

MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Paludisme

Actualités 2022

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 8/04/2023

www.medecinetropicale.com

1. Introduction

Sous l'effet de l'amélioration conjointe de la lutte anti-vectorielle, en particulier de la distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action, du diagnostic rapide des infections plasmodiales par les tests de diagnostic rapide, des traitements efficaces par les combinaisons à base de dérivés d'artémisinine (ACT), des traitements présomptifs intermittents en particulier des femmes enceintes et des changements sociaux tels que l'urbanisation et le développement économique, le paludisme a régressé depuis 2010 dans toutes les régions du monde.

Le Rapport de l'OMS sur le paludisme dans le monde, paru le 30 novembre 2020, concernait le paludisme en 2019, avant la pandémie de la COVID-19. Il mettait en lumière une période de succès sans précédent dans la lutte contre le paludisme dans le monde. Depuis le début des années 1990, la lutte antipaludique avait permis de prévenir 1,5 milliard de cas et 7,6 millions de décès durant les deux dernières décennies. La plupart des cas (82 %) et des décès (94 %) prévenus avaient été enregistrés dans la Région Afrique de l'OMS. Cependant, les avancées dans la lutte contre le paludisme stagnaient au cours de ces dernières années dans les pays africains dans lesquels la charge était élevée. Le nombre des cas qui était de 245 millions en 2020, avait atteint 224 millions en 2015, puis 232 millions en 2019. Par contre, le nombre de décès, qui était de 736 000 en 2000, avait continué à diminuer pour atteindre 562 000 en 2015 et 558 000 en 2019.

Le paludisme continuait à frapper majoritairement les femmes enceintes et les enfants, en particulier en Afrique. La lutte anti-vectorielle, basée essentiellement sur les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et l'utilisation des médicaments antipaludiques préventifs avait été largement développée depuis 2000. Mais, l'utilisation des MII n'avait connu aucune avancée significative depuis 2015. L'espèce parasitaire en cause était *Plasmodium falciparum* dans 97 % des cas, d'où l'importance, vu sa gravité, d'un diagnostic précoce et d'un traitement rapide.

Sept principaux messages sont « contenus » dans le Rapport 2022 sur le paludisme dans le monde, paru le 8 décembre 2022.

1.1. Le rapport 2022 sur le paludisme dans le monde montre que le nombre des cas de paludisme a augmenté entre 2020 et 2021, mais à un rythme beaucoup plus lent que de 2019 à 2020 : le nombre de cas a été estimé à 247 millions en 2021 contre 245 millions en 2020 et 232 millions en 2019. Aucune nouvelle augmentation du nombre de décès n'a été enregistrée en 2021 : le nombre de décès a été de 619 000 en 2021 vs 625 000 en 2020 et 568 000 en 2019. La Région Afrique de l'OMS est toujours la région où le paludisme sévit le plus lourdement avec 234 millions de cas et 593 000 décès en 2021. Durant les deux années constituant le pic de la pandémie de COVID-19 (2020 et 2021), l'augmentation des cas et des décès par rapport à 2019 peuvent être attribués aux perturbations engendrées par la COVID-19. Mais, l'engagement des pays en faveur de la lutte contre le

paludisme a permis de mettre en œuvre des interventions vitales dans la prévention, le diagnostic et le traitement du paludisme, comme :

- la distribution des MII dans le monde (75 % des MII distribuées en 2021 vs 74 % en 2020),
- la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) : 45 millions d'enfants ont été couverts par la CPS en 2021, contre 33,4 en 2021 et 22,1 en 2019,
- le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIp) : le pourcentage des femmes enceintes ayant reçu un TPIp s'est élevé à 35 % en 2021 vs 32 % en 2020,
- les tests de diagnostic rapide (TDR) distribués qui ont été de 223 millions en 2021, ce qui correspond à un niveau équivalent aux chiffres rapportés avant la pandémie,
- les combinaisons thérapeutiques à bas d'artémisinine (ACT) : 242 millions d'ACT distribués en 2021 (dont 97 % en Afrique subsaharienne) vs 219 millions en 2019,
- l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 : 364 000 enfants ont été couverts par 1 dose de vaccin antipaludique en 2021 *versus* 344 000 en 2020 et 189 000 en 2019.

Ainsi, la riposte au paludisme pendant la pandémie de la COVID-19 a réussi à faire échec au paludisme, y compris dans les 11 pays HBHI (*High Burden to High Impact*), Burkina-Faso, Cameroun, Ghana, Inde, Mali, Mozambique, Niger Nigeria, Ouganda, RDC, Tanzanie, avec un nombre presque identique de cas (168 millions en 2021, 165 en 2020) et une diminution notable du nombre de décès : 428 000 en 2021 vs 445 millions en 2020.

1.2. En 2021, l'OMS a lancé l'initiative E-2025 dans le but est de soutenir 25 pays et territoires identifiés comme étant en mesure d'éliminer le paludisme d'ici 2025. Quatre pays ont rapporté un nouvelle fois aucun cas de paludisme (Belize, Cap Vert, Malaisie, Iran). Douze pays ont noté une baisse des cas : Afrique du Sud, Arabie Saoudite, Bhoutan, Botswana, Mexique, Népal, République dominicaine, République de Corée, Suriname, Thaïlande, Timor-Leste, Vanuatu). Des cas en hausse sont observés dans dix pays : Comores, Costa-Rica, Équateur, Eswatini (Swaziland), Guatemala, Guyane française, Honduras, Panama, République populaire démocratique de Corée, Sao Tomé-et-Principe.

1.3. Les Pays de la sous-région du Grand Mékong ont poursuivi avec succès leur combat contre la résistance aux médicaments antipaludiques en diminuant la charge liée aux cas de *Plasmodium falciparum*. Le nombre de cas de paludisme « indigène » à *P. falciparum* a diminué de 94,1 % entre 2000 et 2021. Le Myanmar cumule la majeure partie des cas de paludisme « indigène » à *P. falciparum* (80,9 %). *P. vivax* est devenu l'espèce dominante dans la sous-région.

1.4. Les réductions de financements et les coûts en hausse augmentent la pression que subissent les programmes nationaux de lutte contre la paludisme. L'objectif de financement en 2021 était de 7,3 milliards US\$. Le financement a été de 3,5 milliards US\$, soit un déficit de 3,8 milliards US\$.

1.5. Un déclin de l'efficacité des outils de base de lutte contre le paludisme menace les progrès réalisés. Il s'agit, en particulier, d'une baisse de l'efficacité des MII, d'une résistance aux insecticides, d'une adaptation comportementale des moustiques aux MII, des défis liés à l'efficacité des pulvérisations intra domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID), de la diminution de la sensibilité des tests de diagnostic rapide (TDR), de la mutation des parasites, de la résistance en hausse aux traitements par les ACT, de la prolifération d'une espèce de moustique adaptée aux milieux urbains en Afrique, *Anopheles stephensi*.

1.6. En dépit de ces difficultés, les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont fait preuve de résilience. Grâce à de nouvelles stratégies ciblées, à un financement reconstitué et à des systèmes de santé renforcés, les pays devraient pouvoir mettre en place une riposte encore plus résiliente face au paludisme

1.7. Malgré les difficultés, la recherche continue. Un réseau de R&D s'apprête à mettre au point la prochaine génération d'outils de lutte contre la paludisme qui devrait permettre

d'accélérer les progrès vers les objectifs fixés au niveau mondial. Ces nouveaux outils sont, en particulier, l'intensification des distributions de moustiquaires imprégnées de pyréthoïdes PBO (pyréthoïde et butoxyde de pipéronyle) plus efficaces que celles imprégnées uniquement de pyréthoïdes, les vaccins en cours de développement, l'immunisation passive grâce aux anticorps monoclonaux, le développement de nouveaux diagnostics, une triple combinaison thérapeutique...

Ces principaux « messages » seront repris en partie dans le texte ci-dessous.

2. Rappel épidémiologique

2.1. Trois acteurs : le parasite (un protozoaire), le moustique (l'anophèle), l'homme.

2.1.1. Le paludisme humain est provoqué par quatre espèces de plasmodium

- *Plasmodium falciparum* : responsable de la fièvre tierce maligne, la seule espèce qui tue, très fréquente (99 % des cas de paludisme en Afrique, 90 % à Madagascar et aux Comores), tropicale, résistante à la chloroquine, mais vite éteinte si le malade survit.

- *P. vivax* : responsable de la fièvre tierce bénigne. Il a une distribution plus étendue que *P. falciparum*, sauf en Afrique subsaharienne. Il prédomine dans la Région des Amériques (75 % des cas). Il n'est pas si anodin qu'on le dit : des formes graves, voire mortelles, ont été rapportées en Inde, en Amazonie.

- *P. ovale* : responsable de la fièvre tierce bénigne.

- *P. malariae* : responsable de la fièvre quarte bénigne.

Une cinquième espèce, *P. knowlesi*, responsable du paludisme du singe, a été trouvée comme infection humaine à fièvre quarte dans quelques pays d'Asie du sud-est. Attribuée au début à *P. malariae*, elle est due en fait à *P. knowlesi*. L'évolution est potentiellement grave et l'infection doit être traitée comme *P. falciparum*.

2. Le moustique hôte définitif : l'anophèle femelle, vecteur exclusif d'une maladie strictement inter-humaine. Sur plus de 500 espèces d'anophèles connues, près d'une cinquantaine sont capables de transmettre les plasmodium.

2.1.3. L'homme hôte intermédiaire : seul hôte réservoir, avec un cycle schizogonique ou asexué, des formes sexuées qui assurent la transmission et la survie de l'espèce et l'acquisition d'une immunité de type prémunition au prix d'une mortalité infantile très élevée pour *P. falciparum*.

2.2. Le cycle évolutif du plasmodium comprend quatre phases

- le développement parasitaire chez l'homme depuis la migration des sporozoïtes vers le foie jusqu'aux gamétocytes en passant par le cycle érythrocytaire schizogonique ou asexué,
- la transmission « homme - moustique » avec l'ingestion par le moustique des gamétocytes,
- le développement sporogonique chez le moustique depuis les gamétocytes dans l'estomac jusqu'aux sporozoïtes dans les glandes salivaires,
- la transmission « moustique - homme » avec l'injection des sporozoïtes par le moustique à l'homme.

Au cours de la première phase, les schizontes se rompent environ une semaine après la piqûre du moustique et libèrent les mérozoïtes dans le sang. Ils envahissent les globules rouges (GR) puis se développent en trophozoïtes qui mûrissent en schizontes et se divisent en mérozoïtes qui envahissent de nouveau les GR. Ce processus au sein des GR correspond aux accès palustres avec fièvre et frissons. Après 1 à 2 semaines, des gamétocytes sont produits et sont repris au cours de nouvelles piqûres de moustiques.

Les hypnozoïtes sont des formes dormantes intra-hépatocytaires responsables des accès de reviviscence qui peuvent survenir après des mois ou des années dans les infections à *P. vivax* et à *P. ovale*. Il n'existe pas d'hypnozoïtes pour *P. falciparum* et *P. malariae*.

2.3. Le vecteur

Le vecteur du paludisme est un moustique du genre *Anopheles*. Seule l'anophèle femelle, qui est hématophage, transmet le parasite lors d'un repas sanguin. C'est un moustique crépusculaire et nocturne, au vol silencieux, à la piqûre peu douloureuse. Sa durée de vie est d'environ 30 jours. Il existe de nombreuses espèces d'*Anopheles*, mais peu sont vectrices du paludisme. Les deux espèces le plus souvent incriminées sont *An. gambiae* et *An. funestus*

2.3.1. Écologie vectorielle : l'anophèle femelle

- a besoin de prendre des repas sanguins pour la maturation des œufs,
- a une espérance de vie de 3 à 12 semaines,
- reste près de son lieu de naissance (< 300 m),
- pique la nuit entre le coucher et le lever du soleil,
- vit dans ou hors des maisons (endophile / exophile),
- préfère l'homme ou les animaux (anthropophile / zoophile),
- abonde dans certains gîtes et pas dans d'autres.

La longue durée de vie et la forte préférence pour l'homme des espèces africaines des vecteurs, en particulier d'*An. gambiae*, le vecteur africain du paludisme, expliquent que plus de 90 % des décès par paludisme surviennent en Afrique sub-saharienne.

Anopheles gambiae se compose d'un complexe d'espèces morphologiquement identiques de moustiques, ainsi que tous les autres principaux vecteurs du paludisme.

Une espèce vectorielle, *Anopheles stephensi*, originaire d'Asie et de la péninsule arabique, n'a pas encore été inclus dans ces complexes. *An. stephensi* est depuis longtemps le principal vecteur du paludisme en Inde. Il étend son territoire depuis 2012. Il a été détecté dans la Corne de l'Afrique, à Djibouti, en Éthiopie, en Somalie et au Soudan. Il s'adapte facilement aux environnements urbains et risque d'accroître les épidémies de paludisme dans les villes africaines. *An. stephensi* est devenu l'ennemi public numéro 1 en Afrique de l'Est. Il a été identifié pour la première fois au Kenya en décembre 2022, à 600 km au nord de Nairobi.

Il a été confirmé qu'il fait preuve d'une très grande capacité d'adaptation aux différentes conditions climatiques rencontrées dans la région et peut notamment proliférer dans les zones habituellement épargnées par le paludisme comme les villes ou les régions de haute altitude. De plus, il peut être porteur du *Plasmodium falciparum*. Enfin et surtout, *An. stephensi* est résistant à la plupart des insecticides classiquement utilisés pour lutter contre les vecteurs.

Exemple des Iles de l'océan Indien

Une vingtaine d'espèces anophéliennes sont impliquées dans les îles de l'océan Indien :

- *An. gambiae* : gîtes temporaires, côtes de Madagascar, Comores (citernes),
- *An. funestus* : collections d'eaux permanentes, Madagascar (rizières),
- *An. mascarensis* : dans le sud-est de Madagascar (Région de Fort-Dauphin), à l'île Sainte Marie,
- *An. arabiensis* : Madagascar, Ile Maurice, Ile de la Réunion. *An. arabiensis* est la seule espèce pouvant être responsable de l'émergence de cas autochtones à La Réunion ou à Maurice, bien que sa faible longévité (< 14 jours) et son comportement exophile et zoophile favorisent le maintien de l'état d'éradication. Il faut, en effet, 4 à 5 semaines pour qu'un anophèle infesté devienne infestant.

2.3.2. Transmission

Elle nécessite des conditions climatiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité (température > 18 °C pour *P. falciparum* et > 16 °C pour *P. vivax*) et d'altitude (< 1 500 m en Afrique).

D'où la notion de stabilité du paludisme :

- paludisme instable : transmission brève, vie de l'anophèle brève, peu de prémunition, forte mortalité à tout âge,
- paludisme stable : transmission prolongée, circulation anophélienne pérenne, anophèle anthropophile et à espérance de vie longue, prémunition rapide, mais mortalité infantile importante. Le paludisme stable existe dans toute l'Afrique intertropicale, sauf dans le centre des grandes villes, à une altitude supérieure à 1500 m et dans des zones de transmission faible (Sahel).

Il existe schématiquement cinq faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique, décrits en 1993 par le parasitologue Jean Mouchet (1920-2014) de l'ORSTOM.

- le faciès équatorial dans la forêt et les savanes post-forestières : paludisme stable avec transmission pérenne et prémunition forte dès l'âge de 5 ans,
- le faciès tropical dans les savanes humides : paludisme stable avec transmission saisonnière longue > 6 mois et une prémunition établie à 10 ans,
- le faciès sahélien des savanes sèches et des steppes : paludisme instable avec transmission saisonnière courte < 6 mois (par exemple : août à novembre au Mali), prémunition plus longue à établir liée à la régularité de la transmission,
- le paludisme austral des plateaux du sud de l'Afrique : paludisme instable à transmission saisonnière, immunité apparemment peu solide, risque d'épidémies,
- le paludisme des montagnes entre 1 000 et 1500 m : paludisme instable avec transmission limitée par la température (cap des 18 °C), peu ou pas d'immunité, épidémies violentes (exemple : Burundi), grandes variations interannuelles (température et pluies), problème du réchauffement climatique.

Quatre faciès épidémiologiques sont décrits à Madagascar en lien direct avec les différents types climatiques :

- paludisme stable à forte transmission toute l'année sur la côte est (faciès équatorial),
- paludisme stable mais avec forte transmission en saison des pluies (novembre à mars) sur la côte ouest et le nord (faciès tropical),
- paludisme instable à transmission liée aux précipitations dans le sud (faciès sahélien),
- paludisme instable et saisonnier (novembre à avril) sur les Hautes Terres Centrales jusqu'à 1500 mètres d'altitude (faciès montagnard).

2.4. Répartition géographique

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30 ° de latitude Nord et le 30 ° de latitude Sud.

Les pays d'Afrique subsaharienne, où la transmission est toute l'année sont : l'Afrique du Sud, l'Angola, le Bénin, le Botswana, le Burkina-Faso, le Burundi, le Cameroun, le Congo, la RDC, la Côte d'Ivoire, Djibouti, l'Érythrée, l'Eswatini (Swaziland), l'Éthiopie, le Gabon, la Gambie, le Ghana, la Guinée, la Guinée-Bissau, la Guinée équatoriale, le Kenya, le Liberia, le Malawi, le Mali, la Mauritanie, le Mozambique, la Namibie, le Niger, le Nigeria, l'Ouganda, la RCA, le Rwanda, Sao Tomé-et-Principe, la Sierra Leone, la Somalie, le Soudan, le Sud-Soudan, la Tanzanie, le Tchad, le Togo, la Zambie, le Zimbabwe. Seul, le Lesotho est indemne de paludisme. Il n'y a pas eu de cas au Cap-Vert en 2021.

Au Moyen-Orient, le paludisme sévit en Arabie Saoudite (pré-élimination), en Syrie et à Oman où la transmission est sporadique. Au Yémen, la transmission est toute l'année. Il n'y a pas eu de cas en Iran en 2021

Dans, l'océan Indien, le paludisme est endémique à Madagascar, aux Comores (excepté Mayotte), où il est en hausse, à Zanzibar. À Mayotte, où la transmission est sporadique, les cas importés représentent 3/4 des cas, en provenance de l'Union des Comores.

Le paludisme existe en Asie : l'Afghanistan (transmission saisonnière), l'Arabie Saoudite (pays en phase de pré-élimination), le Bangladesh, le Bhoutan, le Cambodge, la Corée du Nord et la Corée du Sud qui sont des zones de transmission sporadique, l'Inde (qui concentre le plus grand nombre de cas), l'Indonésie, le Népal, le Pakistan, les Philippines, le Viêt-Nam. La transmission est en hausse en Corée du Nord. Quelques cas de *P. knowlesi* sont signalés à Brunei Darussalam. Il n'y a pas eu de cas en Malaisie en 2021. La Chine a été un pays certifié exempt de paludisme en 2021.

En Océanie, le paludisme est endémique en Papouasie-Nouvelle Guinée, aux îles Salomon, au Timor-Leste, au Vanuatu,

Dans les Amériques, la transmission est toute l'année en Bolivie, Brésil, Colombie, Costa Rica, Équateur, Guatemala, Guyana, Guyane française, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, Pérou, Suriname. Il n'y a pas eu de cas à Belize en 2021.

Dans les Caraïbes, le paludisme est endémique en Haïti et en République dominicaine.

En Europe, la transmission est saisonnière et sporadique de mai à octobre dans le district de Laconie en Grèce. Il n'y a pas de risque dans les zones touristiques. Il s'agit, dans 100 % des cas, de *Pl. vivax*.

Il n'y a pas de paludisme dans les DOM-TOM, sauf en Guyane.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) signale chaque année les changements de groupe des pays d'endémie (Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, hors-série du 02 juin 2022.

2.5. Immunité contre le paludisme : notion de prémunition

L'immunité contre le paludisme est complexe et soulève de nombreuses questions. Le paludisme stimule l'immunité innée et l'immunité adaptative (CD4 et CD8). C'est un état d'immunité relative ou prémunition : équilibre hôte-parasite acquis après plusieurs années d'exposition si la transmission est constante, acquis progressivement en 5 à 10 ans au prix d'une mortalité infantile élevée. C'est une immunité labile, qui disparaît en 12 à 24 mois chez le sujet immun qui quitte la zone d'endémie, chez la femme enceinte au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse et chez le splénectomisé.

L'acquisition lente et progressive de la prémunition est couplée avec l'acquisition d'anticorps protecteurs dont la spécificité reste inconnue. Ceci permet cependant de comprendre la fréquence du paludisme chez les femmes enceintes primipares car au niveau du placenta, les GR parasités vont exprimer un nouveau variant antigénique PfEMP1, lequel étant inconnu du système immunitaire, l'immunité préexistante devient inopérante. Ce variant antigénique entraîne la sécrétion d'IgG spécifiques à la grossesse, anticorps apparaissant après 20 semaines d'aménorrhée chez les primipares et réapparaissant plus tôt chez les multipares, pour ensuite diminuer dans le post-partum.

Des facteurs génétiques confèrent une résistance, en particulier des facteurs de résistance érythrocytaires : modifications de la chaîne β de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE),

modifications des taux de synthèse des chaînes de globine (thalassémies), modifications d'un enzyme érythrocytaire essentiel (G6PD), modifications des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire).

En Afrique subsaharienne, il est admis que le paludisme est dû à *P. falciparum* et à *P. ovale*, plus rarement à *P. malariae*, mais que les populations de cette région ne sont pas infectées par *P. vivax*, car ce paludisme-là nécessite la présence du sous-groupe Duffy sur les hématies, l'antigène Duffy étant le récepteur de *P. vivax*. Or, dans cette région, les africains sont majoritairement Duffy négatifs. Cependant, une part croissante de patients d'Afrique et d'Amérique du sud est infectée par *P. vivax* bien que leurs globules rouges soient indemnes de la protéine de surface Duffy.

Par ailleurs, le groupe sanguin O est protecteur contre *P. falciparum*, ce explique que ce groupe sanguin soit si commun dans les régions où sévit le paludisme (au Nigeria, plus de la moitié de la population appartient au groupe O, ce qui la protège du paludisme).

2.6. Chimiorésistance

2.6.1. Du vecteur

Le rapport mondial sur la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme (2010-2016) publié par l'OMS [a](#) fait apparaître que la résistance aux quatre classes d'insecticides les plus couramment utilisés : pyréthrinoïdes, organochlorés, carbamates et organophosphorés, est répandue chez les principaux vecteurs du paludisme dans les Régions Afrique, Asie du Sud-Est, Amériques, Méditerranée orientale et Pacifique occidental. Il y a une expansion rapide des résistances aux insecticides chez les principaux vecteurs du paludisme, en particulier d'*A. gambiae* aux pyréthrinoïdes en Afrique subsaharienne. Deux formes de lutte anti-vectorielle sont efficaces : les moustiquaires imprégnées d'insecticides à imprégnation durable, la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations

Or, une grande partie des succès obtenus contre le paludisme l'ont été grâce à la lutte antivectorielle, largement tributaire de l'emploi des pyréthrinoïdes, seule catégorie d'insecticides utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et des moustiquaires à imprégnation durable (MID). Ces dernières années, une résistance des moustiques aux pyréthrinoïdes a fait son apparition dans de nombreux pays et ne cesse d'augmenter. Cependant, cette résistance a été rarement associée à une baisse de l'efficacité des MII qui restent efficaces pour la prévention du paludisme.

Pour la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations, il est recommandé d'utiliser les différentes classes d'insecticides en alternance afin d'éviter la résistance (organophosphatates, néonicotinoïdes). La résistance du vecteur aux insecticides est particulièrement préoccupante en Afrique subsaharienne et en Inde.

Dans les régions où une invasion d'*An. stephensi* est suspecte ou confirmée, l'OMS recommande de recourir à la surveillance vectorielle pour délimiter sa propagation géographique.

2.6.2. Chimiorésistance du plasmodium

La résistance du plasmodium aux antipaludiques est corrélée avec la présence de points de mutation dans la séquence de protéines parasitaires cibles.

2.6.2.1. Tout d'abord à la chloroquine La résistance des plasmodium à la chloroquine a intéressé essentiellement *P. falciparum*, mais des souches de *P. vivax* sont chloroquinorésistantes en Papouasie Nouvelle Guinée, en Asie du sud-est (Birmanie, Vietnam), en Amazonie.

Dès 1957, les premiers cas de résistance à la chloroquine sont apparus en Asie et en Amérique du sud. Cette résistance s'est ensuite répandue sur les deux continents, puis en Afrique (1980) où elle touche aujourd'hui la totalité des zones d'endémie palustre.

La chloroquino-résistance est caractérisée par la persistance de parasites asexués dans les hématies du patient 7 jours après le début d'un traitement bien conduit par la chloroquine (25 mg/kg pendant 3 jours).

L'évaluation de la résistance en fonction de la parasitémie permet de définir trois seuils de résistance

- résistance de stade RI : disparition des parasites au 7^{ème} jour, suivie d'une réapparition,
- résistance de stade RII : diminution de la parasitémie,
- résistance de stade RIII : aucune diminution de la parasitémie.

Les résistances de stade RI, RII, RIII permettent de séparer les pays infectés en 3 groupes 1, 2, 3, appelés par l'OMS les zones A, B, C. Les pays du groupe 0 sont des pays sans paludisme.

Tous les pays d'Afrique sub-saharienne sont du groupe 3.

Dans l'océan Indien : Madagascar, l'Union des Comores, Mayotte, le Mozambique sont du groupe 3 (RIII). L'OMS a certifié l'élimination autochtone du paludisme à La Réunion en 1979. Le dernier cas de paludisme autochtone à Maurice date de 1997. Aux Seychelles et à Rodrigue, il n'y a pas de risque palustre car il n'y a pas d'anophèle.

2.6.2.2. Puis aux autres médicaments

- pour la quinine : les premiers cas documentés de résistance à la quinine ont été rapportés dans les années 1960 au Brésil et en Asie du sud-est, puis deviennent moins rares depuis les années 1980 en Asie, en Amérique du sud et en Afrique.

- pour l'amodiaquine : des résistances croisées à la chloroquine et à l'amodiaquine ont été observées in vivo et in vitro. Cependant, l'amodiaquine semble plus efficace que la chloroquine, même dans les zones où la résistance à la chloroquine est élevée.

- pour la méfloquine, molécule apparue à la fin des années 1970 : il a été observé l'apparition et la propagation de souches résistantes en Asie. Des résistances à l'association artésunate-méfloquine se sont développées sur le continent asiatique.

- pour la sulfadoxine-pyriméthamine : l'efficacité de la pyriméthamine a rapidement diminué en raison du développement rapide d'une résistance du parasite à cette molécule en Afrique de l'est (Kenya, Tanzanie). La pyriméthamine a alors été associée à la sulfadoxine. Il y a dix ans, cette association était encore recommandée dans la plupart des pays africains dans le traitement de l'accès simple à *P. falciparum*. Puis la résistance à l'association sulfadoxine-pyriméthamine s'est étendue rapidement. Cependant, elle connaît un regain d'intérêt dans le traitement préventif intermittent du paludisme.

- pour les dérivés de l'artémisinine (ACT) : l'artémisinine, connue depuis 2 000 ans en Chine, n'a été étudiée en Occident que depuis les années 1970 et introduite dans la pharmacopée au début des années 1990. La résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine est connue depuis 2008 dans le Bassin du Mékong en Asie du sud-est. Des souches résistantes ont été décelées au Cambodge, au Myanmar, en Thaïlande, au Viet Nam et au Laos. Pour stopper la propagation de la résistance à l'artémisinine, le Comité de pilotage de la lutte antipaludique de l'OMS a recommandé en septembre 2014 d'adopter comme objectif l'élimination du paludisme dans le Bassin du Mékong d'ici à 2030. Les pays du Bassin du Mékong ont vu le nombre de cas de paludisme chuter de 93 % de 2000 à 2020, cette baisse accélérée des cas à *P. falciparum* étant notable compte-tenu de la menace que représente la résistance aux médicaments antipaludiques dans cette sous-région.

Des mutations du gène Pfk13 ont été identifiées en tant que marqueurs moléculaires de résistance partielle à l'artémisinine. Ces mutations ont aussi été détectées au Guyana, en Papouasie-Nouvelle-Guinée.

En Afrique, les ACT restent le meilleur traitement disponible contre le paludisme à *P. falciparum*. L'émergence et la diffusion de parasites capables de résister aux dérivés de l'artémisinine ont été détectés au Rwanda. Elle résulte de l'émergence de mutants locaux, alors que l'émergence de parasites résistants aux autres médicaments était due jusqu'ici à la propagation de parasites résistants d'Asie du Sud-Est.

Quelques échecs thérapeutiques rapportés à l'atovaquone-proguanil, à l'artéméthér-luméfantrine ou à la dihydro-artémisinine-pipéraquline incitent à recommander des contrôles post-thérapeutiques tardifs (J28) pour ces médicaments à longue durée d'élimination.

3. Étude clinique

3.1. Tableaux communs aux quatre plasmodium

3.1.1. Accès palustres simples

3.1.1.1. Accès de primo-invasion chez les sujets non immuns. Le délai après la piqûre infectante est variable : classiquement de 11 jours (entre 7 et 14 jours), en fait peut être long chez le sujet sous chimioprophylaxie inadéquate (parfois supérieur à un an)
- fièvre > 39 °C, frissons, sueurs, céphalées, myalgies, malaise général, anorexie.
- tableaux trompeurs : fièvre modérée (syndrome grippal), cytopénie isolée chez des sujets suivant une chimioprophylaxie incorrecte.

3.1.1.2. Accès chez les sujets immuns : le portage d'infections plasmodiales asymptomatiques est fréquent dans les zones où la transmission est pérenne. Il faut penser à une autre maladie infectieuse associée à un paludisme - infection avec portage "asymptomatique".

3.1.1.3. Accès répétés liés à des reviviscences schizogoniques ou accès intermittents. Frissons, chaleur, sueurs, accès se répétant tous les deux jours : fièvre tierce maligne à *P. falciparum* ou bénigne à *P. vivax*, *P. ovale*, ou tous les trois jours : fièvre quarte bénigne à *P. malariae*. Ces accès s'accompagnent d'une splénomégalie.

La splénomégalie est le témoin de la prémunition, sa présence et son degré chez les enfants de moins de 10 ans constituent un des marqueurs du niveau d'endémie palustre (indice splénique).

3.1.2. Paludisme viscéral évolutif (PVE)

Principales caractéristiques du PVE :

- infections palustres répétées,
- enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant en zones d'endémie, expatriés dans des zones où existent des souches chloroquinorésistantes,
- anémie, cytopénie,
- fièvre modérée et intermittente,
- splénomégalie constante, modérée,
- recherche d'hématozoaires positive par intermittence avec parasitémie faible,
- sérologie antipalustre : titre des anticorps très élevés (IgG),
- réponse au traitement assez rapide,
- plasmodium en cause : en principe tous, en pratique surtout *P. falciparum*.

Il faut différencier le **PVE** et la **Splénomégalie palustre hyper-immune (SPH)** ou malarique hyperactive (ancienne splénomégalie tropicale), forme chronique du paludisme avec le PVE et la néphropathie quartane.

Principales caractéristiques de la SPH :

- adultes vivant en zones d'endémie,
- splénomégalie volumineuse,
- absence de fièvre,
- recherche d'hématozoaires négative,
- sérologie antipalustre : titre très élevé d'anticorps (IgM),
- réponse au traitement très lente : prescrire en premier les dérivés de l'artémisinine, puis relais par la chloroquine pendant 6 mois pour son action immuno-modulatrice.

3.1.3. Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)

Bien connue avant 1950, en rapport avec les prises de quinine dans une zone d'endémie à *P. falciparum*, la FBH a resurgi au cours de ces dernières années. Les cas sont toujours observés avec la quinine, mais aussi avec des molécules de structure chimique apparentée (halofantrine). L'importance d'une polymédication associant deux ou plusieurs antipaludiques est soulignée.

La FBH associe :

- fièvre élevée + hémoglobinurie macroscopique (urines couleur porto) due à une hémolyse intravasculaire aiguë,
- choc, anémie aiguë, insuffisance rénale aiguë (IRA),
- pronostic sévère : mortalité de l'ordre de 20 %, morbidité élevée : 90 % des patients présentent une IRA nécessitant dans un cas sur deux une épuration extra-rénale,
- diagnostic différentiel avec l'hémolyse aiguë associée à une forte parasitémie au cours d'un paludisme grave et avec l'hémolyse médicamenteuse (amino-8-quinoléines, sulfamides et sulfones en cas de déficit en G6PD).

La FBH est une contre-indication absolue à l'emploi d'amino-alcools.

PVE et FBH sont des formes sévères du paludisme à *P. falciparum*, mais restent classées en dehors des accès palustres graves.

3.1.4. Les néphropathies du paludisme : la néphrite quartane est une néphropathie glomérulaire chronique de l'enfant avec syndrome néphrotique impur due à *P. malariae*, liée à une glomérulopathie par dépôts de complexes immuns et **les néphropathies aiguës glomérulaires et/ou tubulaires** du paludisme grave à *P. falciparum*, le plus souvent chez l'adulte.

3.2. Accès palustres graves à *P. falciparum*

3.2.1. Les critères de paludisme grave ont été actualisés par l'OMS en 2000. Ces critères sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant. Les critères de l'OMS du paludisme grave chez l'enfant ont été adaptés à l'enfant voyageur en 2019.

Tableau I - Critères de gravité 2000 de l'OMS du paludisme grave

Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre < 2 chez l'enfant de moins de 5 ans)
Troubles de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9)
Convulsions répétées (> 1/ 24 heures)
Prostration
Syndrome de détresse respiratoire
Ictère (clinique)
Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15 %)
Hyperparasitémie (> 4 % chez le sujet non immun ou > 20 % chez le sujet immun)
Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique
Insuffisance rénale - adulte : diurèse < 400 mL /24h. ou créatininémie > 265 µmol/L - enfant : diurèse < 12 mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge
Collapsus circulatoire (TAS <50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans)
Hémorragie anormale
Œdème pulmonaire (radiologique)

3.2.2. Accès pernicleux palustre ou neuropaludisme ou paludisme cérébral

- température : 39 °C jusqu'à 42 °C
- coma calme avec hypotonie et aréflexie. Chez l'adulte ; coma hypotonique sans convulsion ni signe focal. Chez l'enfant : convulsions.
- score de Glasgow < 9.
- absence de signes méningés, mais ponction lombaire obligatoire.
- convulsions > 2 / 24 h (enfants).
- parfois, manifestations psychiatriques au début.
- anémie.
- + autres critères de gravité.

3.2.3 Accès palustres graves (autres que le neuropaludisme)

La présence d'un seul des critères du paludisme grave lors de l'examen clinique initial définit l'accès palustre grave qui doit être traité comme un neuropaludisme.

Dans les deux cas, la mortalité est élevée, supérieure à 10 %, voire à 30 % avec risques de séquelles chez l'enfant dans 10 % des cas (épilepsie, cécité corticale), particulièrement au décours d'une hypoglycémie.

Le rapport 2018 insiste sur l'anémie liée au paludisme, qui, faute de traitement, peut entraîner la mort en particulier dans les populations vulnérables, femmes enceintes et enfants de moins de 5 ans. Les enquêtes menées en Afrique entre 2015 et 2017 montrent que parmi les enfants de moins de 5 ans, la prévalence de l'anémie atteint 61 %, dont 3 % d'anémie grave et que chez les enfants présentant un résultat positif à un test de dépistage du paludisme, 79 % présentent une anémie, dont 8% d'anémie grave.

3.3. Formes cliniques du paludisme

3.3.1. Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie)

Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les anticorps maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois. L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.

3.3.1.1. Les accès palustres simples

- toute fièvre chez un enfant en zone d'endémie palustre doit faire évoquer le paludisme,

- elle peut être isolée ou accompagnée de signes digestifs (vomissements, diarrhée surtout chez le nourrisson), de céphalées, de convulsions,
- la présence de convulsions ne doit pas être abusivement attribuée à une fièvre élevée, mais doit faire craindre l'installation d'un neuropaludisme.

3.3.1.2. Les formes graves. Trois formes cliniques graves prédominent : le neuropaludisme, l'anémie grave, la détresse respiratoire. Les facteurs de gravité sont : le neuropaludisme (profondeur du coma, convulsions répétées, âge < 3 ans, parasitémie > 10 %), et l'hypoglycémie attribuée au paludisme. En zone d'endémie, plus de 90 % des décès sont observés chez des enfants.

Un coma peut survenir brutalement 12 à 24 heures après le début de la fièvre. L'examen du fond d'œil peut montrer des anomalies dont la sévérité est corrélée à la gravité (pâleur rétinienne, modifications vasculaires et/ou hémorragies rétiniennes et exsudats). Devant des troubles de la conscience, il faut rechercher une complication cérébrale (si possible par IRM) et éliminer une méningite bactérienne par une PL en l'absence de contre-indication. Le syndrome de détresse respiratoire est en rapport avec l'acidose métabolique (dyspnée d'acidose). La défaillance cardio-respiratoire se définit par une hypotension (pression systolique inférieure à 70 mm Hg) associée à des signes de choc. L'hypotension doit faire suspecter une co-infection (à BGN), une infection nosocomiale ou une déshydratation chez le nourrisson.

3.3.1.3. Le paludisme congénital : la réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

3.3.2. Paludisme de l'adulte

Classiquement, l'adulte autochtone ne présente pas de formes graves en zone d'endémie palustre. En pratique, le paludisme grave de l'adulte est une réalité. C'est une pathologie émergente dont la recrudescence actuelle relève de plusieurs facteurs : urbanisation non contrôlée croissante, variations climatiques, usage erroné des antipaludiques, prolifération dense d'anophèles dans les quartiers périphériques des villes.

La fréquence des douleurs abdominales au cours du paludisme de l'adulte ne doit pas faire méconnaître les formes compliquées comme la rupture splénique, l'infarctus splénique, la torsion splénique, la cholécystite acalculuse aiguë, voire la pancréatite aiguë rarement rapportée.

Par rapport au paludisme de l'enfant, l'hypoglycémie et l'anémie sont rares. On note la fréquence des tableaux polymorphes associant état de choc, insuffisance rénale, coagulopathie, hémoglobinurie et détresse respiratoire, l'atteinte neurologique étant alors au second plan. La mortalité est proche de 20 %. On note la fréquence des infections nosocomiales et des décès par choc septique.

3.3.3. Paludisme de la femme enceinte

Le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte, surtout pendant le 3^{ème} trimestre et à l'accouchement. Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité fœto-maternelle, accès pernicieux palustre dans les régions d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme stable, problèmes d'anémie chez la mère et retard de croissance fœtale responsable d'un déficit pondéral à la naissance, principalement marqué chez les primipares. Fréquence de l'hypoglycémie sévère après début du traitement par la quinine (qui favorise la libération d'insuline), de l'œdème pulmonaire, de l'anémie.

La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie doit être systématique.

Le rapport 2019 insiste particulièrement sur les conséquences du paludisme sur la santé maternelle et infantile.

3.3.4. Le paludisme transfusionnel

Il survient 2 à 3 semaines après une transfusion. Dans les pays développés, le dépistage se fait chez les donneurs de sang ayant séjourné en zone d'endémie palustre depuis plus de 4 mois et jusqu'à la 3^{ème} année après leur retour, un séjour remontant à moins de quatre mois en zone d'endémie est une contre-indication absolue à un don homologue.

3.3.5. Le paludisme et l'infection à VIH/Sida

Les infections par le plasmodium et le VIH sont deux problèmes majeurs de santé publique notamment en Afrique subsaharienne. L'infection par le VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant que l'immunodépression est profonde. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé. La prise en charge comprend, outre le traitement de l'infection à VIH, l'application à large échelle des mesures de prévention du paludisme, l'utilisation du cotrimoxazole ou du traitement préventif intermittent du paludisme au cours de la grossesse, le traitement curatif de tout patient parasitémique fébrile, ainsi que l'amélioration de la sécurité transfusionnelle.

L'OMS recommande que toutes les femmes enceintes infectées par le VIH vivant dans des zones d'endémie palustre reçoivent un traitement préventif intermittent antipaludique par au moins deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine afin de limiter les conséquences materno-placentaires de l'infection plasmodiale en association avec l'utilisation systématique des moustiquaires imprégnées.

Quant à la chimioprophylaxie par le cotrimoxazole recommandée chez les patients infectés par le VIH en Afrique subsaharienne lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³, elle est très intéressante pour son efficacité antipaludique. Plusieurs études ont montré que le cotrimoxazole diminuait l'incidence des accès palustres et de la mortalité chez les patients infectés par le VIH.

3.3.6. Les formes graves à *P. vivax*

L'OMS estime qu'il y a environ 130 à 390 millions de cas de *P. vivax* chaque année, essentiellement en Asie du sud-est (52 %), dans les pays de l'est méditerranéen (15 %), et en Amérique du sud (13 %). Les symptômes sont classiques : frissons; fièvre, malaise, céphalées, myalgies comme pour les autres espèces, mais la fièvre est souvent plus élevée qu'avec *P. falciparum*. L'évolution de *P. vivax* peut durer plusieurs années entraînant une hypoprotidémie, des œdèmes et une perte de poids importante. Une évolution mortelle est possible par anémie sévère, troubles respiratoires, malnutrition, voire coma. Chez la femme enceinte, *P. vivax* est une cause fréquente d'anémie et de réduction du poids de naissance.

3.3.7. Le paludisme d'importation

Au cours de l'année 2021, 2 185 cas de paludisme ont été déclarés en France au Centre National de Référence (CNR) du paludisme, dont 8 cas présumés autochtones (dont 2 cas aéroportuaires et 4 cas nosocomiaux). Les pays de contamination sont majoritairement situés en Afrique subsaharienne (99,3 %). Les patients infectés sont majoritairement d'origine africaine (90,6 %). *P. falciparum* est responsable de 88,5 % des cas. *P. vivax* est responsable de 34 accès. La proportion des formes graves reste élevée (16,2 %). Huit décès ont été déclarés (0,37 % sur l'ensemble des cas et 2,3 % des formes graves). Les chiffres sont proches de ceux observés avant la période aiguë de COVID-19.

3.3.8. Le syndrome neurologique post-paludisme (SNPP)

Le SNPP est défini comme une encéphalopathie post-infectieuse survenant dans les deux mois qui suivent une infection par *P. falciparum* traitée et guérie. Les signes cliniques sont un syndrome confusionnel aigu, des crises d'épilepsie ou d'autres signes neurologiques ou psychiatriques. Ses relations avec les autres syndromes neurologiques post-infectieux sont discutées, en particulier avec l'encéphalopathie aiguë disséminée, répondant à la corticothérapie. Il faut différencier le SNPP de la rechute d'un accès palustre. L'amélioration est spontanée, sans corticothérapie.

4. Diagnostic

L'OMS recommande que dans tous les cas présumés, le paludisme soit confirmé par un diagnostic basé sur la recherche des plasmodium par microscopie ou test de diagnostic rapide (TDR) avant d'administrer un traitement.

4.1. Diagnostic clinique : il y a de grandes difficultés à porter un diagnostic clinique.

4.2. Diagnostic biologique

4.2.1. Non spécifique

- ont un intérêt diagnostique : la thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, une hémoglobine « limite » ou basse, une hyperbilirubinémie, stigmata d'une hémolyse, des ALAT augmentées (< 2 N).

- ont un intérêt pronostique : la thrombopénie, l'acidose, l'insuffisance rénale, l'hypoglycémie (critères de gravité).

4.2.2. Spécifique

4.2.2.1 Diagnostic direct

4.2.2.1.1. Les techniques microscopiques conventionnelles, frottis mince, goutte épaisse demeurent la référence. Elles nécessitent une méthodologie simple, mais précise et rigoureuse et un long apprentissage. La sensibilité est corrélée au temps d'observation (pour un frottis : lecture d'au moins 100 champs, en pratique 20 minutes).

Le frottis mince permet :

- l'étude morphologique des hématozoaires,
- le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales (il reste toujours un défi même pour un lecteur averti).

La goutte épaisse, examen de référence de l'OMS, est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité (seuil de détection d'hématies parasitées/ μ L) est de 20 hématies parasitées/ μ L, 10 fois plus élevée que celle du frottis mince (100 à 200). Le problème du diagnostic d'espèce se pose rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique.

4.2.2.1.2. La technique microscopique par fluorescence

La coloration fluorescente des acides nucléiques par l'acridine orange : le malaria-test QBC (*quantitative buffy-coat*). Cette technique qui nécessite un équipement particulier a une sensibilité de 5 hématies parasitées/ μ L.

4.2.2.1.3. La détection des antigènes du paludisme par immunochromatographie : les tests de diagnostic rapide (TDR).

Plusieurs TDR par immunochromatographie sont disponibles (actuellement plus de 20 de ce type dans le commerce), classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. La plupart, à l'exception de la série OptiMal, permettent la mise en évidence de l'HRP2 (*Histidin Rich Protein 2*) spécifique de *P. falciparum* ; certains permettent la mise en évidence de la pLDH (*Plasmodium lactate deshydrogenase*) : Pf pour *P. falciparum*, Pv pour *P. vivax* ; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales. La sensibilité et la spécificité revendiquées par les constructeurs de ces tests sont comparables. 2,2 milliards de TDR ont été distribués par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme entre 2010 et 2020, dont 88 % en Afrique subsaharienne.

Le tableau II résume les caractéristiques de neuf TDR du paludisme

	Paluto p®	Kat-Quick Malaria®	ICT Malaria®	OptiMAL Pf®1	Now ICT Malaria®	OptiMAL Pf®2	Toda Malaria diag4+®	Palutop+4®	Core Malaria®
Distributeur	All Diag	AES	Fumouze	Diagnostic laboratories	Fumouze	Diagnostic laboratories	Toda Pharma	All Diag	Core diagnostics
Nombre d'antigènes détectés	1	1	1	1	4	4	4	4	4
Antigène (s) détecté(s)	HRP2 (1)	HRP2	HRP2	Pf-LDH (2)	HRP2 et Pan-LDH (3)	Pf-LDH et Pan-LDH	HRP2 et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH (4) et Pan-LDH	HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH
Espèce(s) détectée(s)	Pl. falciparum	Pl. falciparum	Pl. falciparum	Pl. falciparum	Pl. falciparum + autres espèces (5)	Pl. falciparum + autres espèces (5)	Pl. falciparum + autres espèces (5)	Pl. falciparum + autres espèces (6)	Pl. falciparum + autres espèces (6)

(1) HRP2 : spécifique de *Pl. falciparum*

(2) Pf-LDH : LDH spécifique de *P. falciparum*

(3) Pan-LDH : LDH commune aux quatre espèces plasmodiales

(4) Pv-LDH : LDH spécifique de *Pl. vivax*

(5) Le test ne différencie pas les espèces *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* entre elles

(6) Le test différencie *P. vivax*.

Pour *P. falciparum*, la meilleure sensibilité est obtenue avec l'HRP2 (95 %), sauf pour les souches amazoniennes (25 à 40 % de souches non sécrétrices d'HRP2) et la meilleure spécificité avec la Pf-LDH (98 %). La sensibilité de la Pv-LDH est de 76-100 % pour *P. vivax*.

Les limites des TDR dans le diagnostic du paludisme

Les TDR antigéniques sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Cependant, les tests rapides ont des limites :

- les faux négatifs sont dus à une faible parasitémie de l'ordre de 100 parasites par μL , soit 0,002 % d'hématies infectées. Or, il est fréquent de mettre en évidence en pathologie d'importation ou chez le voyageur non immun en zone d'endémie sous chimioprophylaxie non ou mal adaptée des parasitémies très faibles. Le résultat des TDR peut donc être faussement négatif.

- les faux positifs, moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés. De plus, la persistance de la circulation de l'HRP2 après disparition des parasites du sang circulant est trouvée jusqu'à 15 jours après négativité des tests microscopiques.

La stratégie d'utilisation des TDR dans le diagnostic du paludisme :

- en zone d'endémie, les TDR évitent l'utilisation systématique du traitement présomptif qui contribue à la sélection des souches de *P. falciparum* résistantes.

A Madagascar, où la répartition des espèces est de 90 % pour *P. falciparum* et 6,3 % pour *P. vivax* (surtout sur les Hautes Terres), le choix est un TDR de type HRP2 pour dépister *P. falciparum* et LDH pour *P. vivax* (par exemple Core Malaria pan/pv/pf).

- au retour d'une zone d'endémie, le diagnostic du paludisme d'importation doit être microscopique : frottis mince ou goutte épaisse, associé ou non à un TDR,
- chez le voyageur, l'autodiagnostic par un TDR n'est pas légitime.

Un fait nouveau : des niveaux croissants de suppression de l'HRP2 menacent la capacité à dépister et à traiter de manière appropriée les personnes infectées par *P. falciparum*. Le gène HRP2 manquant permet au parasite d'échapper au dépistage par un TDR spécifique de *P. falciparum*. L'OMS a demandé en 2018 aux pays rapportant des suppressions de gènes pflhrp2/3 de mener des études pour décider du changement de TDR (suppressions du gène pflhrp2 > 5 % causant de faux résultats de TDR négatifs). En mai 2021, le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique de l'OMS a demandé l'adoption de mesures urgentes pour riposter contre l'augmentation de la prévalence de ces parasites dans tous les pays d'endémie palustre, plus particulièrement dans la Corne de l'Afrique.

4.2.2.1.4. La mise en évidence des antigènes parasitaires par technique ELISA (pLDH, HRP2).

4.2.2.1.5. Les techniques de biologie moléculaire : la PCR permet la détection de parasitémies très faibles (intérêt : voyageurs sous chimioprophylaxie)

4.2.2.2. Diagnostic indirect

La détection des anticorps dans le sérum ou le plasma par technique ELISA n'a pas de place pour le diagnostic des accès palustres sur le terrain : elle ne permet pas de différencier une infection palustre en cours d'un paludisme antérieur. Elle permet un diagnostic rétrospectif du paludisme chez un sujet non immun. Elle a néanmoins trois indications : étude d'une fièvre prolongée inexplicée hors zone d'endémie, dépistage chez les donneurs de sang, études épidémiologiques.

Le diagnostic précoce du paludisme est essentiel pour la mise en œuvre d'un traitement précoce, afin de réduire l'intensité de la maladie et d'éviter le décès. L'OMS recommande que tous les cas présumés de paludisme soient confirmés par microscopie ou test de diagnostic rapide avant d'administrer un traitement. La confirmation parasitologique doit être obtenue en moins de 30 minutes, Le frottis permet l'identification de l'espèce et le calcul de la parasitémie, mais il ne peut pas être pratiqué partout. D'où l'intérêt des TDR.

Un nouveau test pour la détection directe de *P. falciparum*, le test *Illumigene Malaria*, s'appuie sur la technique moléculaire LAMP innovante (détection d'ADN par *Loop-Mediated Amplification*). Le résultat est obtenu en une heure.

En résumé, le diagnostic biologique du paludisme est, dans l'idéal, une technique de détection sensible : goutte épaisse ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide de type LAMP et un frottis mince pour évaluer la parasitémie et identifier l'espèce. L'alternative est un TDR qui doit impérativement détecter l'antigène HRP2 et le frottis mince.

Un prélèvement sanguin est nécessaire pour l'étude des résistances aux antimalariques.

En cas de résultat négatif ou douteux, il faut réitérer les recherches 12 ou 24 heures plus tard. La PCR, qui est opérationnelle dans la plupart des laboratoires de référence, est un recours utile dans les situations difficiles.

4.3. Le diagnostic différentiel du paludisme : la babésiose.

La babésiose est une maladie cosmopolite causée par des parasites intra-érythrocytaires (*Babesia* spp.), transmises à divers animaux par des tiques. La maladie humaine est connue sur le continent américain (*Babesia microti*) et en Europe (*B. divergens*). En Afrique, des cas humains ont été décrits au Mozambique, au Soudan, en Côte d'Ivoire et en Afrique du sud, posant un diagnostic différentiel avec le paludisme d'autant que les caractéristiques cliniques et biologiques (en particulier, les formes rondes au sein des hématies) des deux maladies sont proches. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin et la goutte épaisse. La PCR est peu disponible. La quinine et la clindamycine sont les traitements recommandés.

5. Traitement

De plus en plus de résistances se développent contre les traitements actuels du paludisme, et les chercheurs tentent d'identifier de nouvelles armes pour éliminer le paludisme. Les traitements étudiés ci-dessous concernent des médicaments à notre disposition. La chloroquine, n'étant plus disponible sous sa forme sirop depuis juillet 2021 et sous sa forme comprimé depuis décembre 2022, a été retirée de la liste des schizonticides érythrocytaires.

5.1. Les antipaludiques

5.1.1. Classification des antipaludiques

5.1.1.1. Schizonticides érythrocytaires

- Amino-4-quinoléines : amodiaquine utilisée en association, pipéraquline utilisée en association.
- Amino-alcools : quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®), méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfántrine.
- Sesquiterpènes : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméther, artésunate.
- Antimétabolites :
 - antifoliques : sulfadoxine, dapsonne,
 - antifoliniques : proguanil (Paludrine®), pyriméthamine (Malocide®),
 - antibiotiques : cyclines (Doxypalu®, Granudoxy®Gé, Vibraveineuse®), clindamycine (Dalacine®, Zindacine®),
 - analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

5.1.1.2. Schizonticides intra hépatiques

- Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafenoquine (Krintafel®, Arakoda®).
- Antimétabolites : proguanil, cyclines.

5.1.1.3. Gamétocytocides :

- Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafenoquine (Krintafel®, Arakoda®).

5.1.1.4. Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum*.

Certaines de ces associations sont anciennes :

- Quinine + tétracyclines en zones de quininorésistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie);
- Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)
- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®, utilisé en Asie du sud-est),

Les « nouveaux » antimalariques sont tous associés, au moins en bithérapie :

- soit en associations libres (2 sortes de comprimés) : artésunate+ sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®), artésunate + amodiaquine (Arsucam®), artésunate+ méfloquine (Artequin®) ;
- soit en associations fixes (FDC : fixed dose combination) : atovaquone+ proguanil (Malarone®), artéméther + luméfántrine (Coartem®/Riamet®), artésunate+ amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®).

5.1.2. La quinine est un schizonticide endo-érythrocytaire. Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *P. falciparum*.

- elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires,
- suivant la gravité du tableau clinique, la voie d'administration et la posologie sont différentes :
 - en cas d'accès simple : posologie classique de 24 mg/kg/j. (en pratique 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, pendant 7 jours, injectable ou per os),
 - en cas de critères de gravité, dose de charge : 17 mg/kg de quinine base en 4 h., puis dose d'entretien de 8 mg/kg en 4 h., toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours,
 - nécessité de calculer les doses de quinine base : le Quinimax® est directement exprimé en alcaloïdes bases (98 % de quinine base, forme galénique de Quinimax®),
 - si le paludisme est contracté en zone de quinino-résistance (Asie du sud-est, Amazonie) : adjoindre la doxycycline, 200 mg/j ou la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures
 - elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]
- elle entraîne fréquemment des acouphènes, même aux doses normales
- elle peut être cause d'hypoglycémie sévère (hyperinsulinisme) chez la femme enceinte,
- la seule contre-indication (CI) : les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobinurique,
- la grossesse et l'allaitement ne sont pas des CI,
- il faut faire attention au surdosage en quinine, se méfier d'une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus : la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

5.1.3. Les autres antimalariques schizonticides utilisés en monothérapie

- amino 4 quinoléines :

- amodiaquine et pipéraquine sont utilisés en association : artésunate+amodiaquine, arténimol+pipéraquine.

- amino-alcools autres que la quinine :

- méfloquine (Lariam®) : posologie : 25 mg/kg en 2 ou 3 prises; seule présentation : comprimés de 250 mg; CI : antécédents psychiatriques ou de convulsions; effets neuropsychiques, vomissements

- halofantrine (Halfan®) : posologie, 25 mg/kg en 3 prises; présentation, comprimés à 250 mg ; suspension buvable à 100 mg/5 ml; nécessité d'une 2^{ème} cure d'halofantrine 7 jours plus tard pour éviter une éventuelle rechute plasmodiale chez un sujet non immun. CI : patients à risque cardiaque d'où la réalisation préalable d'un électrocardiogramme avant une cure d'halofantrine à la recherche d'un éventuel allongement de l'espace QT.

- dérivés de l'artémisinine en monothérapie

- **artéméther** (Paluther®) dérivé de l'artémisinine utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. Il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.

- **artésunate par voie intraveineuse** : c'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *Pl. falciparum* chez l'enfant et l'adulte. L'artésunate IV (Malacef® 60 mg) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection : 3 ml par minute) à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Elle est délivrée par ATU nominative. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours. Ont été observés des d'anémies hémolytiques tardives à la suite du traitement à l'artésunate injectable chez des voyageurs non immuns et chez des enfants africains présentant un paludisme grave, en

particulier les patients ayant une hyperparasitémie. Le Malacef® doit être remplacé par l'Arteson® (flacons de poudre d'artésunate de 30, 60, 120 mg pour administration IV). Paluther® et Malacef® sont des spécialités disponibles en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative.

5.1.4. Les anciens antimalariques utilisés en bithérapie : sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®)

Il se présente en comprimés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine; posologie : 3 comprimés en une prise (adulte), enfant : 1 cp/10 kg. Résistance de souches de *P. falciparum* d'Asie, d'Afrique de l'est, d'Amérique du sud. Toxicité hématologique et cutanée

5.1.5. Les « nouveaux » antimalariques utilisés en bithérapie

5.1.5.1. Association atovaquone + proguanil (Malarone®). Dosage adultes et enfants > 40 kg : comprimés à 250 mg d'atovaquone et à 100 mg de proguanil ; dosage enfants de 11 à 40 kg : comprimés à 62,5 mg d'atovaquone et à 25 mg de proguanil. Elle est prescrite dans le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* et en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum*. La posologie dans le traitement de l'accès simple est de 20/8 mg/kg/j pendant 3 jours en prise unique quotidienne, soit 4 cp adulte par jour si plus de 40 kg de poids, 3 cp adulte de 31 à < 40 kg, 2 cp adultes de 21 à < 30 kg, 1 cp adulte de 11 à < 20 kg. Chez l'enfant de moins de 11 kg : 2 cp enfant/j de 5 à < 9 kg, 3 cp enfant/j de 9 à < 11 kg de poids. Cette association a une action sur les souches hépatocytaires de *P. falciparum*. Elle est bien tolérée, quelques troubles digestifs sont signalés.

5.1.5.2. Association avec dérivés de l'artémisinine

- **association arthémeter + luméfantrine (Coartem®/Riamet®)** se présente en comprimés à 20 mg d'arthémeter et à 120 mg de luméfantrine et est prescrit pour le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* : 4 comprimés en 2 prises par jour pendant 3 jours (dose adulte). Il n'est pas utilisé en chimioprophylaxie. Les effets secondaires sont des troubles du sommeil, des céphalées, des étourdissements, des troubles digestifs, un prurit. Il n'y a pas de cardiotoxicité. Il y a une présentation pédiatrique : Coartem® Dispersible formulation pédiatrique.

. **association artésunate + amodiaquine** en association libre (Arsucam®) ou en association fixe (AS/AQ®, Coarsucam®) est prescrite dans le traitement de l'accès palustre simple à *P. falciparum* en Afrique. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il y a quatre dosages selon l'âge : 3-11 mois, 1 comprimé AS/AQ 25 mg/67,5 mg; 1 à 6 ans, 1 comprimé 50 mg/135 mg; 7 à 13 ans, 1 comprimé 100 mg/270 mg; 14 ans et au-dessus, 2 comprimés (100 mg/270 mg).

association artésunate + méfloquine : association libre (Artequin®) ou association fixe (AS/MQ®), qui est recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme à *P. falciparum* non compliqué en Asie et en Amérique latine. La posologie est une prise par jour pendant 3 jours. Il se présente en comprimés AS/MQ 25 mg/50 mg et 100mg/200 mg.

5.1.6. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT)

Elles sont recommandées par l'OMS pour le traitement du paludisme non compliqué. Elles comportent un médicament d'action rapide et de courte durée de demi-vie (dérivés de l'artémisinine) et un autre médicament partenaire d'action lente et de longue durée de vie. Les associations fixes artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®), artésunate + méfloquine (AS/MQ®), artémether + luméfantrine (Riamet/Coartem®) favorisent la compliance du traitement.

De nouveaux ACT sont à notre disposition, dont la combinaison dihydroartémisinine + pipéraquline (ou arténimol + pipéraquline) 320 mg/40 mg (Eurartesim®.) Ces nouvelles combinaisons, efficaces et bien tolérées, sont prescrites dans le traitement du paludisme simple. Administrées en prise unique pendant trois jours, elles constituent une thérapie de choix permettant de réduire les problèmes d'observance et de faciliter la prise en charge communautaire. L'Eurartesim ® est prescrit selon le poids : 4 cp à 320/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours chez l'adulte de 75-100 kg, 3 cp chez l'adulte de 36-75 kg, ½ cp chez l'enfant de 5 à 7 kg. L'Eurartesim entraîne un allongement de l'espace QT sans traduction clinique. Il faut faire un ECG avant traitement pour éliminer un QT long.

Les pays où le paludisme à *Plasmodium falciparum* est endémique ont adopté les ACT, dès 2013 comme traitement de première intention.

Tableau III - Médicaments antipaludiques utilisables en traitement curatif

Médicaments (spécialités)	Accès à P. vivax, P. ovale, P. malariae	Accès simple à P.falciparum Chloroquino-sensible	Accès simple à P. falciparum Chloroquino- résistant	Accès grave à P. falciparum Quinino-sensible	Accès grave à P. falciparum Quinino-résistant
Quinine QUINIMAX®	-		8mg/kg/j toutes les 8 heures X 7 j	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge	8mg/kg/j toutes les 8 heures IV X 7 j + dose de charge + cyclines
Sulfadoxine Pyriméthamine FANSIDAR®			3 cp en une prise x 1j enfant : 1 cp/10 kg		
Méfloquine LARIAM®			25 mg/kg en 2 ou 3 prises x 1 j		
Halofantrine HALFAN®			24 mg/kg en 3 prises x 1j 2 ^{ème} cure à J7		
Doxycycline DOXYPALU® VIBRAVEINEUSE®					200 mg/j + quinine IV
Artémether Luméfántrine RIAMET® COARTEM®			4 cp /prise en 6 prises à H0, H12, H24, H36,H48, H60 dose adulte		
Atovaquone Proguanil MALARONE®			4 cp en 1 prise x 3 j dose adulte		
Artéméther IM PALUTHER®				3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j	3,2 mg/kg x1j + 1,6 mg/kg/jx4j
Artésunate- amodiaquine AS/AQ®, Coarsucam®			AS : 4 mg/kg/j AQ : 10 mg/kg/j x 3 j		
Artésunate- méfloquine AS/MQ®			AS : 4 mg/kg/j MQ : 25 mg/kg x 3 j		

Artésunate IV Malacef®				2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours	2,4 mg/kg heures 0, 12, 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours
Dihydroartémisinine+pipéraquline Eurartesim®			Dihydroartémisinine pipéraquline 320 mg /40 mg 1 prise par jour x 3j posologie selon le poids		

5.1.7. Les antimalariques gamétoctocides

La primaquine (Primaquine®) était le seul médicament disponible qui «efface» les gamétoctes de *P. falciparum* matures chez l'homme, empêchant ainsi la transmission de l'hématozoaire aux moustiques. L'hémolyse due à la primaquine est dose-dépendante chez les déficitaires en G6PD.

Suite aux recommandations formulées par l'OMS, deux indications concernent la place de la primaquine dans la lutte contre le paludisme en Afrique francophone :

- associer les bithérapies à base d'artémisinine à la primaquine en dose unique et faible (0,25 mg base/kg) pour éliminer les parasites asexués et sexués de *P. falciparum*. Ce schéma thérapeutique est bien toléré et présente peu de risques, même chez les individus légèrement ou modérément déficitaires en G6PD ; cette stratégie permet d'endiguer la transmission dans une zone en Afrique où l'incidence du paludisme à *P. falciparum* a considérablement baissé,
- traiter de manière radicale le paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* par un schéma de référence de 14 jours (0,25 à 0,5 mg base/kg par jour), traitement qui est efficace, mais qui n'est pas préconisé chez les patients déficitaires en G6PD.

Le schéma posologique de la primaquine en 14 jours affiche une mauvaise observance, d'où l'intérêt actuel de la tafénoquine (Krintafel®, Arakoda®) dans la prévention des rechutes après traitement d'une infection aiguë à *P. vivax*. La tafénoquine est indiquée pour le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme chez les patients âgés de 16 ans et plus recevant un traitement antipaludique approprié en cas d'infection aiguë à *P. vivax* à la posologie de en une seule dose, d'où une observance parfaite.

Elle est co-administrée le premier ou le deuxième jour du traitement antipaludéen pour le paludisme à *P. vivax*, mais n'est pas encore disponible en France.

5.2. Conduite à tenir devant un accès palustre.

5.2.1. Accès palustre à *P. falciparum*

5.2.1.1. Accès palustre simple

Sont à priori actifs dans les PED dans le traitement de l'accès palustre simple : la quinine, le Fansidar®, le Lariam®, la Malarone®. L'Halfan® n'est plus prescrit du moins chez l'adulte. Mais actuellement ce sont les combinaisons AS/AQ, AS/MQ et artéméter-luméfántrine (Coartem®/Riamet®) qui sont recommandées en première ligne du paludisme non compliqué dans les PED. Mais le schéma d'administration est complexe (60 heures) et nécessite une prise alimentaire, alors que l'artémimol-pipéraquline a un schéma d'administration simple, ne requiert pas de prise alimentaire (et que l'allongement de l'espace QT est sans conséquence clinique)

Vu la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine dans les pays de la sous-région du Grand Mékong, Il faut traiter par les ACT pendant 6 jours au lieu de 3 dans ces pays.

5.2.1.2. Accès palustre grave

La quinine intraveineuse demeure l'antipaludique de l'urgence : 24 mg/kg/j de quinine base avec dose de charge recommandée par l'OMS tant chez l'adulte que chez l'enfant, indépendamment de la zone géographique. La doxycycline est associée à la quinine dans

les zones de résistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie) où les souches de *P. falciparum* sont résistantes à la quinine : 200 mg si plus de 12 ans, 100 mg entre 8 et 12 ans pendant 7 jours.

Le dosage de la **quininémie** permet de juger de l'efficacité du traitement étiologique par la quinine. Les valeurs thérapeutiques sont comprises entre 10 et 15 mg/l ; au-dessous de 8 mg/l, il y a risque d'inefficacité; au-dessus de 20 mg/l, il y a risque de cardiotoxicité. Le dosage de la quininémie est indispensable pour adapter la posologie de la quinine en cas d'insuffisance rénale.

Les nouvelles présentations injectables de l'artémisinine sont des substituts à la quinine : artéméther (Paluther®) par voie intramusculaire et artésunate en intraveineux direct (Malacef®). L'artésunate IV est plus efficace, plus maniable, mieux tolérée et surtout moins dangereuse que la quinine en perfusion IV dans le traitement de l'accès pernicieux palustre. Elle est délivrée en France par ATU nominative. Il faut souligner l'intérêt du Paluther® dans le traitement du paludisme grave : il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM.

5.2.2. Accès palustre à *P. vivax*, ovale, malariae

Le traitement repose sur une thérapie combinée d'arthéméther-luméfántrine (Riamet : 20 mg/120 mg, 4 comprimés 2 fois par jour pendant 3 jours) ou de dihydroartémisinine-pipéraqúine (Eurartesim®) ou d'atovaquaine-proguanil (Malarone®).

L'action hypnozoïtocide de la primaquine en fait le traitement des rechutes à *P. vivax* et *P. ovale*. Les cas de paludisme à *P. vivax* étant en augmentation en France en raison de l'augmentation des voyages (Guyane) et de la présence de troupes françaises en zones d'endémie, le Haut Conseil de la Santé Publique a émis, en octobre 2008, un avis relatif à l'élargissement des prescriptions de primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *P. vivax* et à *P. ovale*. Utilisée dans la cure radicale, la posologie recommandée en Guyane est de 0,5 mg/kg/j (maximum : 30 mg/j) pendant 14 jours afin d'éradiquer les formes quiescentes hépatocytaires et d'éviter les reviviscences.

Les incertitudes sur la place de la primaquine dans l'arsenal thérapeutique sont dues à l'hémolyse causée chez les sujets déficitaires en G6PD. Des souches de *P. vivax* résistantes à la primaquine ont été signalées. Les accès graves à *P. vivax* et à *P. knwolesi* sont traités comme les accès graves à *P. falciparum*.

Depuis novembre 2017, un deuxième antimalarique gamétocytocide, la tafénoquine est approuvé pour le traitement du paludisme à *P. vivax*. Il permet à la posologie de 300 mg per os en dose unique le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme à *P. vivax* chez les patients âgés de 16 ans et plus qui reçoivent un traitement antipaludique approprié pour une infection aiguë.

5.2.3. Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant

La prise en charge d'un paludisme grave de l'enfant doit être effectuée en réanimation. Le traitement initial repose sur l'artésunate intraveineux. La quinine n'est indiquée qu'en cas d'indisponibilité de l'artésunate. Un traitement symptomatique doit être associé. Il est résumé dans le tableau IV. Le remplissage vasculaire rapide, recommandé dans les pays développés, est délétère chez l'enfant atteint d'une infection sévère avec défaillance circulatoire d'intensité modérée en Afrique.

Tableau IV - Traitement symptomatique du paludisme grave chez l'enfant, associé au traitement antipalustre.

Symptômes	Traitement
Acidose métabolique	Oxygénothérapie et correction de la cause : hypoglycémie, anémie, déshydratation, collapsus, septicémie
Anémie grave	Transfusion si mauvaise tolérance.
Collapsus	Remplissage vasculaire prudent.
Coma	Nursing, ventilation mécanique si score de Glasgow < 8. Hypertension intracrânienne : oxygénation et correction des facteurs adjuvants. Mannitol déconseillé. Les corticoïdes sont délétères en zone d'endémie.
Convulsions	Pas de prévention systématique. Traitement des crises : diazépam IVL 0,3 mg/kg ou intra rectal 0,5 mg/kg, puis dose de charge de phénobarbital 10-20 mg/kg Si état de mal convulsif : sédation et ventilation mécanique
Hémorragie par CIVD	Plasma frais congelé.
Hyperthermie	Mesures physiques et paracétamol 60 mg/kg/j. Salicylés contre-indiqués.
Hypoglycémie	Sérum glucosé à 50 % : 1 ml/kg IV, puis perfusion de sérum glucosé à 5 %.
Insuffisance rénale	Correction de l'hypovolémie, puis relance de la diurèse par le furosémide ; si échec : épuration extra-rénale
Co-infection bactérienne	Antibiothérapie probabiliste à large spectre (BGN multirésistants)

5.2.4. Traitement du paludisme chez la femme enceinte.

A l'exception de la quinine et de l'artémisinine, les médicaments antipaludiques sont contre-indiqués chez la femme enceinte lors du premier trimestre de la grossesse en cas d'accès grave. Les autres médicaments utilisables en cas d'accès simple sont la méfloquine utilisable au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre et l'atovaquone-proguanil utilisable pendant toute la grossesse. La doxycycline est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.

5.2.5. Traitement du paludisme à *Pl. falciparum* résistant à l'artémisinine (Asie du sud-est)

La résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine en Asie du sud-est a pour risque l'introduction de parasites pharmaco-résistants dans d'autres zones d'endémie palustre dans le monde. Le remède est l'adjonction d'une monodose de primaquine par voie orale (0,75 mg base/kg pour une dose maximale de 45 mg base pour un adulte) au traitement afin d'accélérer l'élimination des gamétocytes.

5.2.6. Traitement présomptif du paludisme

Un traitement antipaludique sans avis médical doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre. L'abandon du traitement présomptif du paludisme au profit du traitement exclusif des cas confirmés est recommandé. Un traitement dit «de réserve» peut se justifier lors d'un séjour en zone très isolée. La pratique des TDR de type HRP2 doit permettre l'application d'une politique de traitement exclusif des cas de paludisme confirmé, mais ces tests ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic. Les molécules utilisables pour ce traitement de «réserve» sont les associations atovaquone - proguanil, artéméther - luméfantrine ou dihydroartémisinine - pipéraquline.

5.2.7. Prise en charge d'une fièvre au retour d'un pays à risque

Toute fièvre avec la notion d'un voyage en pays tropical, récent ou lointain, doit faire évoquer un paludisme. Un diagnostic et un traitement appropriés sont rapidement nécessaires, le risque avec *P. falciparum* étant l'évolution vers un neuropaludisme et/ou vers des formes graves, responsables de décès. Un seul signe de gravité implique l'hospitalisation.

6. Prophylaxie

La prévention du paludisme repose d'une part sur la lutte antivectorielle et sur la chimioprophylaxie antipaludique.

6.1. Lutte antivectorielle

Elle repose sur plusieurs types de protection, dont, l'usage des répulsifs et insecticides qui doivent prendre en compte la toxicité des produits pour l'homme et l'environnement. Voici la liste :

- aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens,
- technique de l'insecte stérile : elle permet l'éradication ou la diminution d'une population d'insectes, les mâles irradiés par un rayonnement gamma (bombe au Cobalt 60) deviennent sexuellement stériles à cause de mutations dominantes au niveau du sperme.
- aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID), mesure qui consiste à pulvériser d'insecticides les murs intérieurs des maisons,
- moustiquaires imprégnées d'insecticides : outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS. Mais, la résistance des vecteurs est préoccupante, et il est nécessaire de ré-imprégner régulièrement les moustiquaires pour maintenir leur efficacité. Actuellement, il y a un développement de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action (MILDA) [Olyset®, Permanet®] avec une efficacité de 5 ans. Les mères sont au cœur de la prévention du paludisme de l'enfant : ce sont les mères les mieux informées qui utilisent le plus les moustiquaires imprégnées d'insecticides.
- ports de vêtements imprégnés d'insecticides : en matière de protection personnelle antivectorielle, l'actualité en 2022 est l'abandon de la recommandation d'imprégnation des vêtements par la perméthrine pour la population générale. L'absence de preuve de son efficacité et le risque de sa toxicité individuelle et environnementale sont désormais bien documentés. Elle n'est plus recommandée que pour des groupes de population particuliers (militaires, réfugiés), en l'absence d'accès aux moustiquaires imprégnées.

L

- répulsifs cutanés (insecticides ou repellents).

Parmi les nombreux répulsifs actuellement en vente, les substances actives recommandées pour se prémunir des piqûres de moustiques sont : le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide), l'IR 3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle), l'icaridine (Carboxylate de Sec-butyl-2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1) ou KBR3023 et l'huile d'*Encalyptus citriodora*, hydratée, cyclisée (produit naturel), le dérivé de synthèse étant le PMD (para-menthane-3,8 diol).

Le tableau VI. Les répulsifs disponibles pour la protection contre les piqûres de moustiques.

Molécules et substances actives	Concentrations usuelles	Avantages	Inconvénients	Enfants*	Femmes enceintes
DEET (N1, N-diéthyl-m-toluamide)	30 à 50 % [10-25 %]	Molécule utilisée depuis plusieurs décennies. Large spectre d'utilisation	Huileux Fait fondre les plastiques Irritant pour les yeux	10 % entre 1 et 2 ans 30 % et plus à partir de 2 ans	≤ 30 % Zone à risque élevé
IR3535 (N-acetyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35 % [10-20 %]	Très sûre selon les données Faible odeur Non huileux N'altère pas les plastiques Large spectre d'utilisation	Parfois inefficace aux faibles concentrations	10 à 20 % à partir de 6 mois	≤ 20 %
KBR3023 ou Icaridine ou picaridine (Carboxylate de Sec-butyl 2-2-hydroxyéthyl)pipéridine-1)	20 à 25 % [10-20 %]	Large spectre d'activité N'altère pas les plastiques Faible odeur	Pas aussi efficace que le DEET	10% à partir de 24 mois	≤ 20 %
Huile d'eucalyptus citriodora, hydratée, cyclisée, produit naturel, le PMB ou para-menthane-3,8 diol étant un produit de synthèse)**PMD (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexanemethanol	10 à 30 %	Large spectre d'activité	Évaluation partielle Moindre durée d'efficacité Forte odeur Très irritant pour les yeux	Pas chez les enfants de moins de 3 ans ***	≤ 10 %

Source : D'après Debboun M, Frances SP, Strickman DA. Insect repellents handbook, CRC Presse 2015

* Pour les nourrissons, l'utilisation d'une moustiquaire sur le berceau ou le landau est recommandée.

** L'huile d'Eucalyptus n'est pas une huile essentielle

*** CDC Atlanta, Yellow book.

Les précautions en vue d'une protection efficace contre les anophèles doivent être prises dès la tombée de la nuit. Mais, certains moustiques, comme *Anopheles darlingi* de la Région amazonienne, piquent entre 8 et 10 heures du soir, avant l'heure du coucher. Il faut alors combiner moustiquaires imprégnées et répulsifs.

Il ne faut pas les utiliser en cas d'antécédents d'allergie cutanée, ne pas les appliquer sur les endroits où la peau est très fine, sur des blessures ou abrasions de la peau, sur le pourtour des yeux et des lèvres. Il convient de se laver les mains après application des répulsifs, pour ne pas risquer de se frotter les yeux, car les produits sont irritants. Enfin, il ne faut pas faire plus de trois applications par jour.

Devant le risque de contracter un paludisme, aucun moyen de protection contre les piqûres de moustiques ne doit être négligé chez le jeune enfant. L'utilisation de répulsifs ne doit donc pas être absolument exclue. En France, leur utilisation n'est restreinte que chez les nourrissons de moins de 6 mois. Les moustiquaires de berceau et de poussette imprégnées ou non d'insecticides restent alors le moyen le plus efficace.

Les effets secondaires des répulsifs, telles les irritations de la peau, sont assez fréquents, mais disparaissent généralement en quelques heures après l'arrêt de l'application. Les personnes allergiques ou à la peau sensible doivent appliquer un peu de produit sur une petite zone pour tester leur réaction. Les effets secondaires plus graves sont très rares et principalement liés à une mauvaise utilisation du répulsif : surdosage du à une quantité appliquée trop importante ou à des applications trop rapprochées, application autour de la bouche, dans les plis du coude ou sur les paumes de mains, ingestion accidentelle par l'enfant.

Aucun répulsif n'a été étudié lors d'un usage prolongé supérieur à trois mois. Le DEET est le produit avec lequel le recul est le plus grand. Les études effectuées avec ce produit chez les enfants et les femmes enceintes n'ont pas confirmé la suspicion de toxicité sur le système nerveux central, ni montré de risques de malformation du fœtus. Enfin, différents répulsifs ne doivent pas être utilisés en même temps.

6.2. Chimio prophylaxie

6.2.1. Chimio prophylaxie des expatriés et des voyageurs

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones à *P. falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100 %. Elle doit être prise pendant tout le séjour et après le retour pendant une durée variant avec l'antipaludique.

Fait nouveau : la chloroquine (Nivaquine®) n'est plus recommandée pour la chimio prophylaxie du paludisme. Elle doit être prescrite avec une contraception prolongée efficace chez les femmes et chez les hommes en âge de procréer en raison de son caractère génotoxique. La forme sirop n'est plus commercialisée depuis juillet 2021 et la forme comprimé dès décembre 2022.

Note : l'utilisation de la plante entière *Artemisia* sous la forme de tisanes ou de gélules dans la prévention (ou le traitement) du paludisme n'est pas autorisée et doit être proscrite.

Schéma prophylactique pour l'adulte suivant le groupe 1, 2 ou 3

- pays du groupe 1 : association atovaquone + proguanil (Malarone®)
- pays du groupe 2 : association atovaquone + proguanil (Malarone®) : dose chez les sujets de plus de 40 kg : 1 comprimé adulte (250 mg/100 mg) par jour, séjour + une semaine après.
- pays du groupe 3 : trois choix sont possibles :
 - choix n°1 : Lariam®, comprimés à 250 mg, 1 comprimé par semaine, 10 jours avant + séjour + 3 semaines après,
 - choix n°2 : Malarone® : même dose que pour les pays du groupe 2, séjour + une semaine après,
 - choix n°3 : doxycycline (Doxypalu®, Granulodoxyl®Gé), comprimés à 100 et 50 mg: 100 mg chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 8 ans ou pesant plus de 40 kg, 50 mg chez l'enfant de plus de 8 ans pesant moins de 40 kg, séjour+ 4 semaines après.

Schéma prophylactique chez la femme enceinte suivant le groupe 1, 2 ou 3

- pays du groupe 1 : association atovaquone + proguanil (Malarone®)
- pays du groupe 2 : association atovaquone + proguanil (Malarone®)

- pays du groupe 3 : séjour déconseillé, si séjour indispensable : Lariam® ou Malarone®

Schéma prophylactique chez l'enfant

- pays du groupe 1 : association atovaquone + proguanil (Malarone®)

- pays du groupe 2 : association atovaquone + proguanil (Malarone®), comprimé enfant (62,5 mg/25 mg) suivant poids : 1 cp/j de 11 à 20 kg, 2 cp/j de 21 à 30 kg, 3 cp/j de 31 à 40 kg à heure fixe et en prise unique.

- pays du groupe 3 : si poids > 15 kg ou âge > 3 ans : Lariam®; alternative : doxycycline si > 8 ans ou Malarone® si poids entre 11 kg et 40 kg : de 11 à 20 kg 1cp/j, de 21 à 30 kg : 2cp.j, de 31 à 40 kg : 3 cp/j.

Enfant de moins de 11 kg, ½ cp/j ; de 5 - 7 kg (hors AMM), ¾ cp/j de 7 < 11kg (hors AMM).

La chimioprophylaxie doit être poursuivie pendant 4 semaines après le retour, sauf pour le Lariam® pendant 3 semaines et pour la Malarone® pendant une semaine seulement, ce court délai s'expliquant par l'activité schizonticide de la Malarone® dans les formes tissulaires de *P. falciparum* en développement transitoire dans le foie.

La durée de la chimioprophylaxie, classiquement de trois mois, a été prolongée à six mois en 2010.

Citons le Bulletin épidémiologique hebdomadaire :

« Pour les séjours de longue durée (plus de 3 mois), la prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est utile de remettre au patient un document rédigé. Il est nécessaire d'insister sur la protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire, etc.). Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie adaptée au niveau de résistance devrait être poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et si la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance, la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements en zone rurale peut par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois ».

Le tableau IX résume les médicaments utilisables pour la prophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte.

Molécule	Présentation	Posologies Enfant et adulte	Durée indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil (Malarone®)	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp* adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<u>Enfant</u> : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j, (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-<11kg : dose équivalente à ¼ 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 >40kg : 1cp A/j <u>Adulte</u> : 1cpA/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 Peut être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte. <u>Effets indésirables</u> : Augmentation de l'INR** chez les patients sous AVK*** <u>Contre-indications</u> : Insuffisance rénale sévère
Doxycycline (Doxypalu®, Granudoxy® Gé, Doxy® Gé)	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	<u>Enfant</u> : ≥ 8 ans et <40 kg : 50 mg/j ≥ 8ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j <u>Adulte</u> : 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 <u>Contre-indications</u> : grossesse, allaitement, âge < 8 ans <u>Effets indésirables</u> : photosensibilisation, potentialisation de l'effet des AVK*** par modification du microbiote intestinale.
Méfloquine (Lariam®)	Cp* sécable à 250 mg	<u>Enfant</u> : 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : 5 mg/kg/ seml, (=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/se	À prendre 10 jours avant le départ pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme. <i>Chez les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, avant de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque.</i> <u>Contre-indications</u> : antécédents de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère,

		Adulte : 1 cp/sem	traitement concomitant par l'acide valproïque. <u>La fréquence des EIG**** justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention.</u> <u>Déconseillé en cas de pratique de la plongée</u> Pas de contre-indication liée à la grossesse.
--	--	-------------------	---

* Cp : comprimés. 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)

**** Événements indésirables graves

Il y a trois candidats à la prophylaxie des formes tardives de la maladie : la primaquine, l'association atovaquone-proguanil, agissant sur le cycle hépatique, et la tafénoquine (Krintafel®, Arakoda®) pour les voyages dans les régions infestées par *P. vivax* (Corne de l'Afrique, Asie, Amérique du sud [Guyane]).

Chez les voyageurs, la primaquine peut être prescrite :

- en cure radicale ou éradicatrice après un premier accès à *P. vivax* ou à *P. ovale*, en combinaison avec un schizonticide, à la posologie de 30 mg/j pendant 14 jours,
- en prophylaxie terminale à la posologie de 30 mg/j pendant 14 jours à débiter le jour du retour de la zone d'endémie,
- en prophylaxie antipaludique, à la posologie de 30 mg/j à débiter la veille du départ, à poursuivre pendant tout le séjour et 7 jours après le retour. Pour les enfants, la dose est de 0,5 mg/kg/j.

Le déficit en G6PD est une contre-indication.

Rappelons toutefois que le schéma posologique de la primaquine en 14 jours affiche une mauvaise observance, d'où l'intérêt actuel de la tafénoquine (Krintafel®, Arakoda®) dans la prévention des rechutes après traitement d'une infection aiguë à *P. vivax*. Le Krintafel® est indiqué pour le traitement radical (prévention des rechutes) du paludisme chez les patients âgés de 16 ans et plus recevant un traitement antipaludique approprié en cas d'infection aiguë à *P. vivax* à la posologie de en une seule dose, d'où une observance parfaite.

6.2.2. Traitement Préventif Intermittent (TPI) des femmes enceintes et des enfants des pays en développement

Le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIp) consiste dans l'administration intermittente et systématique d'antipaludiques : sulfadoxine-pyriméthamine (SP) chez les femmes enceintes à titre prophylactique. La chimioprophylaxie est recommandée par l'OMS pendant la grossesse, associée aux moustiquaires imprégnées, dans les zones de haute transmission d'endémie palustre. SP est utilisé préférentiellement lors des visites prénatales (femmes enceintes ayant plus de 16 semaines d'aménorrhée). Il faut prescrire trois doses de TPIp séparées d'au moins un mois, trois comprimés de SP en prise unique. Efficacité largement prouvée, mais des résistances apparaissent.

Le traitement préventif intermittent chez les enfants (TPIe) réduit la prévalence de l'infection palustre. Dans les zones de forte transmission, 3 doses de SP sont recommandées en TPI en même temps que les vaccinations systématiques. De plus, en 2012, l'OMS a recommandé la chimiothérapie saisonnière comme stratégie complémentaire de prévention antipaludique pour le Sahel. Cette stratégie prévoit l'administration d'un traitement d'un mois d'amodiaquine et de SP à tous les enfants de moins de 5 ans pendant la saison de forte transmission.

6.2.3. Prophylaxie antipaludique et traitement antirétroviral

La prophylaxie antipaludique recommandée chez les patients infectés par le VIH est l'atovaquone-proguanil. Il y a un risque potentiel d'échec de la prophylaxie par atovaquone-proguanil chez les patients recevant des combinaisons d'ARV couramment prescrites en Europe (efavirenz, lopinavir, atazanavir)

6.2.4. Effets indésirables des médicaments antimalariques en chimioprophylaxie :

Tous les médicaments antimalariques utilisés en chimioprophylaxie : méfloquine, doxycycline, atovaquone + proguanil ont des effets indésirables, neuropsychiques, digestifs, cutanés, en règle non graves. La méfloquine a la plus haute proportion de manifestations neuropsychiques surtout chez les femmes (céphalées, vertiges, troubles psychiques : tendance dépressive, confusion, obnubilation, anxiété, hallucinations). Tous entraînent des troubles digestifs. La photosensibilité à la doxycycline est dose dépendante non significative à 50 mg, peu significative à 100 mg, fréquente à 200 mg. Une des complications potentielles

de la doxycycline est la diarrhée à *Clostridium difficile*, elle est très rare et ne doit pas faire éliminer ce médicament dans cette indication.

7. Vaccination antipalustre

Un des buts de la *Malaria Vaccine Initiative* (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Melinda Gates, était de développer un vaccin antipaludique pour la décennie 2010-2020. Le vaccin RTS,S/AS01 est constitué de protéines pseudo-virales exprimant la protéine du sporozoïte de *P. falciparum*, de l'antigène de surface de l'hépatite B et de l'adjuvant AS01E. Un programme pilote a été lancé en 2018 en Afrique : au Ghana, au Kenya et au Malawi. Quelques 800 000 enfants ont été concernés par cette campagne. Les résultats montrent une « réduction significative (30 %) des cas graves et mortels de paludisme, même lorsque le vaccin est introduit dans des zones où les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) sont largement utilisées et où l'accès aux services de diagnostic et de traitement sont adéquats ». Le vaccin RTS,S/AS01 a un profil d'innocuité favorable. « Les données du programme pilote ont montré que plus des 2/3 des enfants des 3 pays qui ne dorment pas sous MII bénéficient du vaccin. La superposition des outils permet à plus de 90 % des enfants de bénéficier d'au moins une intervention préventive (MII ou vaccin antipaludique) ». Le vaccin constituerait une alternative intéressante dans les zones où une résistance à la chimiothérapie apparaîtrait.

L'OMS a recommandé en octobre 2021 « l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte ». Le schéma vaccinal est l'administration de quatre doses à partir de l'âge 5 mois. Malgré cette multiplication des injections, les projets pilotes ont confirmé la faisabilité de ce type de campagne. Il demeure cependant un point essentiel pour l'élargissement de la vaccination : le financement.

Aucun accès palustre bien traité suffisamment tôt ne devient fatal.
L'information ne passe toujours pas : la mauvaise compliance aux mesures de prophylaxie explique la majorité des accès palustres chez les expatriés.
Aucune chimioprophylaxie même respectée n'est efficace à 100 %.
Le paludisme reste, au début du XXI^{ème} siècle, une des causes majeures de morbidité et de mortalité, surtout chez l'enfant africain de moins de 5 ans.
La Covid-19 a dressé un obstacle supplémentaire à la lutte antipaludique.

Références

- Mouchet J., Carnevale P., Coosemans M., Fontenille D., Ravaonjanahary C., Richard A., Robert V. Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers Santé, 1993, 3, 220-238.
- Malvy D., Djossou F., Thiebaut R., Le Bras M. Plasmodies. Malaria. Formes cliniques, diagnostic. Encycl. Med. Chir., Maladies Infectieuses, 8-507-A-20, 2000, 16 p.
- Malvy D., Djossou F., Receveur M.C., Le Bras M. Plasmodies : traitement, prévention. Encycl. Méd. Chir., Maladies Infectieuses, 8-507-A-25, 2000, 17 p.
- Le Hesran J-Y. Les particularités du paludisme chez l'enfant. Méd. Trop., 2000, 60, 92-98.
- Rogier C., Henry M.C., Spiegel A. Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : bases théoriques et implications pratiques. Med. Trop., 2001, 61, 27-46..
- Randrianarivojosia M., Rakotonjanabelo L.A., Mauclère P., Ratsimbasoa A., Raharimalala R.A., Arieu F. Réseau d'étude de la résistance (RER) pour pérenniser la surveillance de la sensibilité de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques à Madagascar. Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 2002, 68, 73-78.
- Saissy J.M., Rouvin R., Koulmann P. Le paludisme grave en réanimation en 2003. Med. Trop., 2003, 63, 258-266.

- Cot A., Deloron P. Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention. *Med. Trop.*, 2003, 63, 369-380.
- Rogier C. Paludisme de l'enfant en zone d'endémie : épidémiologie, acquisitions d'une immunité et stratégies de lutte. *Med. Trop.*, 2003, 63, 449-464.
- Receveur M.C., Roussin C., Vatan R., de Monteiro A.A., Sissoko D., Malvy D. Bilan du paludisme à Mayotte. *Epidémiologie, diagnostic, prévention et traitement. Bull. Soc. Path. Exot.*, 2004, 97, 265-267.
- Rogier C. Comment diagnostiquer les accès palustres. *Med. Trop.*, 2004, 64, 319-320.
- Le Bras M., Malvy D. Le paludisme à l'heure du « Roll Back Malaria ». *Med. Trop.*, 2004, 64, 576-578.
- Chandramohan D., Owusu-Agyei S., Carniro I. et Coll. Cluster randomised trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *BMJ*, 2005, 331, 727-733
- South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366, 717-725.
- Pichard E., Richard-Lenoble D. coordonnateurs. *Palutrop. Prise en charge du paludisme en Afrique. Manuel de prescription. Impact malaria. IME, 25112 Beaume-les-Dames imprimeur, septembre 2005, 40 p.*
- Hance P., Garnotel E., De Pina J.L., Vedy S., Ragot C., Chadli M., Morillon M. Tests immuno-chromatographiques rapide de détection du paludisme. Principes et stratégies d'utilisation. *Med. Trop.*, 2005, 65, 389-393.
- Tchen J., Ouledi A., Lepère J.F., Fernandez D., Yvin J.L. Epidémiologie et prévention du paludisme dans les îles du sud-ouest de l'Océan indien. *Med. Trop.*, 2006, 66, 295-301.
- Hviid L. Le paludisme de la femme enceinte. *Med. Trop.*, 2006, 66, 130-132.
- Cot S., Matra R., Rabarijoana L. et coll. Mise en évidence d'une transmission urbaine autochtone du paludisme à Antananarivo' Madagascar. *Med. Trop.*, 2006, 66, 143-148.
- Groupe d'étude sur le paludisme. Institut Pasteur de Madagascar. Atlas évolutif du paludisme à Madagascar, 2006.
- Kiechel J.R., Pécoul B. L'Asaq, une avancée dans la lutte contre le paludisme. *Med. Trop.*, 2007, 67, 109-110.
- Briolant S., Almeras L., Fusai T., Rogier C., Pradines B. Cyclines et paludisme. *Med. Trop.*, 2007, 67, 86-96.
- Rogier C. Le défi de la vaccination antiparasitaire sous les tropiques. *Med. Trop.*, 2007, 67, 328-334.
- Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Revision 2007 de la Conférence de Consensus 1999. Texte court disponible sur internet le 19 octobre 2007.
- Price R.N., Tjitia E., Guerra C.A., Yeung S., White N.J., Anstey N.M. Vivax malaria: neglected and non benign. *Am. Jour. Trop. Med. Hyg.*, 2007; 77, Suppl; 6, 79-87.
- White N.J. *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 48, 172-173.
- Daniel-Ribeiro C.T., Guimaraes Lacerda M.V., Oliveira-Ferreira J. Paludisme dû à *Plasmodium vivax* en Amazonie brésilienne : quelques aspects de son épidémiologie, de ses manifestations cliniques et des réactions immunitaires naturellement acquises. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2008, 101, 243-248.
- Oliver M., Simon F., de Monbrison F. et coll. Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme. *Médecine et maladies infectieuses*, 2008, 38, 169-179.
- Legros F. Paludisme d'importation en France : modalités de surveillance et principales caractéristiques épidémiologiques. *La Lettre de l'infectiologue*, 2008, 23, 100-107.
- Rosenthal P.J. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 1829-1836.
- Abdulla S., Oberholzer R., Juma O. et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 2533-2544.
- Ensemble d'auteurs. La lutte antivectorielle. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 107-207.

- D'Ortenzio E., Sissoko D., Debecq J.S., Renault P., Filleul L. Malaria imported into Reunion Island : is there a risk of the re-emergence of the disease ? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2009, journal homepage
- Oliver M., Wolf A., Théfenne H., Demaison X., Rapp C., Simon F. Primaquine : actualités. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 454-456.
- Prendki V., Elzière C., Hamdi A. et coll. Syndrome neurologique post-paludisme. *Réanimation*, 2009, 18, 291-293.
- Martin-Blondel G., Soumah M., Camura B. et coll. Impact du paludisme sur l'infection par le VIH. *Médecine et maladies infectieuses*, 2010, 40, 256-267]
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *BEH*, 2010, n° 21-22, pp. 234-244.
- Le Loup G., Malvy D. Paludisme d'importation. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier Masson SAS, Paris) ,Maladies infectieuses*, 8-507-A15, 2010
- OMS. Prévention et traitement du paludisme à Plasmodium falciparum résistant à l'artémisinine: mise à jour à l'intention des voyageurs internationaux. *REH*, 2010, 85, 195-196.
- Dondorp A.M., Fanello C.I., Hendriksen I.C.E and al. Artésunate versus Quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open label, randomised trial. *Lancet*, 2010, 376, 1647-1657.
- Fandeur T., Abani M. Associations à base d'artémisinine subventionnées pour l'Afrique. *Méd. Mal. Inf.*, 2010, 40, 611-616.
- Pradines B., Dormoi J., Briolant S., Bogreau H., Rogier C. La résistance aux antipaludiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010, 422, 51-62.
- Sandison T.G., Homsy J. Protective efficacy of cotrimoxazole prophylaxis against malaria un HIV exposed children in rural Uganda: a randomised clinical trial. *BMJ*, 2011, 342:d1617.doi:10.1136/bmj.1617
- Millet P. Le traitement du paludisme en Afrique subsaharienne : des progrès notables, mais des mesures pas toujours applicables. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 5-6.
- Imbert P., Minodier P. Paludisme de l'enfant. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Maladies infectieuses*, 8-507-A-30, 2011.
- Andriantsoamirina V., Ménard D., Tuséo L., Ratsimbasoa A., Durand R. Résistance de Plasmodium falciparum aux antipaludiques : impact sur la pré-élimination du paludisme à Madagascar. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 298-304.
- Carles G. Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 335-338.
- Thera M.A., Doumbo M.P.H., Coulobaly D. et al. A field trial to assess a blood-stage malaria vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 1004-1013.
- Sirima S.B., Consens S., Druilhe P. Protection against malaria by MSP3 candidate vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2011. 365, 1062-1064.
- OMS Roll Back Malaria. Eliminer le paludisme- Leçons du passé ou perspectives d'avenir? Disponible sur <http://www.rbm.who.int/ProgressImpactSeries:report9.html>
- Nauberger A et coll. Clostridium difficile infection after malaria chemoprophylaxis with doxyxycline : is there an association? *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2011, 9, 243-245.
- Kobylinski K.C., Sylla M., Chapman P.L., Sarr M.D., Foy B.D. Short report : ivermectine mass drug administration to humans disrupts malaria parasite transmission in senegalese villages; *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2011,85,3-5.
- The RTS.S clinical trials partner ship. First résultats of phase 3 trial of RTS.S/AS01 malaria vaccine in African children. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 1863-1875.
- Carnevale P., Trari B., Izri A., Manguin S. Les cinq piliers de la protection familiale et personnelle de l'homme contre les moustiques vecteurs d'agents pathogènes. *Med. Santé. Trop.*, 2012, 22, 13-21.
- OMS. Paludisme. Aide-mémoire n°94. Avril 2012.
- Vannier E., Krause P.J. Human babesiosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 2397-3407.
- OMS. Paludisme. Aide-mémoire n°94. Mars 2013

- OMS. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants. Guide de terrain, 2013.
- OMS. World malaria report 2013.
- OMS. Paludisme. Cibles mondiales. Objectif du Millénaire pour le développement 6. 25 avril 2013.
- OMS. Rapport intermédiaire de l'OMS concernant la résolution annuelle des Nations Unies sur le paludisme. Avril 2014.
- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2014. N°16-17, 3 juin 2014, pp. 279-290.
- OMS. Procédures de l'OMS pour la certification de l'élimination du paludisme. REH, 2014, 89, 321-336.
- WHO. World malaria report 2014.
- Rolling T., Agbenyega T., Issitu S et coll. Delayed hemolysis after treatment with parenteral artesunate in African children with severe malaria: a double-center prospective study. Journal of infectious disease, 2014, 209, 1921-1928.
- OMS. Objectifs du Millénaire pour le Développement- Aide-mémoire n° 290. Mai 2014
- Le Garlantezec P, Richard C, Broto H, Rapp C. Traitement du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : place de l'association Dihydroartémisinine-pipéraquline. Méd Santé Trop. 2015 ; 25 : 136-140.
- Valance D, Vandroux D, Antok E, Winer A, Gaüzère B-A. Caractéristiques cliniques du paludisme sévère d'importation de l'adulte à la Réunion de 2000 à 2011. Anesth Reanim. 2015 ; 1 : 305-312
- UNICEF- OMS. Achieving the malaria MDG Target. Reversing the incidence of Malaria 2000-2015, 2015
- Isba R, Zani B, Gathu M, Sinclair D. Artemisinin-naphthoquine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2, Art. No:CD011547. DOI : 10.1002/14651858.CD011547.
- Baragana B, Halleyburton I, Lee M-CS, et al. DDD107498 targets protein synthesis via eEF2 : a novel multiple stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis. Nature, 2015; 522 : 315-320, doi : 10.1038/nature 14451.
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa : final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. Lancet, 2015 Apr 23, pii:S0140-6736(15)60721-8.
- Aubry P, Gaüzère B-A. Passeport Santé pour l'Afrique. Editions universitaires européennes, 2015 ; 434 p.
- InVS Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016. BEH Hors-série. 31 mai 2016 [Paludisme, pp. 20-36][Risques liés aux arthropodes, pp. 37-42]
- Toyb M, Ouledi A, Gaüzère B-A, Aubry P. Le paludisme dans l'Archipel des Comores : état des lieux en 2015 après 15 années de lutte, Bull Soc Pathol Exot 2016 ; 109 : 107-113.
- OMS. L'OMS se félicite du financement mondial de la santé pour la vaccin antipaludique. Communiqué de presse, 17 novembre 2016.
- OMS. La lutte contre le paludisme s'améliore pour les personnes vulnérables en Afrique, mais les progrès stagnent à l'échelon mondial. REH 2016 ; 91 : 622-624.
- WHO. 2016 World Malaria Report
- OMS. Paludisme. Aide-mémoire n°94. Décembre 2016.
- Phyto AP, Jittamala P, Nosten FH et coll. Antimalarial activity of artefenomel (OZ439), a novel synthetic antimalarial endoperoxide, in patients with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria: an open-label phase 2 trial. Lancet infect Dis 2016 ; 16 : 61-69
- Briolant S, Pradines B, Basco LK. Place de la primaquine dans la lutte contre le paludisme en Afrique francophone. Bull Soc Pathol Exot 2017 ; 110 : 198-206.
- OMS. Elimination du paludisme. Rapport du forum mondial inaugural des pays en mesure d'éliminer le paludisme d'ici 2020. REH 2017 ; 92 : 578-586.
- SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. <https://www.srlf.org/prise-charge-prevention-paludisme-dimportation-mise-a-jour-29-juin-2017>.

- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2017. Hors série, 6 juin 2017. pp. 19-40.
- OMS. Rapport sur le paludisme dans le monde 2017. 29 novembre 2017.
- Diallo MA, Diongue K, Diagne G et al. Le paludisme à Plasmodium ovale wallikeri et à Plasmodium ovale curtisi au Sénégal en 2016. Bull Soc Pathol Exot, 2017 ; 110 : 286-290.
- Bouchaud O. Comparaison atovaquone-proguanil (AP) et artémether-luméfantine (AL) dans le paludisme d'importation : étude randomisée multicentrique (MalaRia). Bull Soc Pathol Exot, 2017 ; 110 : 350-351.
- Bouchaud O. Quelle place pour la chimioprophylaxie (CP) du paludisme pour les voyageurs en Asie du Sud et du Sud-Est. ? Les nouvelles recommandations de la SPILF. Bull Soc Pathol Exot 2017 ; 110 : 347-348.
- Yeung S et coll. Malaria-update on antimalarial resistance and treatment approaches. Pediatr Infect Dis J., 2018; 37: 367-369.
- OMS. Journée mondiale de lutte contre le paludisme 2018 : prêts à vaincre le paludisme. 26 avril 2018.
- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2018. Hors série, 25 mai 2018. pp. 19-40.
- OMS. Progrès vers l'élimination du paludisme : rapport du deuxième forum mondial des pays éliminant le paludisme - juin 2018. REH 2018 ; 93 : 605-616.
- Communiqué de presse GSK et MMV du 27 juillet 2018. Le Krintafel (tafénoquine) est approuvé pour le traitement du paludisme à *P. vivax*.
- OMS. Rapport sur le paludisme dans le monde 2018. Le rapport de cette année en un clin d'œil. Novembre 2018.
- Polley SD, Gonzalez IJ, Mohamed D et al. Clinical evaluation of a LAMP test kit for diagnosis of imported malaria. Journal of infectious diseases, 2013. <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2013/04/30/infdis.jit183>.
- OMS. Situation et tendances de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme, mai 2018.
- OMS. Initiative E-2020 pour 21 pays en passe d'éliminer le paludisme. Rapport intermédiaire 2019.
- Leblanc C, Vassea C, Minodier P et al. Management and prevention of imported malaria in children. Update of the French guidelines. Med Mal Infect 2019 <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.02.005>.
- Imbert P, Minodier P. Paludisme de l'enfant. EMC – Maladies infectieuses 2019 ; 16(3) : 1-20 [Article 8-507-A-30].
- OMS. *Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'oeil*. 4 décembre 2019.
- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2020. Hors-série, 19 mai 2020, pp 26- 54.
- Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M et al. Mapping the global prevalence, incidence and mortality of Plasmodium falciparum, 2000-17 : a spatial and temporal modelling study. Lancet 2019; 394 : 322-331.
- OMS. Adapter les interventions de lutte contre le paludisme dans le contexte de la COVID-19. 3 avril 2020.
- OMS. Rapport 2020 sur le paludisme dans le monde. Messages généraux. 30 novembre 2020.
- OMS. L'OMS appelle à relancer la lutte contre le paludisme. REH 2020 ; 95 : 623-627.
- Chandramohan D, Zongo I, Sagara I et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. New Engl J Med, August 27, 2021.
- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2021. Hors-série, 1^{er} juin 2021, pp. 30-57.
- OMS. Paludisme. Principaux faits. 28 octobre 2021.
- OMS. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde. Dossier d'information. Principaux messages OMS. 6 décembre 2021.
- OMS. Paludisme. Principaux faits. 6 décembre 2021.

- InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2022. Hors-série, 2 juin 2022, pp.39-62
- OMS. Rapport 2022 sur le paludisme dans le monde. Dossier d'information. Principaux messages, 8 décembre 2022.