
Paludisme grave



Chapitre 48 Paludisme grave

- A. Physiopathologie des formes graves
- II. Diagnostic de paludisme
- III. Signes de gravité
- IV. Traitement du paludisme grave
- V. Prévention du paludisme

Item 166. Paludisme

Objectifs pédagogiques

- Connaître les circonstances imposant la recherche d'un paludisme et les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic et d'évaluer le retentissement.
 - Connaître les critères de gravité, les principes de l'hospitalisation.
 - Connaître le traitement et les principes de la surveillance d'un accès palustre.
 - Connaître les principes de la prévention antivectorielle et de la protection médicamenteuse.
 - Accéder aux sources d'information permettant la mise en œuvre des mesures de prophylaxie adaptées.
 - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
-

Environ 4500 cas de paludisme d'importation sont observés en France chaque année dont une petite minorité évolue vers une forme grave, potentiellement létale. Les signes initiaux sont non spécifiques et seule l'existence d'un voyage en zone d'endémie permettra d'y penser en faisant pratiquer un frottis mince et une goutte épaisse. Le paludisme grave, dont les deux manifestations principales sont les troubles neurologiques et l'insuffisance rénale aiguë, est une urgence thérapeutique. **L'artésunate intraveineux doit être maintenant considéré comme le traitement de choix du paludisme grave.**

Le paludisme reste la première endémie tropicale dans le monde et responsable de 440 000 décès en majorité chez les enfants. En France, le nombre annuel de cas de paludisme d'importation diminue régulièrement depuis une quinzaine d'années mais se situe encore autour de 4500. Environ 90 % des cas sont acquis en Afrique subsaharienne et plus de 80 % sont dus à *Plasmodium falciparum*. Cette espèce est quasi seule en cause dans les formes graves qui représentent 12 % des cas, parmi lesquelles la mortalité atteint 5 %. Le paludisme grave touche soit des sujets non immuns, c'est-à-dire des voyageurs occasionnels (30 %), soit plus souvent maintenant des migrants ayant perdu une partie de leur immunité (70 %).

I Physiopathologie des formes graves

A Processus amenant aux formes graves

La plupart des cas de paludisme d'importation surviennent dans les 2 mois suivant le retour d'une zone d'endémie et souvent dans les 15 jours. Les diagnostics le plus souvent évoqués sont : une hépatite, une gastro-entérite, une grippe. Il faut se rappeler qu'un paludisme grave est toujours la conséquence d'une ou de plusieurs erreurs : prophylaxie absente ou incorrecte, mauvaise interprétation des symptômes et signes, retard au traitement par artésunate ou quinine.

En conséquence, toute maladie fébrile en retour de zone d'endémie doit faire pratiquer immédiatement un frottis et une goutte épaisse.

L'atteinte neurologique, qui peut cependant manquer, est la marque du paludisme grave.

B Physiopathologie du paludisme cérébral

Les formes matures des hématies parasitées (HP) adhèrent aux cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux. Ce phénomène, appelé « cytoadhérence », est lié à l'interaction entre des protéines se trouvant sur l'hématie parasitée (PfEMP-1, HRP1 et HRP2, rificines, protéine CLAG) et des molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules endothéliales. Cette liaison permet la séquestration des HP et l'évitement du passage splénique. La cytoadhérence est responsable, en conjonction avec d'autres mécanismes comme l'agrégation d'hématies parasitées ou non entre elles (*rosetting*) ou avec des plaquettes (*clumping*) et la diminution de la déformabilité des hématies, d'une **obstruction vasculaire**. La séquestration des HP induit une hypoxie tissulaire et le relargage de toxines, de facteurs parasitaires. Comme dans le sepsis bactérien, des cytokines pro-inflammatoires sont produites. Il existe une relation entre le

pourcentage de vaisseaux cérébraux séquestrés, le degré de congestion microvasculaire et le niveau de conscience.

II Diagnostic de paludisme

Une fois que l'on pense au paludisme, le principal est fait ! La goutte épaisse et le frottis mince ou le QBC (*quantitative buffy coat*) permettent le diagnostic de l'espèce et la mesure de la parasitémie. Encore faut-il s'assurer du bon acheminement des tubes et obtenir le résultat dans les 2 heures ! Les tests rapides, notamment la détection de l'antigène HRP2, ne sont généralement pas utiles, en tout cas dans les formes graves. Les autres examens biologiques (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatininémie, tests hépatiques, gaz du sang artériels, mesure de la lactatémie, tests hépatiques et tests de l'hémostase) ne sont pas détaillés ici. Ils servent à évaluer la gravité du paludisme, à orienter le malade et à prendre les mesures symptomatiques.

Un point dont il faut se souvenir : les plaquettes ne sont quasiment jamais normales au cours du paludisme à *P. falciparum* et elles sont volontiers < 50 giga/l dans les formes les plus sévères.

III Signes de gravité

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini les critères de gravité du paludisme et des experts français les ont adaptés au paludisme d'importation. Au-delà de ces critères, dont l'utilité n'est pas contestable, il convient de préciser qu'**aucun accès dû à *P. falciparum* n'évolue vers la gravité s'il est traité dès les signes d'accès simple, ne comportant que les symptômes suivants : fièvre, frissons, céphalées, troubles digestifs. Tout symptôme supplémentaire doit donc être considéré comme un élément d'aggravation.** Le [tableau 48.1](#) indique les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum*. La présence d'un ou plus de ces signes requiert une évaluation par un réanimateur afin de débiter rapidement le traitement et d'orienter le malade en réanimation ou, en l'absence de détresse vitale, dans une unité de surveillance continue. Celle-ci devrait aussi accueillir, au moins pour les 24 premières heures, des malades sans signe de gravité mais dont les vomissements empêchent un traitement par voie orale.

Le terme de neuropaludisme doit rester la dénomination réservée aux cas de monodéfaillance neurologique. Les troubles de conscience sont très fréquents, allant de la simple obnubilation au coma profond. Une surveillance très régulière de l'état neurologique est indispensable, d'autant plus que l'état de conscience peut s'altérer dans les premières heures d'un traitement par quinine, en particulier quand la parasitémie initiale est élevée. Il conviendra dans ce cas de vérifier l'absence d'hypoglycémie. Le recours à la ventilation mécanique est envisagé quand le score de Glasgow est ≤ 8 . Le pronostic des complications neurologiques est classiquement bon mais en cas de persistance, il conviendra de réaliser une tomodensitométrie ou imagerie par résonance nucléaire permettant parfois d'identifier des lésions (œdème, ischémie ou hémorragie).

Tableau 48.1
Signes de gravité du paludisme

Critères	Commentaires
Défaillance neurologique	Obnubilation, confusion, somnolence, coma (score de Glasgow < 11)
Défaillance respiratoire	Sans ventilation mécanique : PaO ₂ < 60 mm Hg ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant ou fréquence respiratoire > 32/min Avec ventilation mécanique ou ventilation non invasive : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mm Hg
Défaillance circulatoire	Pression artérielle systolique < 80 mm Hg avec signes périphériques Drogues vaso-actives Signes périphériques d'insuffisance circulatoire
Convulsions répétées	Au moins 2 par 24 h
Hémorragie	Definition purement clinique
Ictère	Clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l
Hémoglobinurie microscopique	Rare
Anémie profonde	Hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 20 %
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l
Hyperlactatémie	Toute valeur > normale
Hyperparasitémie	> 4 %, notamment chez le non-immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l et diurèse < 400 ml/24 malgré réhydratation

L'insuffisance rénale aiguë est souvent d'abord fonctionnelle, par déshydratation. La nécrose tubulaire peut être isolée ou, beaucoup plus rarement, s'inscrire dans le cadre d'une défaillance multiviscérale.

L'insuffisance circulatoire et l'hyperlactatémie se voient dans les formes les plus graves. Elles sont liées au paludisme lui-même et parfois à une infection bactérienne associée (pneumonie ou septicémie par translocation digestive).

L'œdème pulmonaire est multifactoriel : surcharge, œdème lésionnel spécifique au *Plasmodium*, pneumonie d'inhalation. À la différence de l'enfant, l'anémie initiale est rare chez l'adulte non immun, sans anémie préexistante. L'hémoglobine ne diminue franchement (hémolyse, insuffisance rénale) que dans les jours suivant le début de l'accès grave. L'hémoglobinurie est également rare. Une hémoglobinurie

importante doit faire envisager un autre diagnostic (fièvre bilieuse hémoglobinurique).

L'hypoglycémie est souvent favorisée par la quinine. Le risque est majoré durant la grossesse.

Une parasitémie élevée a une valeur pronostic quand elle est associée aux autres critères majeurs. Seule, elle ne fait que traduire le retard thérapeutique.

Dans une population d'adultes non immuns, les critères les plus fortement associés au pronostic sont le coma, l'acidose métabolique, l'état de choc, l'œdème pulmonaire et, à un moindre degré, l'insuffisance rénale.

IV Traitement du paludisme grave

A Traitement curatif

Le paludisme grave est une urgence médicale. Dès la confirmation du diagnostic, un traitement parasiticide doit être administré par voie veineuse.

Le Haut Conseil de la Santé publique recommande depuis 2013 l'utilisation de l'artésunate IV (Malacef®, flacons de 60 mg) en traitement de première intention du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et chez l'enfant de 18 mois à 15 ans. Plusieurs études menées en zone d'endémie palustre et une méta-analyse ont montré que cette molécule est plus efficace, plus facile à administrer et mieux tolérée que la quinine. La posologie est de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24, H48 et H72. Après les 3 premiers jours, l'artésunate est poursuivi pour un total de 7 jours si la voie orale n'est pas disponible. Dans le cas contraire, un relais est pris par l'une des deux molécules suivantes : artéméter–luméfantrine (Riamet®) ou proguanil–atovaquone (Malarone®). Des troubles neurologiques et une anémie hémolytique retardée sont possibles, d'où la nécessité d'un suivi neurologique et d'une numération formule sanguine durant le premier mois. Un frottis-goutte épaisse doit être réalisé à J3, J7 et J28. La prescription de l'artésunate IV fait encore l'objet en 2018 d'une surveillance dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'information disponible sur les sites de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) ou du Centre national de référence du paludisme.

Si l'artésunate n'est pas disponible immédiatement, il convient de débiter un traitement classique par quinine IV (Quinimax®), avec si possible relais par artésunate dans les premières 48 heures. La posologie est de 16 mg/kg en 4 heures en dose de charge puis 8 mg/kg en 8 heures 3 fois par jour soit 24 mg/kg/jour en surveillant de manière étroite la glycémie et en réalisant un ECG quotidien. L'artésunate IV peut être utilisé chez la femme enceinte aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.

La prise en charge de l'accès simple sort du cadre de ce chapitre. Rappelons néanmoins qu'un accès simple avec vomissements est traité par quinine IV (Quinimax®). En cas d'accès simple sans vomissements, le traitement comporte, en fonction de la présence ou non de comorbidités et des interactions médicamenteuses, une des molécules suivantes : atovaquone–proguanil (Malarone®), arthémater–luméfantrine (Riamet®), dihydroartémisinine–pipéraquline (Euratésim®).

B Traitement symptomatique

Il comporte tous les aspects non spécifiques de la prise en charge des troubles graves de la conscience (protection des voies aériennes par intubation orotrachéale), de l'insuffisance rénale (épuration extrarénale), du choc septique (expansion volémique et vasopresseurs) et du syndrome de détresse respiratoire aiguë (ventilation protectrice). Deux points méritent des précisions :

- le volume total à administrer lors de l'expansion volémique doit tenir compte du risque important d'aggravation pulmonaire ;
- en cas d'état de choc ou d'acidose métabolique marquée, il faut rechercher et le cas échéant traiter une coinfection bactérienne (pneumonie précoce, translocation d'origine digestive).

V Prévention du paludisme

A Prévention des piqûres de moustique

Les principales mesures recommandées, valables d'ailleurs aussi pour d'autres infections notamment virales transmises par les moustiques, sont : les moustiquaires imprégnées d'insecticide, les diffuseurs électriques d'insecticide, les moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes, les répulsifs cutanés et les vêtements imprégnés d'insecticide.

B Chimio prophylaxie

Ses modalités dépendent de plusieurs critères : zone visitée, âge, poids, comorbidités, grossesse, conditions et durée du séjour, intensité de la transmission. Dans la mesure où l'épidémiologie peut varier au cours des années, il convient de se reporter aux documents officiels dont le plus pertinent est le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* publié par l'Institut de veille sanitaire sous la rubrique « Recommandations sanitaires pour les voyageurs », mise à jour chaque année. Pour les pays de la zone 3, les molécules recommandées sont la méfloquine (Lariam®), l'association proguanil-atovaquone (Malarone®) ou la doxycycline (Doxypalu®). Les effets secondaires et contre-indications de chacun de ses molécules sont indiqués dans la rubrique « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*.

Points clés

- Le diagnostic doit être évoqué devant toute maladie fébrile pendant ou au retour de zone d'endémie.

- Le résultat du frottis et de la goutte épaisse est obtenu dans les 2 heures suivant le prélèvement.
- Les deux principales complications sont les troubles neurologiques (paludisme cérébral) et l'insuffisance rénale aiguë.
- Le traitement parasiticide est une urgence.
- L'artésunate intraveineux est maintenant le traitement de première intention du paludisme grave.

Pour en savoir plus



Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la conférence de consensus 1999). *Méd Mal Infect* 2008 ; 38 : 68-117.
<https://www.srlf.org/prise-charge-prevention-paludisme-dimportation-mise-a-jour-2017-recommandations-pratique-clinique-2007/>



Paludisme grave chez l'adulte et chez l'enfant. Place de l'artésunate injectable. HCSP ; 2013.
http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20130201_palugraveartesunate.pdf

Site de l'ANSM. <http://ansm.sante.fr/>

Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (InVS)*, hors-série 6 juin 2017. <http://www.invs.sante.fr>