxycycline (100 mg × 2/j) ou la clindamycine (10 mg/kg toutes les 8 heures).

Autres traitements

En cas de troubles hémodynamiques, hypotension ou signes périphériques de choc, le remplissage initial doit être prudent sans dépasser 1 000 ml de macromolécules. Si besoin, recourir à la dopamine (5 à 20 µg/kg/min). Dans les états de choc, il est prudent d'associer une antibiothérapie compte tenu de la fréquence des infections bactériennes.

L'anémie est rarement majeure d'emblée et elle se présente ou se majore en cours d'évolution. Le recours aux transfusions sanguines doit rester néanmoins limité aux seuls cas avec une hémoglobine inférieure à 6 g/dl ou avec des signes de mauvaise tolérance à l'ECG.

Les données concernant l'intérêt thérapeutique des corticoïdes, des transfusions plaquettaires (sauf en cas d'hémorragie ou de geste invasif), des héparines ou des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou de l'exsanguinotransfusion sont limitées et ne semblent pas suffisantes pour les proposer en pratique clinique courante.

Conclusion

Le diagnostic de paludisme est une urgence, tout retard thérapeutique pouvant être responsable d'une majoration de la morbimortalité. Les urgentistes doivent être sensibilisés à l'accroissement du nombre de cas de paludisme d'importation observés au cours des dernières années afin d'améliorer les performances diagnostiques et de garantir ainsi une meilleure prise en charge thérapeutique. Le paludisme est, en France, la principale cause de fièvre au retour de zone tropicale et *P. falciparum* l'espèce plasmodiale la plus fréquemment en cause. L'absence de fièvre ne doit pas faire négliger ce diagnostic, et la réalisation d'un examen parasitologique est indispensable dans ce contexte. La présence de fièvre (même avant la consultation), de frissons, d'une thrombopénie et d'une élévation de la bilirubine, chez un patient ayant séjourné en zone endémique, doit faire suspecter le diagnostic de paludisme.

La prise en charge thérapeutique du paludisme nécessite une évaluation précise de la gravité, des pathologies associées, des caractéristiques démographiques et socioculturelles du patient, afin de décider de la meilleure orientation et du schéma thérapeutique le plus adapté.

Chez tous les patients non admis, avec un diagnostic prouvé de paludisme ou non, il est prudent de proposer une consultation dans un service spécialisé afin de surveiller l'évolution clinique et l'efficacité et la tolérance du traitement, et d'insérer le patient dans une filière de soins lui permettant de recevoir les conseils de prévention adaptés lors d'un prochain séjour en zone d'endémie palustre.

La Figure 3 présente un algorithme de prise en charge des patients avec un diagnostic de paludisme à *P. falciparum*.

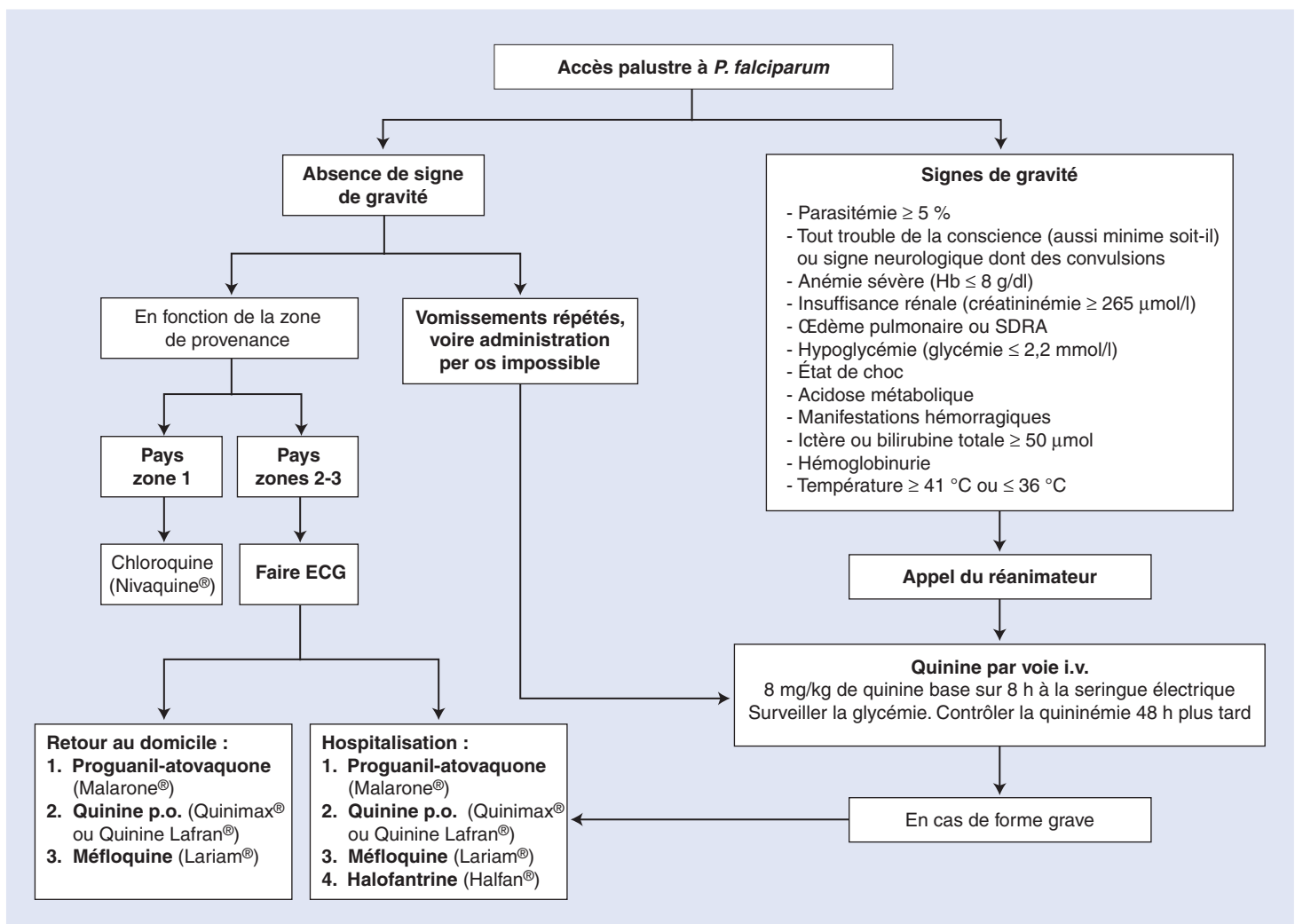


Figure 3. Arbre décisionnel. Prise en charge des accès palustres à *Plasmodium falciparum* aux urgences. p.o. : per os ; Hb : hémoglobine ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; ECG : électrocardiogramme ; RAA : rhumatisme articulaire aigu.



Références

- [1] Snow RW, Marsh K. New insights into the epidemiology of malaria relevant for disease control. *Br Med Bull* 1998;**54**:293-309.
- [2] Goyet F, Legros F, Belkaid M, Wade A, Danis M, Gay F. Note on imported malaria in metropolitan France from 1993 to 1995. *Bull Soc Pathol Exot* 1997;**90**:257-9.
- [3] Legros F, Fromage M, Ancelle T, Burg E, Janot C, Maisonneuve P, et al. Enquête nationale de recensement des cas de paludisme d'importation en France métropolitaine pour l'année 1998. *Bull Épidémiol Hebd* 1999;**11**:41-2.
- [4] Anonymous. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;**72**:285-92.
- [5] Bloland P, Colmenares J, Gartner G, Schwartz IK, Lobel H. Cost and appropriateness of treating Plasmodium falciparum infections in the United States. *J Travel Med* 1995;**2**:16-21.
- [6] McNeeley DF, Chu A, Lowe S, Layton M. Malaria surveillance in New York City: 1991-1996. *Int J Infect Dis* 1998;**2**:132-6.
- [7] Majori G, Sabatinelli G, Casaglia O, Cavallini C, Monzali C. Imported malaria in Italy from 1986 to 1988. *J R Soc Health* 1990;**110**:88-9.
- [8] Petit PL, Van Ginneken JK. Analysis of hospital records in four African countries, 1975-1990, with emphasis on infectious diseases. *J Trop Med Hyg* 1995;**98**:217-27.
- [9] Casalino E, Lebras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1625-30.
- [10] Kyriacou DN, Spira AM, Talan DA, Mabey DC. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported falciparum malaria. *Ann Emerg Med* 1996;**27**:696-9.
- [11] Kortepeter M, Brown J. A review of 79 patients with malaria seen at a military hospital in Hawaii from 1979 to 1995. *Milit Med* 1998;**163**:84-9.
- [12] Cabezos J, Duran E, Trevino B, Bada JL. Malaria imported by immigrants in Catalonia. *Med Clin (Barc)* 1995;**104**:45-8.
- [13] Wetsteyn JC, Kager PA, Van Gool T. The changing pattern of imported malaria in the academic medical centre, Amsterdam. *J Travel Med* 1997;**4**:171-5.
- [14] Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995;**155**:861-8.
- [15] Gomes M, Espino FE, Abaquin J, Realon C, Salazar NP. Symptomatic identification of malaria in the home and in the primary health care clinic. *Bull WHO* 1994;**72**:383-90.
- [16] Genton B, Smith T, Baea K, Narara A, Al-Yaman F, Beck HP, et al. Malaria: how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**:537-41.
- [17] Bassett MT, Taylor P, Bvirakare J, Chiteka F, Govere E. Clinical diagnosis of malaria: can we improve? *J Trop Med Hyg* 1991;**94**:65-9.
- [18] Van der Hoek W, Premasiri DA, Wickremasinghe AR. Clinical diagnosis of uncomplicated malaria in Sri Lanka. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998;**29**:242-5.
- [19] Redd SC, Kazembe PN, Luby SP, Nwyanwu O, Hightower AW, Ziba C, et al. Clinical algorithm for treatment of Plasmodium falciparum malaria in children. *Lancet* 1996;**347**:223-7.
- [20] Luxemburger C, Nosten F, Kyle DE, Kiricharoen L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;**92**:45-9.
- [21] Rooth I, Bjorkman A. Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania: parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;**86**:479-82.
- [22] Gbadegesin RA, Sodeinde O, Adeyemo AA, Ademowo OG. Body temperature is a poor predictor of malaria parasitaemia in children with acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr* 1997;**17**:89-94.
- [23] Smith T, Hurt N, Teuscher T, Tanner M. Is fever a good sign for clinical malaria in surveys of endemic communities? *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:306-10.
- [24] Sodeinde O, Gbadegesin RA, Ademowo OG, Adeyemo AA. Lack of association between falciparum malaria parasitemia and acute diarrhea in Nigerian children. *Am J Trop Med Hyg* 1997;**57**:702-5.
- [25] Redd SC, Bloland PB, Kazembe PN, Patrick E, Tembenu R, Campbell CC. Usefulness of clinical case-definitions in guiding therapy for African children with malaria or pneumonia. *Lancet* 1992;**340**:1140-3.
- [26] O'Dempsey TJ, McArdle TF, Laurence BE, Lamont AC, Todd JE, Greenwood BM. Overlap in the clinical features of pneumonia and malaria in African children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;**87**:662-5.
- [27] Van Den Ende J, Lynen L, Elsen P, Colebunders R, Demey H, Depraetere K, et al. A cluster of airport malaria in Belgium in 1995. *Acta Clin Belg* 1998;**53**:259-63.
- [28] Giacomini T, Axler O, Mouchet J, Lebrin P, Carlouz R, Paugam B, et al. Pitfalls in the diagnosis of airport malaria. Seven cases observed in the Paris area in 1994. *Scand J Infect Dis* 1997;**29**:433-5.
- [29] Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998;**27**:142-9.
- [30] DiMaggio CJ, D'Addesio J. Malaria in an urban emergency department: epidemiology and diagnostic features of 25 cases. *Am J Emerg Med* 1991;**9**:347-9.
- [31] Svenson JE, Gyorkos TW, MacLean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**53**:518-21.
- [32] Jelinek T, Nothdurft HD, Scher T. Malaria in nonimmune travelers: a synopsis of history, symptoms, and treatment in 160 patients. *J Travel Med* 1994;**1**:199-202.
- [33] Raglio A, Parea M, Lorenzi N, Avogadri M, Grigis A, Goglio A. Ten-year experience with imported malaria in Bergamo, Italy. *J Travel Med* 1994;**1**:152-5.
- [34] Jelinek T, Bluml A, Loscher T, Nothdurft HD. Assessing the incidence of infection with Plasmodium falciparum among international travelers. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:35-7.
- [35] Phillips-Howard PA, Radalowicz A, Mitchell J, Bradley DJ. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. *BMJ* 1990;**300**:499-503.
- [36] Pugliese P, Martini-Wehrlen S, Roger PM, Fouche R, Pradier C, Carles M, et al. Malaria attacks after returning from endemic areas. Failure or inadequate chemoprophylaxis? *Presse Med* 1997;**26**:1378-80.
- [37] Wetsteyn JC, De Geus A. Falciparum malaria, imported into The Netherlands, 1979-1988. I. Epidemiological aspects. *Trop Geogr Med* 1995;**47**:53-60.
- [38] Dos SC, Anvar A, Keystone JS, Kain KC. Survey of use of malaria prevention measures by Canadians visiting India. *Can Med Assoc J* 1999;**160**:195-200.
- [39] Soupison T, Piednoel Y, Vallee E, Crespin MF, Harel A, Sicot C. Platelet count in patients with suspected malaria attack. Value in an emergency hospital unit. *Presse Med* 1995;**24**:548 (letter).
- [40] Ambroise-Thomas P, Picot S. Thrombocytopenia and serology for the emergency diagnosis of imported malaria. *Presse Med* 1995;**24**:1404 (letter).
- [41] Richards MW, Behrens RH, Doherty JF. Short report: hematologic changes in acute imported Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:859.
- [42] Camacho LH, Gordeuk VR, Wilairatana P, Pootrakul P, Brittenham GM, Looareesuwan S. The course of anaemia after the treatment of acute falciparum malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;**92**:525-37.
- [43] Doherty JF, Grant AD, Bryceson AD. Fever as the presenting complaint of travellers returning from the tropics. *QJM* 1995;**88**:277-81.
- [44] Zhong KJ, Kain KC. Evaluation of a colorimetric PCR-based assay to diagnose Plasmodium falciparum malaria in travelers. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:339-41.
- [45] Hurt N, Smith T, Tanner M, Mwankusye S, Bordmann G, Weiss NA, et al. Evaluation of C-reactive protein and haptoglobin as malaria episode markers in an area of high transmission in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;**88**:182-6.
- [46] Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, Amradee S, et al. Serum procalcitonin levels in severe Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998;**59**:860-3.
- [47] Benito A, Roche J, Molina R, Amela C, Alvar J. Application and evaluation of QBC malaria diagnosis in a holoendemic area. *Appl Parasitol* 1994;**35**:266-72.
- [48] Bellagra N, Ajana F, Caillaux M. Contribution of ParaSight-F to the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria. *Pathol Biol* 1998;**46**:301-6.

- [49] Cavallo JD, Hernandez E, Gerome P, Plotton N, Debord T, Le Vaguereuse R. Serum HRP-2 antigens and imported Plasmodium falciparum malaria: comparison of ParaSight-F and ICT malaria Plasmodium falciparum. *Med Trop* 1997;**57**:353-6.
- [50] Valecha N, Sharma VP, Devi CU. A rapid immunochromatographic test (ICT) for diagnosis of Plasmodium falciparum. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;**30**:257-60.
- [51] Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, Von Sonnenburg F, Nothdurft HD, et al. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:721-3.

Pour en savoir plus

- Site Internet de l'OMS sur le paludisme « Global Malaria Programme » : <http://www.who.int/malaria/>.
- Rapport de l'OMS sur le paludisme : <http://www.rollbackmalaria.org/wmr2005/>.
- Brochure de l'OMS sur le traitement du paludisme : <http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>.
- Brochure de l'OMS sur le paludisme dans les situations d'urgences complexes : http://www.who.int/malaria/docs/ce_interagencyfhbook.pdf.

E. Casalino (enrique.casalino@bct.ap-hop-paris.fr).

Service d'accueil des urgences, hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le-Kremlin-Bicêtre, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Casalino E. Paludisme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-090-B-20, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations