



## Chapitre 28

# Accès palustres : diagnostic et traitement

G. EGMANN<sup>1</sup>, N. ANDRÉ<sup>2</sup>, P. TATTEVIN<sup>3</sup>

### Points essentiels

- Le paludisme reste la maladie parasitaire la plus meurtrière dans le monde.
- La France métropolitaine est le pays développé le plus touché par le paludisme d'importation.
- Le diagnostic d'accès palustre doit être évoqué dans un contexte de séjour, même ancien, en zone d'endémie.
- Une fièvre peut en cacher une autre.
- Les signes de gravité doivent être recherchés devant tout accès palustre.
- Le diagnostic de référence reste le frottis sanguin – goutte épaisse, même si les tests diagnostics rapides peuvent faire gagner un temps précieux.
- *Plasmodium knowlesi*, une espèce simienne émergente chez l'homme en Asie du Sud-Est, est responsable de cas graves, parfois mortels.
- Le retard à la prise en charge diagnostique et donc thérapeutique est un élément pronostic péjoratif dans les formes graves.
- En cas de signes de gravité, le patient doit bénéficier d'une prise en charge adaptée, en discussion avec le réanimateur.
- L'artésunate i.v., soumis à une pharmacovigilance stricte, a supplanté la quinine i.v. comme traitement de référence du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant.

1. SAMU de Guyane, Centre Hospitalier de Cayenne, BP 6006, 97306 Cayenne cedex.  
Tél. : 05 94 39 52 52). E-mail : egmann973@yahoo.fr

2. Centre Médical des Armées de Marseille - Aubagne.

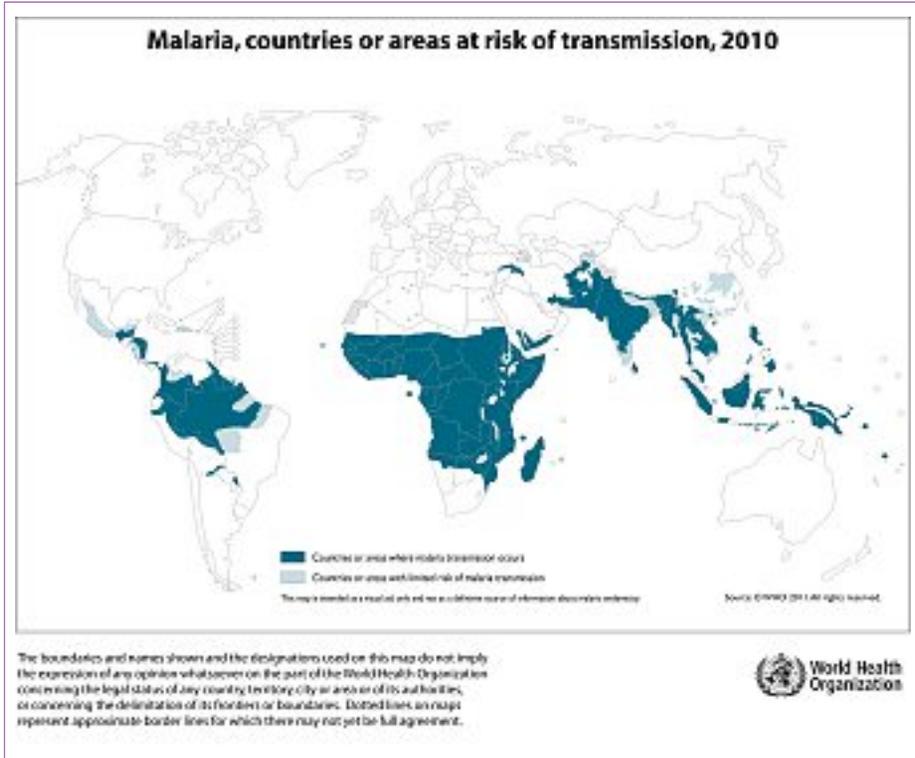
3. Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou, Rennes.

Correspondance :

Le paludisme reste la maladie parasitaire la plus meurtrière au monde. C'est une priorité pour la santé mondiale, sévissant dans 99 pays et menaçant plus de trois milliards de personnes. D'après les rapports de l'OMS de 2012 (1), on compte encore en zone d'endémie plus de 200 millions de cas et 600 000 morts par an.

On estime qu'environ 80 % des cas et 90 % des décès surviennent en Afrique où les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes sont les plus durement touchés.

Figure 1 – Malaria countries or areas at risk of transmission, 2010 WHO



Dans les pays développés, chaque année, entre 100 et 200 voyageurs meurent d'accès palustres, dont une dizaine en France métropolitaine, pays le plus touché, avec environ 4 000 accès palustres annuels (2).

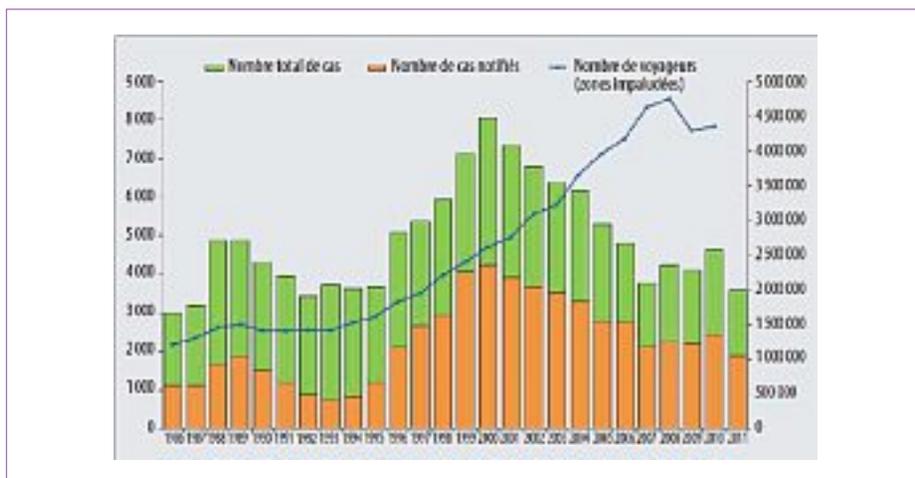
La prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette urgence médicale « exotique » doit être connue de tous les urgentistes exerçant en France.

## 1. Quand y penser ?

Le paludisme est la première maladie à évoquer au retour d'un séjour en zone d'endémie. Une étude française montre que sur 230 patients hospitalisés successivement pour une maladie après un voyage transcontinental (sans même que l'absence de fièvre soit un critère d'exclusion), le paludisme ressort dans 113 cas, soit 49,1 % : *Plasmodium falciparum* (n = 99), autres *Plasmodium* (n = 14) (3).

La France métropolitaine, de par ses liens historiques avec l'Afrique subsaharienne, demeure le pays industrialisé le plus touché par le paludisme d'importation. On dénombre ainsi près de 4 000 cas par an dont 80 % de *P. falciparum* avec 6 à 8 % d'accès graves et environ 20 décès par an. Celui-ci a pourtant diminué entre 2006 et 2011 de presque 30 %, alors que le nombre de voyageurs se rendant en zones d'endémies a augmenté (2). Treize cas de paludisme acquis en France métropolitaine ont été recensés en 3 ans.

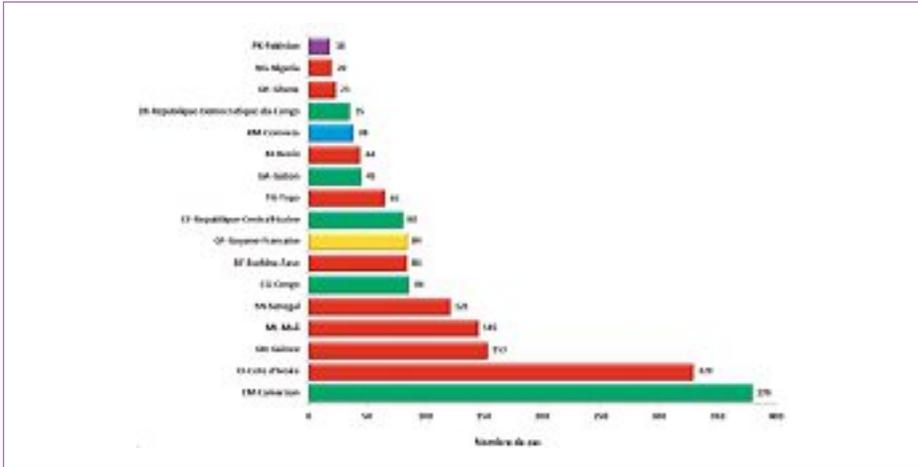
**Figure 2** – Évolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés, et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2011



On décrit trois populations de patients : les voyageurs civils (80 %), les civils résidant en zone d'endémie (12 %) et les militaires (8 %). Les sujets d'origine africaine représentent maintenant plus de 70 % des cas, notamment les migrants en Ile-de-France retrouvant leur famille d'origine pendant les vacances. Près des deux tiers ne suivaient aucune mesure de protection vectorielle, moins de 30 % prenaient une chimioprophylaxie parmi lesquels seulement 10 % l'avaient suivie correctement.

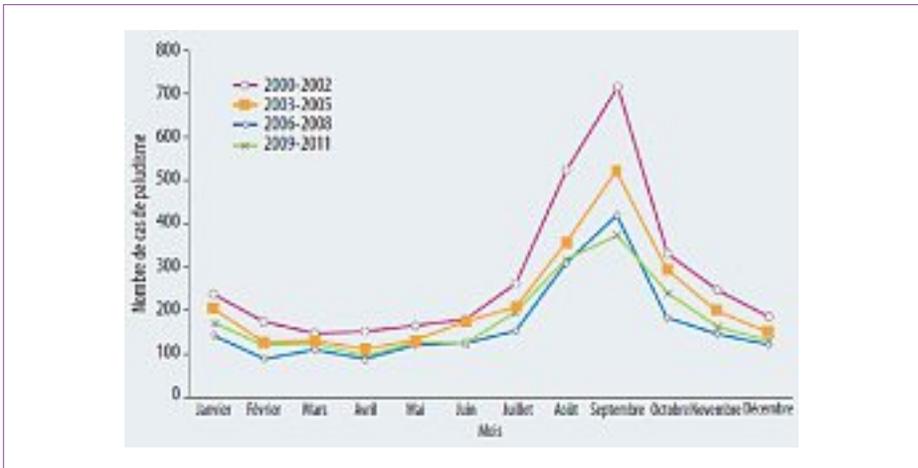
Entre 2006 et 2011, 93,7 % des accès palustres diagnostiqués en France métropolitaine provenaient de 16 pays de la zone Afrique-îles de l'océan Indien et d'un département français d'Amérique, la Guyane française.

Figure 3 – Nombre de cas de paludisme importé par pays



On observe, dans l'étude, deux pics de fréquence des cas de paludisme dus à l'espèce *P. falciparum* : un premier de faible ampleur en janvier après les fêtes de fin d'année et un second, beaucoup plus marqué, entre août et octobre.

Figure 4 – Distribution mensuelle des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNRPalu, par périodes de 3 ans (moyenne mensuelle des cas) entre 2000 et 2011, en France métropolitaine



Le délai d'apparition des symptômes – temps écoulé entre la date de retour de zone d'endémie et la date d'apparition des premiers symptômes de la maladie – varie avec l'espèce plasmodiale en cause (valeur médiane) :

- *P. falciparum* 5 jours (IQ25-75 : 0-10) ;
- *P. malariae* 25 jours (IQ25-75 : 7-53) ;

- *P. vivax* 40 jours (IQ25-75 : 9-108) ;
- *P. ovale* 69 jours (IQ25-75 : 14-153).

Le délai diagnostique – temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic – est de 3 jours en médiane (IQ25-75 : 2-6).

Le diagnostic de paludisme doit donc être évoqué par le médecin à la régulation du SAMU et aux urgences devant l'anamnèse. Quelques précisions sont utiles pour lutter contre les idées fausses :

- Les zones d'endémie sont parfois en décalage selon les sources d'information. Par exemple, les recommandations du Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH 2013) concernant la Guyane française limitent le risque aux frontières avec le Brésil et le Surinam, alors que la présence de campements d'orpailleurs clandestins à proximité de bassins de vie est à l'origine de foyers de paludisme sur une grande partie de ce vaste territoire, recensés par la Cellule Interrégionale d'Épidémiologie de Guyane (CIRE) qui publie mensuellement une carte des risques au vue des cas déclarés (4).
- La chimioprophylaxie ne garantit pas une efficacité totale. Elle n'est pas toujours adaptée aux pays pour lesquels la situation est complexe selon les régions (5) et parfois mal suivie ou contrariée par des troubles digestifs.
- L'incubation moyenne du paludisme est de 2 semaines (IC 95 % (5-60 jours), le délai d'incubation minimum connu est de 7 jours, mais il ne faut pas écarter une possible exposition antérieure ou une reviviscence (des émergences sont possibles plus tardivement, voire plusieurs années après, pour les espèces autres que *Plasmodium falciparum*).
- L'évolution du mode de vie de certains vecteurs, tel *Anopheles gambiae* qui s'adaptent progressivement au milieu urbain pollué, et tend à augmenter la prévalence, classiquement faible, du paludisme dans les grandes villes d'Afrique (6).
- La découverte récente de *Plasmodium knowlesi*, à l'origine de formes parfois graves chez des voyageurs après un séjour en forêt en Asie, diagnostiqués à leur retour en Europe, aux États-Unis et en Australie, appelle à la vigilance (7).

Ainsi, quand le risque existe, il faut évoquer le diagnostic de paludisme systématiquement.

## 2. Une présentation clinique peu spécifique

Le début est brutal avec des céphalées, une sensation de malaise général et des troubles digestifs. Dans la séquence habituelle, le stade de frissons avec ascension thermique durant 1 h est suivi d'une fièvre à plus de 40 °C pendant 3 heures, puis d'une sudation profuse. Classiquement, les accès se répètent tous les quatre jours (fièvre quarte *P. malariae*) ou tous les trois jours (fièvre tierce, les autres espèces plasmodiales). Les accès paroxystiques sont entrecoupés de rémissions.

La fièvre peut être absente lors de l'examen parce qu'elle évolue selon l'éclatement des schizontes dans le cycle érythrocytaire, donc par pics. Celle-ci peut aussi être masquée par des antipyrétiques. Enfin, plus rarement, chez des migrants encore immunisés, l'absence totale de fièvre est possible.

Le tableau clinique est un syndrome pseudo-grippal et les autres signes cardinaux sont les céphalées, frissons et signes digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, etc.). Chez l'enfant, le tableau peut évoquer une rhinopharyngite ou une gastro-entérite fébrile, les signes digestifs étant souvent au premier plan (8). Le risque de passer 'à côté' du diagnostic de paludisme est majoré dans un contexte de virose saisonnière (saison grippale notamment) (9). Des formes atypiques doivent aussi attirer l'attention comme les présentations respiratoires et psychiatriques (10).

L'examen clinique est en règle générale peu contributif. La splénomégalie, classique, est en fait peu fréquente dans les primo-invasions de l'adulte et de l'enfant (11). Le praticien cherchera plutôt les signes d'alerte précurseurs des signes de gravité (subictère, coloration foncée des urines, tendance à la somnolence, etc.) et une pathologie associée. En effet, une fièvre peut en cacher une autre. Le patient a peut-être aussi contracté une autre infection exotique à éliminer en second lieu ou une pathologie plus banale, parfois à l'origine d'une baisse d'immunité propice à la réémergence d'une forme quiescente de paludisme (reviviscence) au même titre que d'autres stress (dette de sommeil, annonce de deuil, ...) (12).

Comme pour toute fièvre aiguë, on recherchera un foyer infectieux qui serait étayé par l'examen clinique : examen cardio-pulmonaire à la recherche d'un souffle cardiaque, d'un foyer pulmonaire, examen ORL (angine, sinusite), examen uro-génital (fosses lombaires, bandelette urinaire pour une pyélonéphrite).

Enfin, les causes non infectieuses de fièvre ne doivent pas être négligées (thrombo-emboliques notamment après un voyage en avion).

### 3. Un diagnostic parasitologique

Quoiqu'il en soit, l'urgentiste doit, dès qu'il évoque le paludisme, avoir le réflexe de demander systématiquement dans son bilan biologique un frottis sanguin-goutte épaisse à la recherche d'hématozoaires.

Le bilan biologique standard permet d'identifier des éléments diagnostiques présomptifs. Il doit comprendre au minimum : NFS + Plaquettes, **Frottis sanguin + Goutte épaisse (recherche d'hématozoaires)**, Transaminases, Bilirubine, Urée, Créatinine, CRP, Hémocultures.

Une thrombopénie très fréquente chez l'adulte (signe d'alerte si elle est très marquée), une hémoglobine déjà un peu abaissée et l'absence d'hyperleucocytose sont très évocatrices. Une cytolysé hépatique minime est possible.

La confirmation biologique sera apportée par le classique frottis sanguin-goutte épaisse, qui reste la méthode de référence (13). Le frottis permet d'évaluer la

parasitémie. Il peut être mis en défaut (faux négatif) lorsque la parasitémie est faible (parfois suite à la prise d'antipaludéens), ce qui justifie la goutte épaisse, dont la sensibilité est meilleure (mais l'identification de l'espèce est plus difficile). Des formes mixtes peuvent exister avec *P. vivax* et *P. falciparum*. Le danger est de ne pas identifier *P. falciparum* dans un cas de coinfection par *P. vivax*, l'infection par cette deuxième espèce étant plus évidente. Méconnaître un paludisme grave à *P. knowlesi* est un risque pour le biologiste. Les stades matures de *P. knowlesi* sont impossibles à distinguer de ceux de *P. malariae* et les formes annulaires peuvent ressembler à *P. falciparum*. En cas de négativité, le test doit être répété deux fois avant d'écarter le diagnostic.

Les tests diagnostics rapides (TDR) qui ont révolutionné le diagnostic en zone d'endémie restent une technique d'appoint en France et ne doivent pas se substituer au diagnostic de référence, le frottis sanguin – goutte épaisse, réalisé en parallèle de tout TDR. Ils mettent en évidence dans le sang des protéines spécifiques de *Plasmodium* sp. permettant de différencier *P. falciparum* des autres espèces : antigène HRP-2 (*Histidine Rich Protein-2*), spécifique de *P. falciparum*, pLDH (lactico-déshydrogénase pan-malarique) et aldolase.

Leur sensibilité est supérieure à 95 % en ce qui concerne *P. falciparum*, mais elle est moins bonne pour les autres espèces. Ils peuvent se révéler faussement négatifs en cas de parasitémie faible ou élevée (phénomène de prozone) et lors d'accès à *P. ovale* ou *P. knowlesi*. Des faux positifs (interaction avec le facteur rhumatoïde) et des faux négatifs (moins de 100 parasites par microlitre de sang, mutation/délétion du gène codant pour l'antigène HRP-2) ont été rapportés (14, 15). Par ailleurs, l'antigène HRP-2 peut rester positif chez un patient correctement traité plus de 30 jours après la guérison d'où le risque de retraiter un paludisme guéri si réapparition d'une fièvre due à une autre cause (16). Enfin, les TDR ne permettent pas de quantifier la parasitémie, paramètre important pour orienter la prise en charge.

Néanmoins, dans le cadre du SMUR, ce test permet un diagnostic en préhospitalier et l'instauration du traitement sans délai lorsque le patient présente des signes de gravité et que l'hôpital de destination est éloigné.

Enfin, pour mémoire, la sérologie « paludisme » n'a aucun intérêt dans le diagnostic d'un paludisme aigu et ne doit pas être utilisée dans ce cadre.

#### 4. Paludisme grave d'importation

Le paludisme grave d'importation est une infection potentiellement mortelle, en France principalement due à *P. falciparum* (97 % sur 775 formes graves colligées dans la base du CNR Paludisme de 2007 à 2011).

Néanmoins, la littérature récente souligne des cas graves à *P. vivax*, surtout en Asie, caractérisés par une anémie profonde chez l'enfant et par la survenue de décès chez l'adulte, le plus souvent en rapport avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une rupture splénique, une défaillance neurologique, une thrombocytopénie profonde, un ictère ou une insuffisance rénale aiguë (17).

*P. knowlesi*, récemment décrit, est responsable d'accès simples dans la majorité des cas, mais a été responsable de 4 décès sur 307 patients hospitalisés en Malaisie en 2008 (18).

Bouchaud, à partir des données du centre national de référence (1993-2003), recense 107 décès sur 21 888 cas de paludisme importé, soit une létalité de 5 %. Les facteurs de risques de décès sont l'âge (létalité 26,4 % si > 60 ans), le type de voyageurs (expatriés : 10,1 %, voyageurs : 3,6 %, migrants : 1,1 %), le lieu de première consultation (libéral 6,5 % / hôpital : 3,4 %), le délai de consultation (< 3 jours : 3,2 %, 3-4 jours : 5,1 %, 4 jours : 6,9 %) et le mois de diagnostic (saison des épidémies virales : novembre 15 %, décembre 18,5 %, janvier 19,6 %) (19).

Les critères de gravité du paludisme, définis en 1990 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et concernant essentiellement le paludisme en zone tropicale, ont été révisés en 2000 (20), puis en 2010 (21). Ils sont à rechercher impérativement. Le paludisme grave est ainsi défini par une parasitémie positive (formes asexuées) à *P. falciparum* associée à au moins 1 critère clinique ou biologique de gravité. Cette définition a été actualisée et adaptée au contexte européen en 2007, puis publiée en 2008 dans le cadre des recommandations françaises pour la prise en charge du paludisme d'importation (13).

**Tableau 1 – Paludisme grave d'importation de l'adulte : définition en France métropolitaine (13)**

Prognostic	Critères de gravité	Fréquence
+++*	Toute défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire induisant : si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300 mmHg Si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/min Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire Patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	+
++	Hémorragie : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Toute hyperlactatémie : dès que la limite supérieure de la normale est dépassée, A fortiori si lactate plasmatique > 5 mmol/l	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non-immun (selon les contextes, les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l, et durée < 400 ml/24 h malgré la réhydratation	+++

**Tableau 2** – Critères de gravité du paludisme chez l’enfant, adaptés d’après les critères de définition de l’Organisation Mondiale de la Santé

Critères	Fréquence	Valeur pronostique
<b>Cliniques</b>		
- Coma (score de Glasgow $\leq$ 10)	+++	+++
- Troubles de conscience (score de Glasgow $\leq$ 14 et $>$ 10)	+++	+++
- Convulsions répétées ( $>$ 1/24 heures)	+++	+
- Prostration	+++	+
- Syndrome de détresse respiratoire (battement continu des ailes du nez, dépression inspiratoire franche de la base du thorax, dyspnée d’acidose de Küssmaul)	+++	+++
- Acirose	+	++
- Défaillance cardio-circulatoire (PAS $<$ 60 mm Hg avant 5 ans, PAS $<$ 80 mm Hg après 5 ans, signes d’insuffisance circulatoire périphérique)	+	+++
- Saignement anormal		
- Œdème pulmonaire (radiologique)	+/-	+++
- Hémoglobinurie macroscopique	+/-	+++
	+/-	+
<b>Biologiques</b>		
- Hypoglycémie ( $<$ 2,2 mmol/l)	+++	+++
- Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques $<$ 15 mmol/l ou excès de base $>$ 10), acidémie : pH $<$ 7,35)	+++	+++
- Anémie grave (Hb $<$ 50 g/l ou Ht $<$ 15 %)	+++	+
- Hyperlactémie ( $>$ 5 mmol/l)	++	+++
- Hyperparasitémie ( $\geq$ 4 % chez le sujet non immun, ou $\geq$ 20 % chez le sujet semi-immun)	+	+/-
- Insuffisance rénale (durée $<$ 12 ml/kg/24 h ou créatinémie élevée pour l’âge)	+	++
PAS : Pression artérielle systolique Hb : hémoglobine Ht : hématoците		

Une analyse bibliographique concernant le paludisme grave d’importation fait ressortir l’atteinte neurologique, l’état de choc, la détresse respiratoire et l’acidose métabolique comme les critères OMS les plus pertinents (22). Une étude récente qui s’avère être à ce jour la plus importante série de paludisme grave d’importation de l’adulte (400 cas de paludisme grave de l’adulte pris en charge en France dans 45 centres de réanimation) a renforcé les critères sus-cités. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de la mortalité à l’admission en réanimation (mortalité 10,5 % (N = 42)) étaient : l’âge, la profondeur de l’atteinte neurologique et la parasitémie (23).

La valeur-seuil de la parasitémie pour définir la gravité fait l’objet d’un débat. En effet, les dernières recommandations de l’OMS recommandent le seuil de 2 % chez le sujet non immun (contre 4 % dans la définition française) et celui de 5 % chez le semi-immun, or certains cas d’évolution fatale ont pu être décrits avec des parasitémies faibles à l’admission.

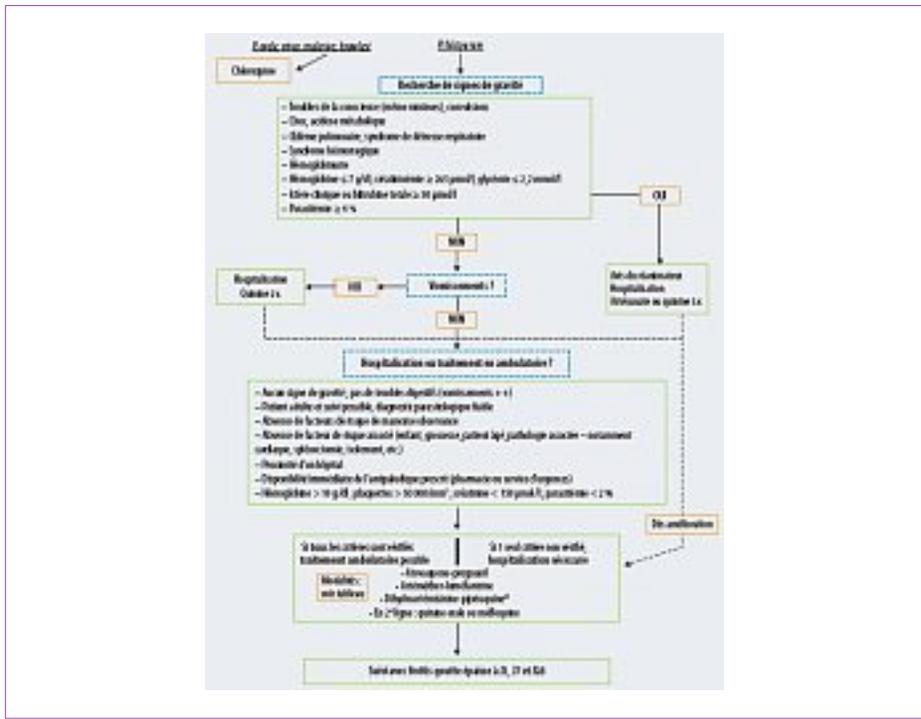
En France, 15,3 % des 832 paludismes graves à *P. falciparum* rapportés au CNR de 1996 à 2003 concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans (24). Chez

l'enfant voyageur, la mortalité est inférieure à 0,4 % (25), soit moins d'un décès par an en France. Dans une série française rétrospective de petite taille (123 cas de paludisme, 23 formes graves) (26), le seul facteur significativement associé à une forme grave de l'enfant était un retard au diagnostic (délai entre le premier contact médical et le diagnostic > 1 jour). Une autre série plus importante mais rétrospective (27) incluant 4 150 enfants hospitalisés en Ile-de-France et à Marseille sur 10 ans (421 formes graves étudiées), retrouvait comme facteurs indépendamment associés à la gravité, un âge inférieur à 2 ans. Dans cette étude, un jeune âge, un voyage au Sahel, une thrombopénie < 100 G/l et l'absence de chimioprophylaxie durant le séjour étaient également associés à un recours à au moins un acte thérapeutique majeur. Aucun décès n'était rapporté.

### 5. Prise en charge thérapeutique

Les recommandations françaises récentes ont le grand mérite d'avoir facilité le travail des urgentistes en exigeant de fait l'avis du réanimateur dans l'orientation des patients suspects de paludisme grave (c'est-à-dire tout paludisme à *P. falciparum* de l'adulte qui présente au moins 1 des critères du tableau), afin d'éviter de perdre un temps précieux (13).

Figure 5 – Conduite thérapeutique à tenir devant un accès palustre d'importation (28)



Le traitement des formes simples suit les critères de choix du tableau ci-dessous.

**Figure 6** – Critères de choix et principales modalités d'utilisation des antipaludiques dans le traitement curatif du paludisme simple d'importation à *P. falciparum* de l'adulte

	Pour	Contre	Toxicologie	
1 <sup>re</sup> ligne (concomitant paludisme 2017)	Ataravosone + proguanil (Malarone®)	- Traitement court - Pharmacologie simple - Bonne tolérance générale	- Vomissements - Bénéfique - Latence d'action - Nécessité de prise avec des aliments - - Absorption faible si prise en dehors d'un repas	- 4 comprimés en 1 prise à intervalle de 24 h à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 comprimés au total sur 48 h)
	Artémésine-luméfantine (Olaner®)	- Rapidité d'efficacité - Bonne tolérance	- Pharmacologie un peu complexe - Nécessité de prise avec des aliments	- 4 comprimés en 1 prise à H0, H6, H24, H36, H48 et H60, avec prise alimentaire ou boisson avec temps gras
	Dihydroartémésine-piperaquine** (Suramone®)	- Rapidité d'efficacité - Bonne tolérance - Traitement court - Pharmacologie simple	- Allongement de QTc - Contre-indication si situation à risque d'allongement de QTc	- 3 comprimés en 1 prise, 6 jours, pendant 3 jours consécutifs à 24 h d'intervalle
2 <sup>e</sup> ligne	Quinine - Quinine® comprimés à 500 et 125 mg - Quinine labas® comprimés à 500 et 250 mg	- Possible si grossesse	- Tolérance*** - Traitement long	- 8 mg/kg x 3j pour 7 jours sans dépasser 2 g/j (= 1 comprimé à 500 mg x 3j) - chez l'adulte de poids moyen ; - Ev. si vomissements (selon pharmacologie)
	Méfloquine (Lariam®) comprimés à 250 mg	- Traitement court	- Tolérance****	25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 h. En pratique, chez l'adulte: 3 comprimés, puis 2 comprimés (soit 1 comprimé si > 60 kg)

\* L'atavosone est encore disponible mais, en raison d'une toxicité cardiaque rare mais potentiellement grave, elle n'a que très peu d'indications et ne peut être utilisée qu'en milieu hospitalier.

\*\* La dihydroartémésine-piperaquine est disponible en France depuis juin 2017. Elle n'a donc pas été prise en compte lors de l'élaboration de conférence de consensus de 2007. Ce n'est tenu de la proximité avec l'artémésine-luméfantine, il est légitime de la positionner au même niveau que les 2 antipaludiques recommandés en 1<sup>re</sup> ligne.

\*\*\* En contre-indication: troubles digestifs, céphalées, acouphènes ↔ (rare JJ); ce n'est pas un signe de surdosage mais un signe "d'intégration" par quinine; elle ne faut pas arrêter une infection de parasitologie; troubles du rythme (surdosage).

\*\*\*\* Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquent); troubles neuro-psychiques (ident. convulsions); rare, mais potentiellement graves (contre-indication en cas d'antécédents neuro-psychiques, épilepsie, épilepsie).

Le paludisme d'importation grave est une urgence médicale. Le traitement du paludisme ne supporte pas de retard dans la mise en route. C'est l'erreur la plus grave car un retard dans le démarrage du traitement peut être fatal. Au moindre doute d'accès palustre grave, la situation doit être évaluée avec un réanimateur pour décider des modalités de la prise en charge, le plus souvent en réanimation. La prise en charge thérapeutique se fait dans le cadre d'une hospitalisation dans deux tiers des cas. Les sujets de moins de 15 ans sont hospitalisés plus fréquemment (82 %) que les sujets plus âgés (65 %) (29, 30).

## 6. Unité de réanimation

- coma (score de Glasgow < 11) ;
- convulsions répétées ;
- défaillance respiratoire ;
- défaillance cardio-circulatoire ;
- acidose métabolique et/ou hyperlactatémie ;

- hémorragie grave requérant la transfusion sanguine ;
- insuffisance rénale imposant l'hémodialyse ;
- hyperparasitémie isolée > 15 %.

## 7. Unité de surveillance continue de réanimation

- simple confusion/obnubilation ;
- convulsion isolée ;
- hémorragie mineure (épistaxis non compliqué) ;
- ictère franc isolé ;
- hyperparasitémie isolée 10 à 15 % ;
- insuffisance rénale isolée ;
- anémie isolée bien tolérée ;
- les patients sans signe de gravité *stricto sensu* mais fragiles : patients âgés, avec comorbidités, présentant une infection bactérienne associée, voire patients nécessitant un traitement par quinine i.v., notamment les femmes enceintes.

En France, jusqu'en 2011, la quinine i.v. était le traitement de référence du paludisme grave. Le schéma thérapeutique par quinine chlorhydrate i.v. comprend une dose de charge initiale de 16 mg/kg en 4 heures, suivie d'une interruption de 4 heures, puis le relais est pris en i.v. en continu à la dose de 24 mg/kg/j. Le passage à la voie orale est recommandé dès que possible. La durée du traitement est de 7 jours chez le sujet non immun. La prescription ainsi que la voie d'administration doivent être écrites en toutes lettres pour éviter les erreurs potentiellement tragiques notamment en pédiatrie.

Depuis 2011, l'artésunate i.v. (AS) est le traitement de première intention des accès graves à *Plasmodium falciparum* de l'adulte et de l'enfant dans le monde entier (31-35).

En comparaison à la quinine i.v., l'AS réduit significativement la mortalité chez les patients présentant un accès palustre grave (réduction relative de 20 à 50 %), présente une meilleure tolérance et une plus grande facilité d'utilisation. L'artésunate inhibe le développement des formes parasitaires dès les premières heures de leur développement dans le globule rouge, et prévient ainsi l'obstruction microvasculaire menant aux formes graves. L'AS induit une clairance parasitaire rapide par un processus original de pitting ou « épépinage » qui épargne le globule rouge hôte et limite ainsi l'anémie aiguë.

En France, l'artésunate i.v. est disponible sous la forme de flacons de 60 mg. Cette prescription ne concerne que le paludisme grave de l'adulte et de l'enfant (selon la définition française), et est encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT), disponible sur les sites de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [<http://ansm>].

sante.fr/]ou du Centre national de référence du paludisme (CNR paludisme) [www.cnrpalu-france.org].

Le schéma thérapeutique est de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24, H48 et H72. Si l'artésunate n'est pas disponible immédiatement, il faut instaurer le traitement classique par la quinine et discuter d'un relais par l'artésunate i.v. au cas par cas, mais surtout dans les 24 à 48 premières heures. La surveillance de ce traitement en ATU est primordiale : suivi neurologique, numération formule sanguine hebdomadaire durant le premier mois (risques d'épisodes d'anémie hémolytique différée), frottis-goutte épaisse (J3 ; J7 ; J28) (36).

La prise en charge symptomatique est primordiale, notamment au cours des formes les plus sévères, même si la littérature n'est pas abondante sur le sujet.

Sur le plan neurologique, le coma est fréquent et grave. Devant un coma brutal sous quinine, il faut éliminer en premier une hypoglycémie. La glycémie sera à contrôler tout au long du traitement. Il faut intuber précocement les patients ayant des troubles de la conscience. Toutes les mesures de neuroprotection utilisées en routine pour la gestion des traumatismes crâniens ou des accidents vasculaires cérébraux graves devraient être appliquées. Il s'agit d'un coma calme, hypotonique, émaillé plus d'une fois sur deux de convulsions, voire d'un état de mal convulsif. Un traitement anticonvulsivant systématique n'est pas recommandé. L'examen du fond d'œil montre dans 15 à 25 % des cas une « rétinopathie palustre ». L'imagerie cérébrale par TDM ou IRM est assez souvent anormale (infarctus, œdème, hémorragies) et devrait être systématiquement proposée en cas de neuropaludisme avec coma (13, 20, 37).

Sur le plan cardiocirculatoire, l'hypovolémie est fréquente à l'admission et requiert une réhydratation adéquate par sérum physiologique, avec un remplissage vasculaire contrôlé devant un état de choc afin d'éviter une surcharge pulmonaire notamment chez l'enfant. Le recours aux vasopresseurs sous surveillance monitorée s'imposera alors du fait du profil hémodynamique plutôt septique du choc (13, 20, 38). En cas d'état de choc et/ou d'acidose métabolique marquée, une infection bactérienne associée devra être traitée empiriquement par une antibiothérapie i.v. comprenant une  $\beta$ -lactamine de spectre large. Les coinfections bactériennes sont fréquentes, puisqu'elles compliquent environ un quart des formes graves. Pour mémoire, les patients pris en charge initialement en zone d'endémie et rapatriés secondairement en France ont un risque élevé de colonisation à bactéries multirésistantes.

Au cours du paludisme grave, le poumon est particulièrement fragile et sa surveillance doit être attentive (risque d'œdème lésionnel, chez l'enfant notamment). Un SDRA est présent dans près de 10 % des cas. Sa prise en charge n'est pas spécifique et repose sur les recommandations récentes, ventilation protectrice en prenant garde aux apports hydrosodés et en éliminant une coinfection (bactéries, champignons, virus) (13, 20, 39).

Sur le plan métabolique, il faut avoir l'épuration extra-rénale facile pour éviter la rétention hydrosodée, contrôler l'urémie, la natrémie. La prudence s'impose

quand aux posologies des médicaments dans un contexte d'insuffisance rénale et d'anomalies hépatiques.

La stratégie transfusionnelle ne présente pas de spécificité dans le paludisme grave. L'exanguino-transfusion est probablement délétère.

L'indication des antibiotiques (doxycycline 100 mg × 2/j pendant 7 jours ou clindamycine 10 mg/kg × 3/j pendant 3 à 7 jours) en association avec l'artésunate ou la quinine i.v. fait débat, et les pratiques sont très différentes selon les différents pays européens. En effet, ces antibiotiques ont une action lente, et ne sont que « parasitostatiques ». Néanmoins, ils suscitent un regain d'intérêt en association avec l'artésunate i.v. afin de diminuer le risque d'émergence de résistance.

Aucun autre traitement adjuvant n'a prouvé son efficacité. Une nouvelle classe thérapeutique, les spiroindolones, semble très efficace dans un modèle murin de paludisme (40).

## 8. Conclusion

En France, de par sa fréquence et sa gravité, le paludisme d'importation doit être reconnu et pris en charge correctement par l'urgentiste de métropole. Pour diminuer la mortalité dans notre contexte, les axes prioritaires sont l'amélioration de la prévention, la précocité de la prise en charge du paludisme simple, l'utilisation de l'artésunate i.v. au cours du paludisme grave et l'optimisation de la prise en charge en réanimation des cas les plus sévères.

## Références

1. World Malaria Report 2011. WHO Global Malaria Programme. World Health Organization 2011. [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/index.html). 13/12/2011.
2. Thellier M., Kendjo E., Houzé S., *et al.* Épidémiologie du paludisme dans le monde : un véritable espoir de contrôle de la maladie, mais de nouvelles inquiétudes. *La Lettre de l'Infectiologie* 2012 ; XXVII(6) : 216-21.
3. Leroy H., Arvieux C., Biziragusenyuka J., Chaplain J., Guiguen C., Michelet C., Tattevin P.A. Retrospective study of 230 consecutive patients hospitalized after trans-continental travel for presumed travel-related illness (2000-2006) P1511 Travel medicine 17<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2007.
4. Ardillon V., Eltges F., Chocho A., *et al.* Évolution de la situation épidémiologique du paludisme en Guyane de 2005 à 2011. *Bulletin de veille sanitaire, Cire Antilles Guyane* 2012 ; 1-2 : 5-11.
5. Organisation Mondiale de la Santé « OMS, Voyages internationaux et santé. Édition 2012 » : <http://www.who.int/ith/chapters/ithcountrylistFR.pdf>

6. Riehle M.M., Guelbeogo W.M., Gneme A., *et al.* A cryptic subgroup of *Anopheles gambiae* is highly susceptible to human malaria parasites. *Science* 2011 ; 331 : 596-8.
7. Berry A., Iriart X., Wilhelm N., *et al.* Imported *Plasmodium knowlesi* malaria in a French tourist returning from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2011 ; 84 : 535-8.
8. Ladhani S., Aibara R.J., Riordan F.A.I., Shingadia D. (2007). Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infect Dis* 7 : 349-57.
9. Sandhu G., Ranade A., Ramsinghani P., Noel C. Influenza-like illness as an atypical presentation of *falciparum* malaria in a traveler from Africa. *J Emerg Med* 2011 ; 41(1) : 35-8.
10. Sokrab T., *et al.* 1,459 Cerebral Malaria in adult patients: clinical presentation and outcome *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 238, Supplement 1, 2005, Page S470.
11. Eric J., Nilles M., Paul M., Arguin M.D. Imported malaria: an update. *American Journal of Emergency Medicine* 2012 ; 30 : 972-80.
12. Janneck L., Koyfman A., Takayesu K. Évaluation clinique du paludisme pour les médecins urgentistes. *African Journal of Emergency Medicine* 2011 ; 1 : 126-30.
13. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société de réanimation de langue française. Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria. (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). *Med Mal Infect* 2008 ; 38 : 39-117.
14. House S. *et al.* Performance of Rapid Diagnostic Tests for Imported Malaria in Clinical Practice: Results of a National Multicenter Study. *PLoS One*. 2013, Sep 30 ; 8 (9).
15. Abba K., Deeks J.J., Olliaro P., *et al.* Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated *P. falciparum* malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (7) : CD008122.
16. Houzé S., Boly M.D., Le Bras J., Deloron P., Faucher J.F. PfHRP2 and PfLDH antigen detection for monitoring the efficacy of artemisinin-based combination therapy (ACT) in the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. *Malar J* 2009 ; 8 : 211.
17. Barcus M.J., Basri H., Picarima H., *et al.* Demographic risk factors for severe and fatal *vivax* and *falciparum* malaria among hospital admissions in northeastern Indonesian Papua. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 984-91.
18. Cox-Singh J., Davis T.M., Lee K.S., *et al.* *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 165-71.
19. Bouchaud O., Legros F., Le Bras J., Danis M., Durand R. Décès par paludisme d'importation en France : analyse de 107 cas entre 1996 et 2003. *Med. et mal. Inf.* 35 (2005) S141-S193.
20. World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 (Suppl. 1) : 1-90.
21. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria (second edition). Geneva: WHO, 2010  
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html>
22. Seringe E., Thellier M., Fontanet A., *et al.* Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17 : 807-13.
23. Bruneel F., Tubach F., Corne P., *et al.* Severe imported *falciparum* malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010 ; 5(10) : e13236.
24. Dubos F., Dauriac A., El Mansouf L., *et al.* Imported malaria in children: incidence and risk factors for severity. *Diag Microbiol Infect Dis* 2010 ; 66 : 169-74.

25. Seringe E., Thellier M., Fontanet A., *et al.* Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17 : 807-13.
26. Stager K., Legros F., Krause G., *et al.* Imported malaria in children in industrialized countries, 1992-2002. *Emerg Infect Dis* 2009 ; 15 : 185-91.
27. Mornand P. Paludisme grave d'importation chez l'enfant en France. Étude nationale rétrospective de 1996 à 2005. Thèse Médecine, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), 2008.
28. Bouchaud O., Pull L., Siriez J.Y. Le paludisme simple en 2012 : grands classiques et nouveautés. *La Lettre de l'Infectiologue*. Tome XXVII n° 6 – nov.-déc. 2012.
29. Pillot Debelleix M., Receveur M.-C., Pistone T., Lesaine É., Faure I., Gabinski C., Malvy D. Cent quinze cas de paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* admis en service d'urgence au CHU de Bordeaux Médecine et maladies infectieuses 2010 ; 40 : 88-93.
30. Briand V., Bouchaud O., Tourret J., Behr C., Abgrall S., Ralaimazava P., *et al.* Hospitalisation criteria in imported *falciparum* malaria. *J Trav Med* 2007 ; 14 : 306-11.
31. Bruneel F. Intravenous artesunate for the treatment of severe malaria. *Réanimation* 2012 ; 21 : S399-S405.
32. Dondorp A., Nosten F., Stepniewska K., *et al.* Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 717-25.
33. Dondorp A.M., Fanello C.I., Hendriksen I.C., *et al.* Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1647-57.
34. Haut Comité de Santé Publique. Paludisme grave chez l'adulte et chez l'enfant. Place de l'artésunate injectable. Février 2013.
35. Pull L., Bellettre X., Michel J.F., Bouchaud O., Siriez J.Y. Traitement du paludisme grave et du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez l'enfant en France. *Archives de pédiatrie* 2013 ; 20 : 1260-4.
36. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria (second edition). Update as of april 2011. Geneva: WHO, 2011.
37. Laurent V., Tubach F., Wolff M., *et al.* Neuropaludisme d'importation de l'adulte : étude descriptive et facteurs prédictifs. *Réanimation* 2012 ; 21 : S27-S28.
38. Bruneel F., Gachot B., Timsit J.F., *et al.* Shock complicating severe *falciparum* malaria in European adults. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 698-701.
39. Taylor W.R., Hanson J., Turner G.D., White N.J., Dondorp A.M. Respiratory manifestations of malaria. *Chest* 2012 ; 142 : 492-505.
40. Rottmann M., McNamara C., Yeung B.K., *et al.* Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of malaria. *Science* 2010 ; 329 : 1175-80.