

Paludisme

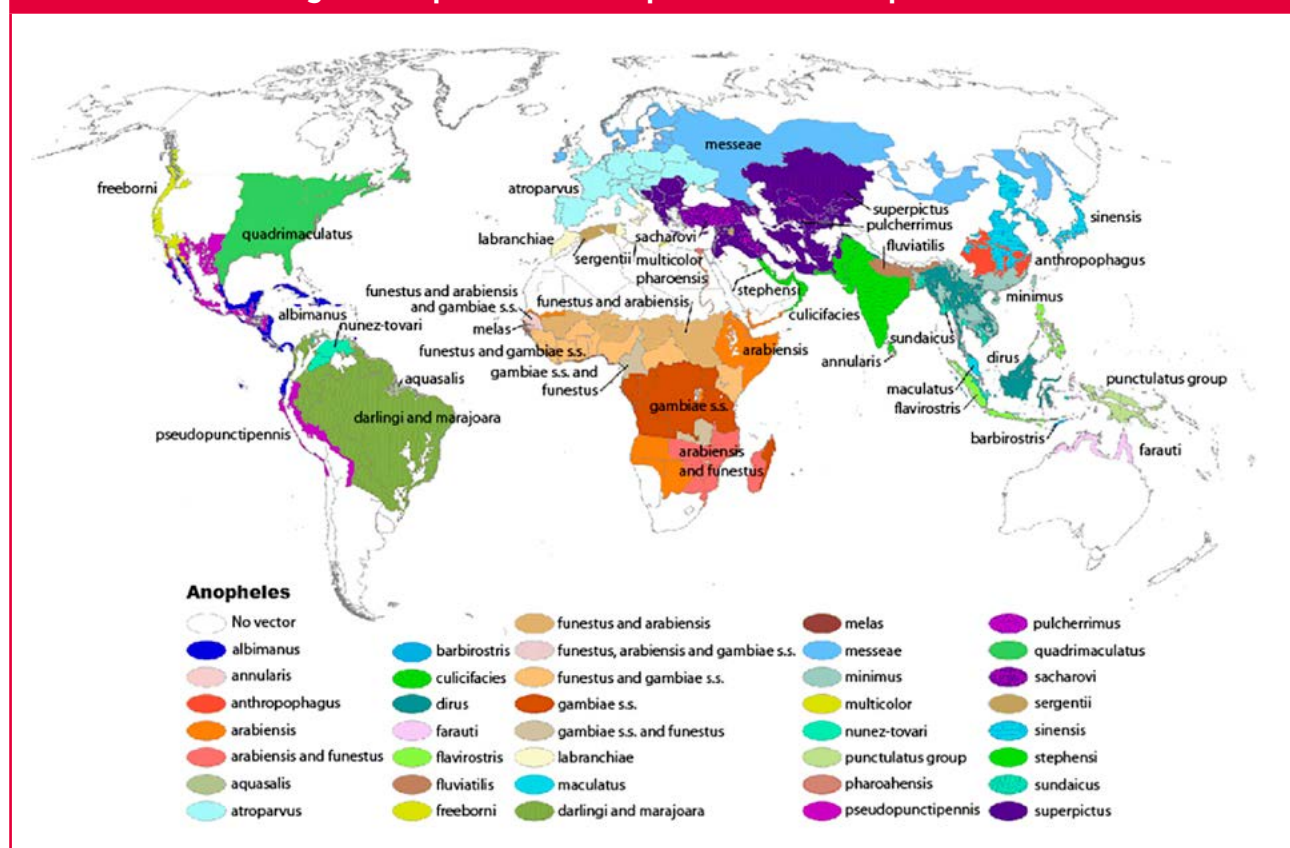
Le paludisme (*palus* = marais) ou malaria (= mauvais air) est une infection des érythrocytes due à un [hématozoaire](#) du genre *Plasmodium* transmis par un moustique femelle du genre *Anopheles*. La majorité des cas survient en Afrique sub-saharienne (voir le chapitre « [Pathologie géographique \(dont COM\)](#) »).

Les parasites. *Plasmodium falciparum* est la principale espèce qui tue et peut résister aux antipaludiques. *Plasmodium vivax* est la deuxième espèce rencontrée surtout en Asie et Amérique latine. *Plasmodium ovale* (en Afrique) et *Plasmodium malariae* ne posent pas de problème majeur de santé publique. *Plasmodium knowlesi*, espèce simienne, joue un rôle mineur en Asie du Sud-Est et dans la région pacifique (Bornéo).

Les [vecteurs](#). En Afrique subsaharienne, la transmission est due à trois espèces principales d'anophèle : *A. gambiae*, *A. funestus* et *A. arabiensis*. D'autres espèces sont rencontrées sur les autres continents (figure 1). Le niveau de transmission peut varier de une à mille piqûres infectantes par homme et par an.

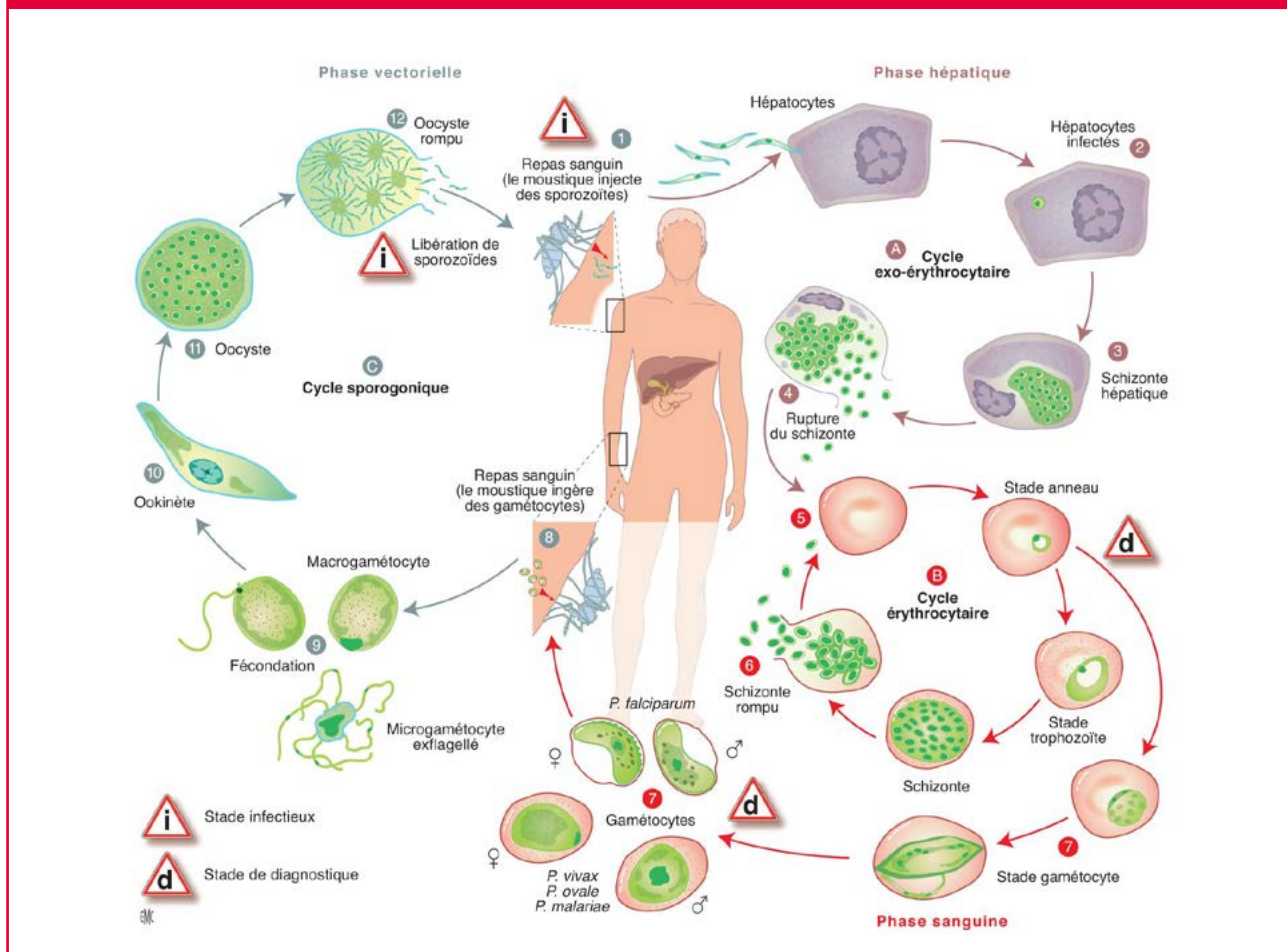
Le cycle parasitaire est rappelé en figure 2.

Figure 1. Répartition des anophèles vecteurs du paludisme



<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/map.html>

Figure 2. Cycle parasitaire de *Plasmodium* sp.



Tiré de Guillot et al. in Paludisme. Traité de médecine Akos. 2017. EMC eds.

1. Épidémiologie

La répartition géographique mondiale du paludisme inclut la plupart des régions inter tropicales : Amérique du Sud, Amérique Centrale, Asie et surtout Afrique sub-saharienne qui représente 95 % des cas mondiaux (figure 3). Au total, 85 pays sont considérés comme endémiques pour le paludisme et l'Afrique intertropicale compte pour 90 % des cas annuels. En 2020, selon l'OMS, plus de 2,5 milliards de personnes vivaient en zone d'endémie palustre et le nombre de cas estimés était de 241 millions d'épisodes cliniques et près de 627 000 décès dont 96 % en Afrique sub-saharienne. Le nombre de décès chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique a été estimé à 481 600.

Le paludisme n'est pas une entité homogène. En Afrique, divers faciès épidémiologiques sont déterminés par des biotopes particuliers que l'on peut classer en trois types de zones de paludisme (tableau 1) : stable (transmission intense et quasi permanente), intermédiaire (transmission à recrudescence saisonnière) et instable (transmission faible et épisodique). En Asie et en Amérique latine, le paludisme sévit surtout en zone rurale, en lisière de forêt mais également dans les zones périphériques des grandes villes.

Tableau 1. Les faciès épidémiologiques en Afrique

Zones de paludisme stable : deux faciès

- faciès équatorial : forêts et savanes post-forestières d'Afrique Centrale. Transmission intense (taux de piqûres infestantes pouvant atteindre 1 000 par habitant et par année) et permanente. La morbidité s'étale sur toute l'année. La prémunition apparaît vers l'âge de 5 ans. Les formes graves se voient surtout avant 5 ans ;
- faciès tropical : savanes humides d'Afrique de l'Ouest et de l'Est. Transmission moins intense (taux de piqûres infestantes de 100 à 400 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois). La morbidité est plus importante en saison des pluies. La prémunition apparaît vers l'âge de 10 ans. Les formes graves de paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé.

Zones de paludisme intermédiaire : savanes sèches sahéliennes. Transmission faible (taux de piqûres infectantes de 2 à 20 par habitant et par année) à recrudescence saisonnière courte (inférieure à 6 mois). En saison de transmission, la majorité des fièvres sont d'origine palustre. La prémunition est beaucoup plus longue à apparaître, avec possible paludisme grave chez l'adulte.

Zones de paludisme instable : faciès désertique : steppes ; faciès austral : plateaux du sud de l'Afrique ; faciès montagnard : zones situées au-dessus de 1 000 m d'altitude. La période de transmission est très courte et il peut y avoir des années sans transmission. Faute de ne pouvoir acquérir une prémunition, la quasi-totalité de la population peut être touchée lors d'épidémies.

Tous ces faciès peuvent se modifier au gré de modifications du biotope : création d'une zone de riziculture, construction d'un barrage, destruction de la forêt « primaire » créant une zone de savane...

Paludisme urbain

Avec l'exode rural, de plus en plus de sujets naissent et vivent dans les villes où la transmission anophélienne est encore faible et n'acquerront pas de prémunition. Ils s'infecteront essentiellement à l'occasion de brefs séjours en zone rurale et pourront développer à tout âge des formes graves de paludisme.

2. Physiopathologie

Une immunité partielle dite « de prémunition » demande plusieurs années pour s'installer et doit être entretenue par des piqûres anophéliennes répétées. Elle s'acquiert d'autant plus rapidement que le niveau de transmission est important. Elle protège contre les formes graves. Cela amène à différencier le « paludisme-infection » et le « paludisme-maladie ».

Le « paludisme-infection » se définit par le portage asymptomatique de parasites : en zone de transmission intense et permanente, 20 à 50 % des individus peuvent être porteurs de *Plasmodium* sans être malade. Le fait d'héberger des parasites ne signifie donc pas automatiquement être malade.

Le « paludisme-maladie » apparaît lorsque la parasitémie dépasse un seuil de patence, variable selon le niveau de prémunition. Les premières manifestations du paludisme apparaissent, le plus souvent, au-delà de l'âge de 3 mois et vont se poursuivre tant que l'état de prémunition n'est pas acquis.

Paludisme grave : sa pathogénie est mieux comprise actuellement. Elle fait intervenir une adhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire et une cascade de cytokines.

La cyto-adhérence des hématies parasitées repose sur :

- les « knobs », véritables protrusions de la membrane de l'érythrocyte parasité. Ces protubérances contiennent, entre autre protéines, des antigènes plasmodiaux dont certains sont spécifiques de *Plasmodium falciparum* : erythrocyte membrane protein 1 et 2 (PfEMP1 et PfEMP2), Knobs associated histidine rich protein (KAHRP) et protéine RESA (ring erythrocyte surface antigen) ;
- les récepteurs endothéliaux qui constituent des points d'attache de prédilection pour les érythrocytes infectés. Plusieurs récepteurs ont été identifiés : l'ICAM-1 (intercellular molecule adhesion), la protéine CD-36, la thrombospondine, la sélectine-E, le VCAM-1 (vascular cell molecular adhesion) et la chondroïtine sulfate A (CSA) présente sur les syncytiotrophoblastes placentaires.

La cyto-adhérence est amplifiée par le phénomène de rosettes, agglutination d'hématies saines autour d'hématies parasitées. Ces rosettes peuvent obstruer des capillaires profonds et induire une séquestration. Il s'y ajoute un phénomène d'autoagglutination (agglutination d'érythrocytes parasités entre eux) qui majore cette séquestration.

Les cytokines participent à la pathogénie du paludisme. Le TNF-alpha (tumor necrosis factor) joue un rôle essentiel : sécrété par les macrophages, il intervient dans la pathogénie de la fièvre et de l'œdème cérébral et son élévation est corrélée au pronostic. En fait, la sécrétion de TNF-alpha s'intègre dans une cascade d'autres cytokines : interleukines 1, 2, 3, 10, interféron gamma, GM-CSF, etc.

La physiopathologie du paludisme grave dépend de multiples facteurs :

- parasitaires : virulence de la souche, capacité de cyto-adhérence ;
- humains : niveau de prémunition, facteurs génétiques ;
- et d'éventuelles co-infections.

Enfin, la rate, par ses capacités immunologiques et mécaniques de filtre joue un rôle important dans la régulation de la parasitémie et la sévérité de l'accès.

3. Clinique

3.1. Formes cliniques non compliquées du paludisme

3.1.1. Formes communes : « Embarras gastrique fébrile chez un patient céphalalgique »

Le tableau est celui d'une [fièvre](#) non spécifique d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associée souvent à des petits troubles digestifs à type « d'embarras gastrique » (nausées, vomissements) et/ou de diarrhée. L'examen clinique peut être normal au début. Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, sub-[ictère](#), hépato-[splénomégalie](#). Ils peuvent être absents.

3.1.2. Accès de reviviscence

A ne pas confondre avec une récurrence palustre (nouvelle infection ou recrudescence caractérisée par un nouvel accès à la même souche parasitaire faisant suite à un accès récent remontant à moins de 28 jours, insuffisamment traité ou résistant), l'accès de reviviscence (ou rechute) correspond *stricto sensu* au « réveil des formes quiescentes (hypnozoïtes hépatiques) propres à *P. vivax* et *P. ovale*. Cette allure de fièvre tierce rythmique peut être l'évolution d'un accès à *P. falciparum* qui dure depuis plusieurs jours (synchronisation progressive des parasites-fièvre tierce dite maligne). Ils s'observent avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspondent aux ruptures schizogoniques survenant toutes les 48 heures (*P. falciparum*, *P. ovale* ou *P. vivax*) ou 72 heures (*P. malariae*). Chaque accès est constitué d'un grand frisson « solennel » inaugural, d'une fièvre à 40°C durant quelques heures puis de sueurs profuses ; les accès se succèdent toutes les 48 heures (fièvre tierce : J1-J3-J5...) ou 72 heures (fièvre quarte : J1-J4-J7...) selon le parasite. La fièvre tierce à *P. falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme grave à n'importe quel moment. Les accès graves à *P. vivax*, quoique extrêmement rares, sont possibles.

3.1.3. Paludisme viscéral évolutif (PVE) et splénomégalie tropicale hyperimmune (HMS)

Le PVE concerne plutôt l'enfant qui peine, au cours des années, à acquérir sa prémunition. La splénomégalie en est le signe majeur associé à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement...) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme asymptomatique à une forme pouvant en imposer pour une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible, nécessitant de répéter les gouttes épaisses.

Le PVE est proche de la splénomégalie palustre hyperimmune (classique « splénomégalie tropicale idiopathique » -SPH) qui se voit après une longue période d'exposition palustre, plutôt chez l'adolescent et l'adulte. Trois critères majeurs sont requis : splénomégalie majeure, très forte élévation des IgM et disparition progressive (en plusieurs mois) de tous les signes après traitement antipaludique. La parasitémie est en règle négative mais la sérologie est fortement positive.

La distinction entre ces 2 profils tend à disparaître à mesure que la physiopathologie de ces formes chroniques immunoparasitaires est mieux comprise. Le traitement est le même.

Toute splénomégalie, quand elle est volumineuse, expose au risque de rupture.

3.1.4. Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Bien différent est le cas de la « fièvre bilieuse hémoglobinurique » qui réalise un tableau aigu d'hémolyse intravasculaire dans les heures qui suivent la première prise médicamenteuse curative d'un accès palustre et peut s'accompagner d'insuffisance rénale. Elle est d'origine médicamenteuse. La physiopathologie, en grande partie incomprise, incriminerait une moindre résistance des globules rouges au stress oxydatif induit par certains médicaments. Toutes les classes médicamenteuses ont été incriminées (amino alcools, artémisinine et dérivés,...). L'existence d'un déficit en G6PD dans 50 % des cas confirme l'ambiance oxydative de ce syndrome. Une hémolyse peut survenir aussi en cas de déficit en G6PD après un traitement par amino-8-quinoléine (primaquine). Dans ces cas, il n'y a pas de trouble de la vigilance.

3.2. Paludisme grave

C'est le risque évolutif d'un accès palustre chez des sujets non ou insuffisamment immuns (perte de prémunition ou non acquisition) :

- nourrissons, enfants,
- femmes enceintes,
- migrants venant d'une zone non endémique (expatriés revenant au pays après une période de plusieurs mois, touristes, travailleurs),
- sujets aspléniques.

En zone de paludisme instable et intermédiaire, l'insuffisance ou l'absence de prémunition expose au risque de paludisme grave tout au long de la vie.

Il est dû dans la grande majorité des cas à *P. falciparum*. Non reconnu et non traité, il conduit au décès en 72 heures.

P. vivax peut aussi être responsable de formes graves. Les critères de gravité sont les mêmes à l'exception de la parasitémie (tableau 2). L'anémie est beaucoup plus fréquente et profonde.

P. knowlesi, bien que rare et de répartition géographique limitée, peut être responsable de formes graves. Les critères de gravité sont les mêmes à l'exception de la parasitémie (seuil à 2 % et, en cas d'association avec l'ictère, seuil de parasitémie à 0,4 %).

3.2.1. Manifestations cliniques et paracliniques (tableaux 2 - 4)

3.2.2. Diagnostics différentiels

Il ne faudra pas confondre le paludisme grave avec d'autres infections graves qui peuvent le simuler... et y être associée :

- fièvre [typhoïde](#) ;
- [méningococcémie](#) ;
- toutes autres [septicémies](#) notamment à bacille à Gram négatif ;
- [spirochètoses](#), [typhus](#), [fièvres hémorragiques virales](#) ;
- [méningo-encéphalites](#).

Tableau 2. Signes de gravité du paludisme à *P. falciparum* en zone d'endémie palustre

Fréquence		Manifestations cliniques cliniques Adultes (A) / Enfants (E)	Pronostic	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+++	+++	Défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 (A) - coma avec score de Blantyre < 3 (E) - convulsion(s) > 2/24h	+	+++
+++			+++	
+++			+	

Tableau 2. Signes de gravité du paludisme à *P. falciparum* en zone d'endémie palustre

Fréquence		Manifestations cliniques cliniques Adultes (A) / Enfants (E)	Pronostic	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+++	+	Défaillance respiratoire incluant : - PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min (Kussmaul (E)) - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires évocatrices d'OAP	+++	+++
+	++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : - PAS < 80 mmHg (A) - PAS < 70 mmHg (E de moins de 1 an) - et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire (extrémités plus froides ou froides, temps de recoloration cutanée > 3 s)	+++	+++
±	+	Hémorragie : définition clinique, récurrente et prolongée (point de ponction, gingivorragies, hématomes, mélanes...)	+++	++
+	+++	Ictère : - clinique (A, E) - ou bilirubine totale > 50 µmol/L (A) - et parasitémie > 2 %	++	+
+++	+	Anémie profonde : - hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 % (A) - hémoglobine < 5 g/dL, hématocrite < 15 % (E de moins de 12 ans) - et parasitémie > 0,2 %	+	+
+++	+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+++	+
+++	++	Acidose Φ : - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, - ou excès de base < - 8 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35	+++	+++
++	++	- ou hyperlactatémie veineuse > 5 mmol/L	+++	+++
+	+++	Hyperparasitémie : > 10 % (sujet préimmun)	±	++
+	+++	Insuffisance rénale : - créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L (A) - diurèse < 0,5 mL/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation (E)	++	++

(A) : adultes, (E) : enfants ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique

Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 10 % (car rarement > 2 %), anémie, ictère fréquents, quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose, risque d'anémie importante chez l'enfant

§ Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare

Φ réalisation d'un gaz du sang, si possible, afin de déterminer le pH

Tableau 3. Classification des paludismes graves chez l'enfant**Groupe 1. Enfants à risque de décès imminent, nécessitant un traitement antipaludique parentéral et une réanimation**

- **Prostration** définie par l'incapacité de se tenir assis seul ou de boire pour l'enfant trop jeune pour s'asseoir

Trois sous-groupes de gravité croissante doivent être distingués :

- prostré mais pleinement conscient (score : 5)
- prostré avec trouble de la conscience mais sans coma (score : 4 ou 3)
- coma (score : 2 ou moins)

- **Détresse respiratoire** (polypnée acidotique *sine materia*)

- modérée : battement des ailes du nez et/ou tirage intercostal
- sévère : dépression épigastrique marquée ou polypnée ample

Groupe 2. Enfants qui, bien que capables d'être traités par voie orale, nécessitent une surveillance très étroite en raison d'un risque d'aggravation clinique**Absence de signe du groupe 1**

Anémie : hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 %

Convulsions ≥ 2 sur une période de 24 heures

Groupe 3. Enfants nécessitant un traitement parentéral en raison de vomissements persistants**Absence de signe des groupes 1 et 2****Tableau 4. Échelle de troubles de la vigilance adaptée aux enfants, incluant ceux ne sachant pas parler (échelle de Blantyre)**

	Score
Réponse motrice	
Réagit à un stimulus douloureux*	2
Retrait du membre à la douleur**	1
Réponse absente ou inadaptée	0
Réponse verbale	
Pleure de façon normale	2
Gémit	1
Aucune	0
Mouvements oculaires	
Suivent le visage de la mère	1
Ne suivent pas	0

* Stimulus douloureux : frotter les articulations des poignets sur le grill costal.

** Stimulus douloureux : presser le lit de l'ongle fermement avec un crayon.

3.3. Paludisme et grossesse

La femme enceinte est exposée au risque de paludisme clinique pendant toute la grossesse, d'autant plus qu'elle est primipare et que la grossesse est avancée.

En zone de paludisme instable le risque est majeur : paludisme maternel grave et fausse couche.

En zone de paludisme stable, le risque clinique est dominé par une anémie d'aggravation progressive chez la mère ; par ailleurs, l'atteinte placentaire entraîne une réduction des échanges materno-fœtaux : d'où retard de croissance intra-utérin, hypotrophie néonatale et augmentation de la mortalité périnatale (voir le chapitre « [Infections et grossesse](#) »).

3.4. Paludisme et infection par le VIH

Paludisme et [VIH](#) sont deux problèmes majeurs de santé publique, notamment en Afrique sub-saharienne.

3.4.1. Une endémie superposée

Les zones d'endémie du VIH et du paludisme se superposent en Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Amérique latine et Caraïbe (figure 3). Toutefois, la distribution des deux infections est hétérogène en fonction des régions, des conditions climatiques et du mode de vie des populations, les populations adultes urbaines étant plus exposées à l'infection par le VIH, alors que l'infection palustre concerne davantage celles vivant en zone rurale et surtout les enfants. En République Centrafricaine ou au Malawi, la co-infection est courante, 90 % de la population étant exposée à un paludisme endémique et 10 % des personnes de 15 à 49 ans étant séropositives pour le VIH. En Afrique du Sud, la situation est différente avec un taux de séropositivité VIH atteignant 20 % de la population et une transmission du paludisme géographiquement limitée et parfois épidémique. Cette dernière situation se retrouve en Amérique latine, Asie du Sud-Est et zone Caraïbe, si ce n'est que dans ces zones géographiques le VIH affecte des groupes à risque comme les toxicomanes, alors qu'en Afrique la transmission sexuelle domine.

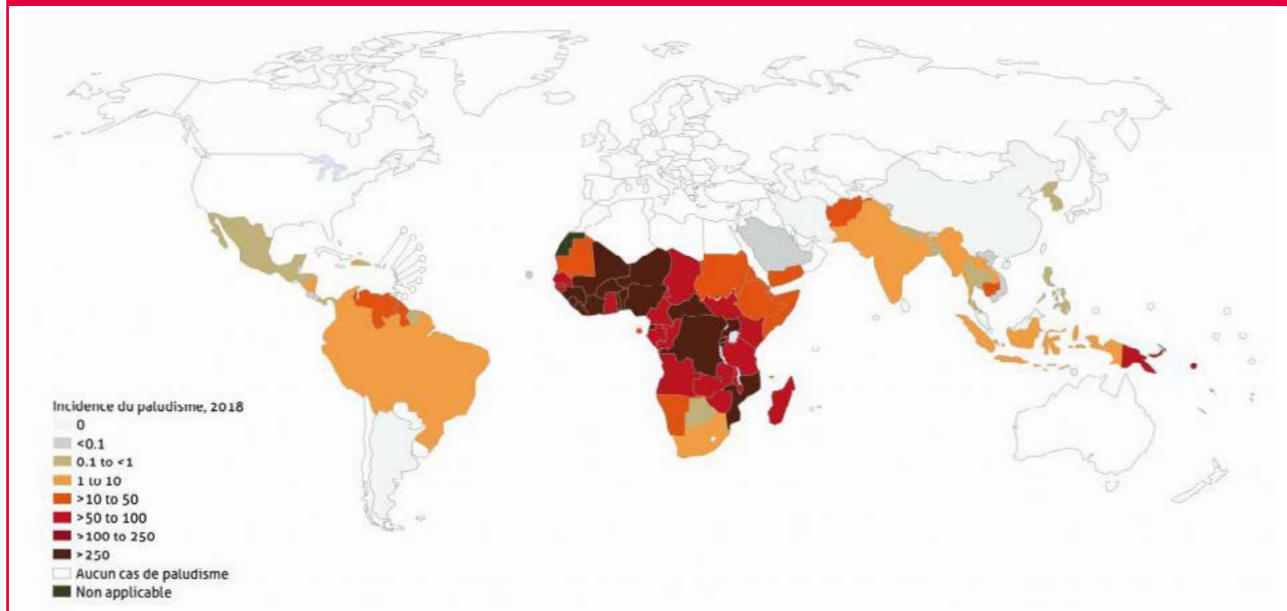
3.4.2. Une interaction complexe

L'impact de l'infection VIH sur l'infection palustre est modulé par le degré d'immunodépression des patients mais aussi par leur état d'immunité vis-à-vis du *Plasmodium*. L'infection VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant plus que l'immunodépression est plus profonde, avec une augmentation de la gravité des accès et de la mortalité uniquement en zone de paludisme instable. Dans ce contexte, la parasitémie pourrait être inversement corrélée au nombre de lymphocytes CD4+. Au cours de la grossesse, on observe une augmentation de l'incidence des accès palustres, de la morbidité maternelle et de la morbi-mortalité fœtale et néonatale. Le cotrimoxazole prophylactique ou l'association sulfadoxine-pyriméthamine chez la femme enceinte diminuent le risque de paludisme chez le patient VIH. L'infection VIH accroît le risque d'échecs thérapeutiques, surtout avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine, échecs liés à une ré-infection ou à une recrudescence parasitaire.

L'impact du paludisme sur l'infection par le VIH est moins bien établi. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale VIH, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé et que le patient est fébrile. L'impact d'une parasitémie infra-clinique sur la charge virale VIH reste incertain. Lors de la grossesse, l'existence d'une placentite parasitaire est associée à une charge VIH plasmatique et placentaire plus importante, indépendamment du degré d'immunodépression. L'impact au niveau individuel et collectif de cette augmentation transitoire de la charge virale sur la progression de l'infection par le VIH reste indéterminé. Bien qu'il existe des arguments physiopathologiques en faveur d'une majoration du risque de transmission sexuelle ou materno-fœtale du VIH au cours du paludisme, aucune étude clinique ne permet de l'affirmer. Par contre, l'anémie secondaire au paludisme chez les femmes enceintes et les enfants expose à un risque de transmission du VIH par [transfusion sanguine](#).

Eu égard à la prévalence élevée de ces deux infections, une augmentation même modérée du risque de transmission voire de progression de l'infection par le VIH a des conséquences majeures en termes de santé publique. Une prise en charge intégrée du paludisme et de l'infection VIH dans les régions où les deux infections coexistent est donc fondamentale.

Figure 3. Carte du taux d'incidence des cas de paludisme en 2018
(pour 1000 habitants à risque et par pays) (OMS 2020, tiré de Target Malaria)



4. Diagnostic biologique

Il dépend de l'infrastructure de soins. Des symptômes cliniques associés à la présence de formes asexuées parasitaires dans le sang, définissent l'accès palustre.

4.1. Frottis sanguin et goutte épaisse

Le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence du parasite dans le sang. Les deux techniques de routine sont la goutte épaisse et le frottis sanguin (voir le chapitre « [Technique, résultats et interprétation des prélèvements](#) »).

La goutte épaisse permet une concentration des parasites : le seuil de positivité du test est de 10 parasites par microlitre de sang (p/microl). Cet avantage est contre-balançé par la nécessité de bien sécher la goutte de sang prélevé avant que ne soient réalisées son hémolyse et sa coloration.

Le frottis sanguin facilite le diagnostic d'espèce et celui d'autres agents pathogènes (*Borrelia*, trypanosome, microfilaries). Son inconvénient est son faible seuil de détection (100 p/microl). La lecture est longue (20 minutes) lorsque les parasites sont rares.

Après un traitement bien conduit, la présence de gamétocytes est classique et ne signe pas un échec thérapeutique (queue de paludisme).

4.2. Tests de diagnostic rapide (TDR) par détection d'antigènes plasmodiaux (HRP2, LDH) :

Leur sensibilité est proche de celle du frottis sanguin. Plusieurs TDR existent, qui visent à mettre en évidence la présence d'antigènes plasmodiaux spécifiques ou non d'espèces (HRP2 est propre à *P. falciparum*, pLDH ou pAldolases ne différencient pas les espèces). Les bandelettes combinent en général la détection d'antigènes différents.

Depuis 2010, il est décrit des mutants HRP2/3 délétés rendant inopérant le diagnostic par TDR (en Érythrée, au Pérou 80 % des souches plasmodiales sont délétées). Les TDR ne permettent pas d'évaluer la parasitémie. Il restent positifs plusieurs semaines après un accès palustre bien traité.

Par rapport à une stratégie de traitement antipaludique présomptif quasi systématique devant toute fièvre, une stratégie de traitement antipaludique basé sur un TDR offre deux intérêts majeurs :

- diminution de la prescription abusive d'antipaludique, donc diminution de la pression de sélection de populations de *Plasmodium* résistants aux anti-paludiques ;
- la négativité du TDR doit inciter le clinicien à rechercher des causes de fièvre autre que le paludisme (hors souches HRP2 délétées).

4.3. Biologie moléculaire : PCR et LAMP

Les techniques de biologie moléculaire (PCR) sont devenues des techniques de référence en raison de leurs sensibilité et spécificité. Elles ne sont pas disponibles partout en pratique courante. La LAMP (loop mediated isothermal amplification) est une déclinaison de la classique PCR plus rapide de mise en œuvre (résultats en 45 mn).

Ces techniques permettent de diagnostiquer des parasitémies très faibles (0,005 p/μL à 1 p/μL de sang). Leur positivité ne préjuge pas de la viabilité du parasite (positivité plus de 4 semaines après un accès traité). Elles permettent de déterminer l'espèce mais pas la parasitémie.

4.4. Sérologie

La sérologie n'a pas d'indication pour le diagnostic d'accès palustre. Elle sert au diagnostic de PVE/SPH et pour le diagnostic rétrospectif.

4.5. Biologie usuelle

Les examens biologiques usuels complètent le bilan biologique :

- hémogramme : anémie de degré variable, leucopénie, surtout thrombopénie qui doit faire évoquer le diagnostic devant une fièvre isolée ;
- la protéine C réactive (si disponible) est élevée ;
- les transaminases peuvent être élevées, le plus souvent inférieures à dix fois la normale ;
- diverses anomalies ont été décrites : hypocalcémie, hypocholestérolémie, hypertriglycéridémie... d'un intérêt secondaire.

D'autres examens sont demandés pour rechercher une affection éventuellement associée :

- hémocultures, uroculture ;
- radiographie thoracique ;
- ponction lombaire si la nuque est raide, ce qui n'est pas observé dans le neuropaludisme.

5. Prise en charge thérapeutique

Voir le chapitre « [Antiparasitaires](#) ».

Le traitement des accès simples à *P. falciparum* sans troubles digestifs relève de l'utilisation des ACT (artemisinin-based combination therapy) en traitement sur 3 jours. Il n'y a pas lieu d'utiliser l'artésunate pour les accès simples.

Le traitement des accès simple à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur la chloroquine en zone de sensibilité à la chloroquine ou par ACT. Les femmes enceintes au cours du premier trimestre bénéficieront d'un traitement par quinine. Dans cette situation, l'OMS recommande l'association quinine + clindamycine pendant 7 jours. En cas de zone de résistance, le traitement repose, comme pour *P. falciparum*, sur les ACT.

En cas d'infection mixte, le traitement repose sur les ACT.

La prévention des rechutes à *P. vivax* ou *P. ovale* repose sur l'utilisation de la primaquine. Ce traitement se discutera au cas par cas compte tenu du risque d'hémolyse en cas de déficit en G6PD. Il nécessite la détermination du statut enzymatique en G6PD du malade.

L'utilisation de la primaquine comme antigamétocyte est recommandée pour les zones de faible transmission (Asie du Sud-Est). Son objectif est l'élimination du paludisme dans ces zones. Il repose sur l'adjonction de 0,25 mg/kg de primaquine au traitement de l'accès par ACT. Il n'est pas nécessaire de déterminer le statut enzymatique du patient en G6PD dans cette situation.

En cas d'indisponibilité des ACT, le traitement de deuxième ligne reste la quinine *per os*.

Les ACT recommandées par l'OMS sont les associations :

- artéméthér + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydro-artémisinine (arténimol) + pipéraquine

- artesunate + pyronaridine, en cours de préqualification par l'OMS pour les zones à forte prévalence de souches résistantes à l'artémisinine.

En cas de paludisme grave à *P. falciparum*, il a été démontré dans deux grandes études réalisées en Asie puis en Afrique que l'artésunate par voie IV était plus efficace que la quinine injectable en réduisant la mortalité avec une tolérance supérieure chez les adultes comme chez les enfants. Le traitement par artésunate sera complété, une fois le relais oral possible, par un traitement complet de type ACT (tableau 5). Les femmes enceintes bénéficieront d'un traitement par artésunate, y compris au cours du premier trimestre de leur grossesse, en cas d'accès grave, compte tenu de la particulière gravité du paludisme sur ce terrain et de la fausse couche spontanée fréquente à ce terme. Le traitement des accès graves à une espèce non *falciparum* repose identiquement sur l'artésunate.

Tableau 5. Traitement du paludisme grave

Le traitement du paludisme grave repose par ordre de préférence sur :

1) Artésunate IV ou IM

- 2,4 mg/kg par voie intraveineuse⁽¹⁾, H0, H12, H24, H48, H72 (3 mg/kg si enfant < 20 kg)
- un relais est possible *per os* à partir du 2^e jour par un ACT (traitement complet si le relais oral est possible)
- en cas de relais impossible, le traitement par artésunate peut être poursuivi jusqu'à 7 jours pleins (9 doses), toujours à compléter par un traitement par ACT.

Artésunate intrarectal (enfant < 6 ans) : 10 mg/kg par dose avant référencement en urgence.

2) Artéméthér IM si artésunate IV non disponible (devra être complété par un traitement oral de type ACT) :

Adultes :

- 2 ampoules de 80 mg par voie intramusculaire le premier jour
- 1 ampoule de 80 mg les 4 jours suivants

Enfants :

- 3,2 mg/kg par voie intramusculaire, puis
- 1,6 mg/kg /jour les 4 jours suivants

3) Quinine IV (sels) si artésunate non disponible :

- surveiller la glycémie toutes les 4 à 6 heures si glycémie > 1 g/L, toutes les heures si glycémie < 1 g/L
- dose de charge⁽²⁾ : 20 mg/kg de quinine-base, diluée dans du glucosé 5 ou 10 %, 10 mL/kg (sans dépasser 500 mL)
- en perfusion intraveineuse lente de 4 heures. La dose d'attaque peut être séparée en deux et injectée dans les faces antérieures des cuisses.
- 8 à 12 heures⁽³⁾ après le début de la dose de charge : 10 mg/kg de quinine-base en perfusion lente de 4 heures
- à renouveler toutes les 8 à 12 heures⁽³⁾ jusqu'à ce que le patient puisse avaler
- puis : 8 mg/kg de quinine-base par voie orale toutes les 8 à 12 heures⁽⁴⁾
- pour une durée totale de 7 jours

Si les thérapeutiques IV sont indisponibles et dans l'attente d'un référencement vers une structure de santé mieux équipée, le traitement reposera par ordre de préférence sur :

1) Artésunate IM

2) Artésunate intrarectal (valable pour l'enfant de moins de 6 ans)

3) Artéméthér IM

4) Quinine IM

5) Quinine intrarectale

(1) L'artésunate, dissous dans une solution de bicarbonate, est dilué dans 5 mL de glucosé à 5 % et injecté en bolus intraveineux.

(2) Une dose de charge doit être envisagée uniquement chez l'adulte, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes.

(3) Préférer un intervalle de 12 heures chez l'enfant ; en Afrique, la sensibilité relativement conservée des souches à la quinine permet d'espacer les perfusions à 12 heures au lieu de 8 heures.

(4) En cas d'insuffisance rénale persistante après 48 heures, diminuer d'un tiers la dose quotidienne.

Tableau 6. Prise en charge des complications du paludisme grave

Manifestations	Prise en charge
Fièvre	Moyens physiques, paracétamol (50 mg/kg/24 heures, en trois à quatre prises)
Convulsions	Liberté des voies aériennes, décubitus latéral de sécurité Diazépam (< 3 ans : 3 à 5 mg ; 3 à 10 ans : 5 à 10 mg) injectable ou intra-rectal
Coma	Liberté des voies aériennes, décubitus latéral de sécurité Exclure d'autres causes de coma : hypoglycémie, méningite Intubation si nécessaire
Hypoglycémie	Injection intraveineuse directe d'une ampoule de glucosé à 30-50 % Puis perfusion de glucosé à 10 % ; si persiste, réduire le débit de quinine
Anémie mal tolérée	Transfusion, si possible après J3
Œdème pulmonaire	Oxygène, diurétiques ± saignée Contrôler les apports liquidiens (< 50 mL/kg/24 heures, sans dépasser 1 500 mL) chez l'adulte Intubation si nécessaire
Anurie	Si diurétiques inefficaces : dialyse péritonéale ou hémodialyse
Collapsus, choc	Remplissage, intubation Hémoculture puis antibiothérapie à large spectre type C3G + aminoside ou carbapénème (risque de translocation digestive d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE))

5.1. Centres de santé communautaire (niveau 1) sans laboratoire

Ces centres ne peuvent proposer le plus souvent qu'un traitement présomptif par voie orale ou rectale.

Trois principes :

- évoquer le paludisme devant toute fièvre survenant dans une zone et une période à transmission de paludisme, ce d'autant plus qu'elle survient chez un sujet non immun ;
- prodiguer les premiers soins contre la fièvre : moyens physiques, antipyrétiques ;
- reconnaître les signes de gravité (tableaux 2 - 4).

La conduite à tenir dépend de l'absence ou de la présence de signe de gravité et du type de traitement disponible selon le plateau technique du centre.

5.2. Centres de santé communautaire (niveau 1) avec laboratoire

Ces centres permettent de faire un diagnostic parasitologique et peuvent proposer un traitement par voie injectable intramusculaire ou intra-rectale, mais pas par voie intraveineuse. Les principes énoncés au niveau 1 restent valides mais il convient ici de confirmer le diagnostic de paludisme par frottis/goutte épaisse ou au moins par TDR.

En présence de signe de gravité :

- administrer le traitement par voie injectable ou rectale (tableau 5) ;
- transférer après la première administration du traitement, si possible, le patient vers un centre mieux équipé devant les signes suivants : coma, ictère et pâleur intense, oligurie, détresse respiratoire ;
- fièvre > 40°C et convulsions peuvent être prises en charge à ce niveau.

5.3. Hôpitaux de district et hôpitaux de référence (niveaux 2 et 3)

En l'absence de signe de gravité, la prise en charge reste identique à celle préconisée au niveau 1.

En présence de signe de gravité, l'utilisation de l'artésunate IV en première ligne est désormais validée.

Si seule la quinine est disponible chez l'adulte, une dose de charge doit être pratiquée, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes. Si disponible, un dosage de la quinine peut être demandé pour s'assurer d'un taux efficace se situant entre 10 et 15 mg/L.

Au niveau 3, l'ensemble des traitements antipaludiques et symptomatiques doit pouvoir être assuré (tableaux 5 et 6).

5.4. Anémie tardive à l'artémisinine

Il existe un risque d'anémie hémolytique tardive post artésunate évalué à 15 % chez les sujets non immuns ; il pourrait être de l'ordre de 5 % en zone d'endémie palustre. L'anémie survient une à deux semaines après la fin du traitement de l'accès palustre (en général hyperparasitémiq ue). Il n'existe pas de traitement spécifique. Cet effet secondaire du traitement ne remet pas en cause le bénéfice de la molécule dans le traitement du paludisme grave.

5.5. Contrôle parasitologique

Il est recommandé de contrôler, si possible, le frottis sanguin/goutte épaisse au 3^e jour (J3) afin de vérifier l'efficacité du traitement entrepris, puis au 7^e (J7) et au 28^e jour (J28) après le début du traitement (J0) afin de vérifier l'absence de recrudescence précoce ou tardive de l'accès. En cas de traitement par artésunate, une recherche de stigmates d'hémolyse peut être pratiquée à J14 et J21.

6. Chimio prophylaxie

Hors zone d'endémie, elle concerne les voyageurs à destination des pays à risque et les migrants revenant dans leur pays en période de congé.

En zone d'endémie, la chimio prophylaxie concerne les femmes enceintes (traitement préventif intermittent : TPI) et les enfants. Un TPI intermittent est recommandé en Afrique, dans les zones de transmission modérée à haute, chez les enfants de moins de 12 mois avec de la sulfadoxine + pyriméthamine (SP) au moment du deuxième ou troisième passage vaccinal (vaccins DTP et rougeole) dans les zones de sensibilité persistante à la SP.

Une chimio prophylaxie saisonnière (SMC) est recommandée dans les zones de haute transmission saisonnière (saison des pluies et après) dans les régions sahéniennes, chez les enfants de moins de 6 ans, avec de l'amodiaquine + SP (mensuel).

Dans tous les cas, la chimio prophylaxie sera associée aux mesures de lutte antivectorielles personnelles et intradomiliaire en zone d'endémie (voir le chapitre « [Vecteurs et lutte antivectorielle](#) »).

6.1. Femmes enceintes

Au début du 4^e mois, vers S14-S16 d'aménorrhée :

- une cure de sulfadoxine + pyriméthamine (3 comprimés en prise unique soit 1 500 mg/75 mg de SP) ;
- à renouveler tous les mois à partir du deuxième trimestre de grossesse avec pour objectif que la patiente puisse recevoir au moins 3 doses au cours de celle-ci.

6.2. Voyageurs et migrants en visite dans leur pays d'origine

La majorité des cas de paludisme importés en France s'observent chez des migrants au retour de leurs congés dans leur pays d'origine, faute d'avoir pris une chimio prophylaxie ou du fait de l'avoir arrêtée trop tôt (tableau 7).

Les recommandations **françaises** faites aux voyageurs se rendant dans un pays impaludé se déclinent selon le pays visité (<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-1er-juin-2021-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2021-a-l-attention-des-professio>).

6.3. Traitement présomptif du voyageur

Dans de rares circonstances (isolement médical, à plus de 12 h de toutes structures sanitaires), le voyageur pourra bénéficier d'un auto traitement en cas de suspicion d'accès palustre. C'est le traitement de réserve. Il repose sur les associations :

- artéméter + luméfantrine
- ou arténimol + pipéraq uine
- ou atovaquone + proguanil, selon les posologies du traitement curatif.

Tableau 7. Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et chez l'adulte voyageur (BEH juin 2021)

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durées, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5 - 7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8 - < 11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11 - < 21 kg : 1 cpP/j 21 - < 31 kg : 2 cpP/j 31 - ≤ 40 kg : 3 cpP/j > 40 kg : 1 cpA/j Adulte : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe. Début du traitement : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant. À prendre pendant le séjour et 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme. La restriction de son utilisation au-delà de 3 mois a été levée Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte. Effets indésirables : augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK*** Contre-indications : insuffisance rénale sévère
Chloroquine	Sirap à 25 mg = 5 mL Cp* sécable à 100 mg	Enfant : 1,7 mg/kg/j < 10 kg : 25 mg/j 1 j/2 ≥ 10-16 kg : 25 mg/j > 16-33 kg : 50 mg/j > 33-45 kg : 75 mg/j > 45 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre le jour du départ, pendant le séjour et pendant 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. Ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou qui allaite en raison d'un risque génotoxique sauf en l'absence d'alternative plus sûre. Contraception nécessaire chez les hommes et femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement (risque de génotoxicité cf. rubriques 4.6 et 4.3 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) mis à jour le 24/07/2018). Attention aux intoxications accidentelles (risque de cardiotoxicité). Contre-indications : rétinopathie, association avec le citalopram, l'escitalopram et la dompéridone.
Doxycycline	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	Enfant : ≥ 8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme. Contre-indications : grossesse, allaitement, âge < 8 ans. Effets indésirables : - photosensibilisation. - potentialisation de l'effet des AVK*** par modification du microbiote intestinal.
Méfloquine	Cp* sécable à 250 mg	Enfant : 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : 5 mg/kg/sem, (≈ 1/8 cp/sem), (hors AMM) 15-19 kg : ¼ cp/sem > 19-30 kg : ½ cp/sem > 30-45 kg : ¾ cp/sem > 45 kg : 1 cp/sem Adulte : 1 cp/sem	À prendre 10 jours avant le départ ¹ pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme. ¹ Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque. Contre-indications : antécédent de convulsions, de troubles neuro-psychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque. La fréquence des EIG**** justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention. Déconseillé en cas de pratique de la plongée. Pas de contre-indication liée à la grossesse.

* Cp = comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

** INR : International Normalized Ratio.

*** AVK : anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

**** EIG : effet indésirable grave.

7. Programmes de lutte contre le paludisme

En 1998, à l'initiative des pays africains, des programmes coordonnés de lutte contre le paludisme ont été établis au niveau de l'OMS avec pour objectif principal de réduire la morbidité et la létalité palustres en priorité chez la femme enceinte, chez le nourrisson et le petit enfant jusqu'à 5 ans. Ces programmes s'articulent avec l'initiative "Faire Reculer le Paludisme" (Roll Back Malaria), bénéficient du financement du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et s'inscrivent dans les Objectifs de Développement Durable (ODD) des Nations Unies (voir le chapitre « [Santé mondiale. Maladies tropicales négligées](#) »).

7.1. Trois axes stratégiques

Ces initiatives s'intègrent dans un plan mondial de lutte contre le paludisme sous l'égide de l'OMS, du PNUD, de la Banque Mondiale et de l'UNICEF. La feuille de route de cette lutte pour la période 2016-2030 s'articule autour de 4 buts principaux :

1. réduction du taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015 ;
2. réduction de l'incidence des cas de paludisme au plan mondial par rapport à 2015 ;
3. éliminer le paludisme des pays où il y avait une transmission en 2015 ;
4. empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts.

Ces 4 buts reposent sur 3 axes stratégiques :

Prise en charge des cas de paludisme-maladie : précoce et efficace, elle représente la meilleure prophylaxie de la létalité palustre ;

Protection personnelle : axée prioritairement sur la chimioprophylaxie par TPI de la femme enceinte ;

Protection collective par la lutte antivectorielle : distribution à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet rémanent pendant plusieurs années (pyréthrinoides) ; aspersions intradomiciliaires d'insecticides.

7.1.1. La stratégie doit tenir compte du faciès épidémiologique

Zones de paludisme stable : la priorité est donnée à la prise en charge correcte des cas de paludisme-maladie (paludisme confirmé, fièvres inexplicables) et aux mesures de protection personnelle (moustiquaires imprégnées) ;

Zones de paludisme instable : le risque est épidémique. La priorité est donnée à la lutte antivectorielle par moustiquaires imprégnées et aspersions intradomiciliaires d'insecticides. En période de transmission : chimioprophylaxie par TPI des jeunes enfants.

7.1.2. Vaccination antipaludique

Les résultats d'un essai clinique de vaccination contre le paludisme (RTS, S/AS01) mené dans sept pays africains montrent une efficacité modeste, de l'ordre de 30 %, pour prévenir la survenue de paludismes cliniques chez des nouveaux nés de 6-12 semaines et des nourrissons âgés de 5-17 mois. Cette efficacité sur l'incidence de la maladie pourrait monter à 70 % en association avec la «SMC» chez les enfants. Elle est désormais recommandée par l'OMS.

7.2. Enjeux à venir : la résistance

Un des enjeux majeurs à venir est la résistance du parasite à l'artémisinine. Apparue dès 2008 en Asie du Sud-Est avec une diffusion lente mais réelle elle se caractérise au plan phénotypique par un ralentissement d'efficacité des traitements à base d'artémisinine (clairance plus lente, avec une demi vie d'élimination parasitaire supérieure à 5h) parfois associé à d'authentiques échecs thérapeutiques lorsque la résistance s'étend à la molécule accompagnatrice (pipéraquine, luméfantrine...).

En Afrique, de nouvelles mutations de novo (et d'origine africaine) commencent à être décrites en Afrique de l'Est (Rwanda, Ouganda). Il n'y a pas pour le moment d'échec clinique vrai du fait d'une efficacité persistante des molécules accompagnatrices et d'un haut niveau de prémunition populationnelle mais le risque est réel.

La résistance est supportée par des mutations dans le gène parasite *kelch13*, gène fondamental dans les interactions protéiques et le contrôle du stress oxydatif. Du fait du risque de sélection de mutants résistants, l'utilisation de monothérapie d'artémisinine dans les zones d'endémie palustre est fortement déconseillée par l'OMS. Seules les thérapies combinées (ACT) sont recommandées.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>

<https://malariaatlas.org/>

<https://www.agenda-2030.fr/17-objectifs-de-developpement-durable/>

Traitement OMS :

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1

Paludisme OMS :

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

Plan mondial :

<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme>