

LE PALUDISME D'IMPORTATION

Philippe Parola

Le paludisme est un grave problème de santé publique dans les pays tropicaux tout particulièrement en Afrique subsaharienne. Le paludisme constitue également un risque pour les voyageurs qui se rendent dans des zones où sévit la maladie. Pour vous présenter ce cours sur le paludisme d'importation, le professeur Philippe Parola, chef du service des maladies infectieuses aiguës et directeur d'équipe de recherches dans l'institut hospitalo-universitaire, méditerranée infection au CHU de la Timone et à l'université d'Aix-Marseille.

Philippe Parola:

Bonjour à toutes et à tous,

Les voyageurs, qu'ils soient touristes, businessmen, militaires, expatriés ou bien originaires de pays tropicaux se rendant périodiquement dans leur pays d'origine pour des visites familiales, peuvent être exposés aux moustiques, vecteurs du paludisme.

La maladie se manifestera essentiellement au retour, c'est ce qu'on appelle le paludisme d'importation. On estime que chaque année 10 à 15 millions de voyageurs internationaux Européens visitent des pays tropicaux où sévit le paludisme et qu'entre 12 et 15 000 cas de paludisme sont diagnostiqués en Europe. En France en 2014, près de 2300 cas de paludisme ont été déclarés au Centre National de Référence, mais on estime qu'en réalité ce nombre est deux fois plus élevé.

Alors, qui sont ces victimes du paludisme d'importation? Depuis des années la très grande majorité des cas diagnostiqués en France concerne des voyageurs au retour d'Afrique subsaharienne. Dans plus de 3/4 des cas il s'agit de migrants ou de voyageurs d'origine africaine résidant en France et qui sont retournés dans leurs pays d'origine pour des visites familiales ou pour des congés. Cette dernière catégorie de voyageurs est appelée en anglais les VFR, visiting friends and relatives.

Le paludisme reste une menace pour les militaires en opération et le personnel expatrié des entreprises. Cependant le paludisme d'importation n'est pas uniquement une problématique nord/sud, il concerne aussi les personnes vivant en Afrique et se déplaçant dans des pays du continent où les risques sont plus élevés. Le paludisme d'importation est très majoritairement dû à *Plasmodium falciparum*, celui qui peut tuer. En France en 2014, plus de 300 cas étaient des formes graves et chaque année 10 à 20 voyageurs vont mourir de paludisme. Il est donc essentiel de diagnostiquer et de traiter les cas au plus vite mais aussi de se protéger contre la maladie.

Nous verrons donc dans ce module, comment reconnaître un paludisme d'importation, comment en évaluer la gravité, et comment le traiter pour le guérir. Alors quand faut-il penser au paludisme? L'élément clé est bien entendu la notion de voyage en zone tropicale, endémique pour le paludisme. Les choses sont simples quand les patients font d'eux-mêmes le lien entre la maladie et le voyage, mais ce n'est pas toujours le cas. Il faut donc systématiquement interroger un patient fébrile

ou un malade sur l'existence d'un voyage les semaines ou les mois précédents la maladie.

Les signes du paludisme d'importation, sont les mêmes que le paludisme que l'on rencontre en zone endémique avec en général au premier plan, une fièvre à laquelle peut s'associer des frissons, des douleurs, des maux de tête, des douleurs musculaires ou articulaires. Il peut exister des troubles respiratoires ou digestifs qui sont souvent au premier plan chez l'enfant et peuvent entraîner un retard au diagnostic.

Le paludisme devra donc être évoqué devant toute fièvre et plus largement tous symptômes au retour d'une zone d'endémie. L'examen clinique pourra mettre en évidence de façon inconstante une splénomégalie ou une hépatomégalie, c'est-à-dire une augmentation de taille de la rate ou du foie.

Les tests diagnostiques doivent être effectués en urgence. Ils font appel comme vous le savez aux tests de diagnostic rapide, les TDR, au frottis sanguin et à la goutte épaisse. Ils permettent d'établir le diagnostic positif du paludisme, le diagnostic d'espèces et de déterminer par le frottis sanguin ou la goutte épaisse, la parasitémie, c'est-à-dire le nombre de globules rouges du sang qui sont parasités. Il est essentiel de rechercher les signes de gravité du paludisme, car ils vont conditionner la prise en charge.

Ces signes de gravité sont les suivants : défaillance neurologique, défaillance respiratoire, défaillance cardio-circulatoire, des convulsions répétées, une hémorragie clinique, un ictère clinique ou une bilirubinémie totale supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$, une hémoglobinurie macroscopique, une anémie profonde inférieure à 7 g/dl ou un hématokrite inférieur à 20%, une hypoglycémie avec une glycémie inférieure à 2 mmol/L, une acidose, une hyperlactatémie, une hyperparasitémie, c'est-à-dire une parasitémie supérieure à 4% chez les non immuns et une insuffisance rénale. S'il existe un seul de ces signes de gravité, il est recommandé en France de prendre contact avec un réanimateur. Une prise en charge en soins continus ou en réanimation doit être discutée.

Une fois diagnostiqué le paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* doit être traité en urgence. La prise en charge est bien codifiée. S'il s'agit d'une forme non compliquée, c'est-à-dire sans signe de gravité et qu'il n'y a pas de vomissement, 3 médicaments peuvent être utilisés en première intention ; il s'agit de l'association Artéméter-Luméfantrine, de l'association dihydro-Artemisinine-Pipéraquline, ou de l'association Atovaquone-Proguanil . Ces médicaments sont à prendre en comprimés, pendant trois jours. En deuxième intention, si ces médicaments ne sont pas disponibles ou en cas d'antécédents d'intolérance, la méfloquine ou la quinine per-os pourront être utilisés.

S'il s'agit d'une forme non compliquée, sans signe de gravité, mais associée à des vomissements empêchant de donner au patient des comprimés, et bien le traitement fera appel à la Quinine par voie intraveineuse, mais attention toujours en perfusion lente dans du sérum glucosé. Dès l'arrêt des vomissements, en général dans les 24 heures, un relai per-os par un des traitements de première ligne pourra être effectué. En cas de vomissement incoercible une alternative possible est l'utilisation de la

Quinine en perfusion intra-veineuse lente, associée à la Clindamycine en perfusion pendant trois jours.

En France la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* se fait en services de soins continus ou en service de réanimation. Le traitement de référence est l'Artésunate par voie intraveineuse pendant trois jours, puis relayé par un traitement oral de première ligne à pleines doses, de préférence par l'une des associations comprenant un dérivé de l'Artémisinine. En France, l'Artésunate intraveineux est un médicament sous autorisation temporaire d'utilisation. S'il n'est pas disponible, le traitement du paludisme grave sera basé sur la Quinine en perfusion lente intraveineuse, précédée d'une dose de charge.

La surveillance des paramètres déterminant la gravité ainsi que le contrôle de la parasitémie seront bien entendu essentiels. Les traitements associés seront les traitements de support avec la réhydratation hydroélectrolytique et si besoin des transfusions, l'oxygénothérapie, ou une épuration extra-rénale si nécessaire. Le suivi du traitement va être basé à la fois sur une surveillance clinique et biologique. Le suivi parasitologique repose sur le frottis sanguin et la goutte épaisse, puisque vous le savez les tests de dépistage rapides ne permettent pas le suivi de la guérison. Au troisième jour de traitement, la fièvre doit avoir disparu et la parasitémie doit être négative ou avoir largement diminuée. Si le patient est toujours fébrile il faut rechercher une complication infectieuse associée, notamment une lymphangite ou une veinite au site de perfusion, ou suspecter une résistance du parasite au traitement institué, ce qui reste relativement rare dans le paludisme d'importation. Les patients ayant été traités par Artésunate devront bénéficier d'un suivi hématologique spécifique pendant un mois, pour dépister une possible anémie hémolytique retardée qui fait partie des effets secondaires de ces médicaments. Il est également recommandé d'effectuer un suivi parasitologique au septième jour et au bout d'un mois, pour s'assurer l'absence de rechute qui peut toujours être liée à une résistance du parasite au médicament.

Qu'en est il des autres espèces de *Plasmodium*?

Tout d'abord, tout paludisme dû à une espèce non identifiée avec certitude doit être traité en urgence, comme un paludisme à *Plasmodium falciparum*. Concernant les autres espèces, en l'absence de vomissements, le paludisme à *Plasmodium vivax*, ovale ou *malariae* peut être traité par chloroquine.

Cependant les associations utilisées per-os pour le traitement de *Plasmodium falciparum* sont vraisemblablement efficaces également sur ces espèces. Pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* le traitement de l'accès palustre par Chloroquine sera associé à un traitement par Primaquine, médicament qui permettra d'éviter les rechutes en éradiquant les formes hépatiques, les hypnozoïtes que vous avez étudié avec le cycle du paludisme.

Pour finir, rappelez vous que *Plasmodium malariae* et *knowlesi* se ressemblent et que tout cas de paludisme identifié comme étant *Plasmodium malariae* mais présentant des signes de gravité au retour d'Asie du Sud Est devra être considéré comme une infection due à *Plasmodium knowlesi*. Cette infection peut être grave et doit être

traitée par Artesunate intraveineux ou à défaut par Quinine intraveineuse.
Le paludisme d'importation est donc une urgence médicale.
Vous découvrirez dans le prochain épisode comment l'éviter.

Merci de votre attention.