

LA MALARIA : ASPECT CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

J.C. Yombi (1), U.N. Olinga (2)

Clinical and therapeutic features on malaria

Malaria or paludism is an infectious disease caused by a *Plasmodium* parasite that is transmitted by the bite of female mosquitos of the genus *Anopheles*. With 660,000 deaths in 2010, i.e., a 26% decrease compared to 2000, among which 90% occurred in Africa and nearly 86% in children under 5 years of age, malaria continues to wreak havoc in endemic and epidemic areas. The clinical manifestations are very diverse, including flu-like symptoms with high fever (39 or 40°C), chills, intense headache, abdominal pain, and body aches. Any fever occurring in travelers returning from the tropics must raise the suspicion of malaria until proven otherwise. The blood smear and thick drop are the gold standard for the diagnosis of malaria. Treatment should be initiated quickly, especially in cases of severe malaria.

Artesunate is the treatment of choice, while quinine remains an effective treatment and a valid alternative to artesunate.

What is already known about the topic?

Malaria is a deadly tropical disease.

Malaria is the leading cause of infectious mortality.

Malaria is the first diagnosis to be ruled out in case of fever after a stay in the tropics.

What does this article bring up for us?

This paper provides some diagnostic clarifications, namely concerning the role of rapid diagnostic tests. It proposes a practical management approach depending on the availability of antimalarial drugs.

KEY WORDS

Malaria, plasmodium, Artesunate, quinine

La malaria ou paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre plasmodium provoqué par la piqûre d'un moustique de type anophèle (femelle). Avec 660 000 morts en 2010, soit une baisse de 26% par rapport à l'année 2000 dont 90% en Afrique avec près de 86% chez des enfants de moins de 5 ans, la malaria continue de faire des ravages dans les zones endémiques et épidémiques. Les manifestations cliniques sont très diverses, allant des symptômes grippaux avec une fièvre élevée (39 ou 40°C), des frissons, des maux de tête intenses, des douleurs abdominales et des courbatures. Toute fièvre au retour de tropiques chez le voyageur doit faire penser à la malaria jusqu'à preuve du contraire. *Le frottis sanguin et la goutte épaisse* sont le « gold standard » pour le diagnostic de la malaria. Le traitement doit être instauré rapidement surtout en cas de malaria sévère.

L'artésunate est le traitement de choix, la quinine reste un traitement efficace et une alternative valable à l'artésunate.

Que savons-nous à propos ?

La malaria est une affection tropicale mortelle

C'est la première cause de mortalité infectieuse

C'est le premier diagnostic à exclure en cas de fièvre après un séjour dans les tropiques

Que nous apporte cet article ?

Cet article apporte une précision sur le diagnostic notamment la place des tests de diagnostic rapide. Il propose une prise en charge pratique en fonction de la disponibilité des médicaments antimalariques

INTRODUCTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Grâce au développement considérable des moyens de communication, en particulier les transports aériens, on assiste à une augmentation exponentielle des voyages touristiques et professionnels dans les pays tropicaux ainsi que les visites des immigrés dans leur pays d'origine et les migrations des populations en provenance de pays tropicaux vers les pays à niveau économique élevé du nord. En 2004, on estimait à plus de 50 millions le nombre de voyageurs vers les pays tropicaux et si on prend à l'échelle mondiale, en 2010, plus de 940 millions de personnes ont voyagé de par le monde, cette proportion allant augmenter drastiquement vers 2030 et atteindre plus d'1.8 milliard. On estime que pendant le voyage, 70% des personnes vont être confrontés à des problèmes de santé dont 8 à 15% nécessiteront une consultation et 5 à 10% présenteront comme symptôme la fièvre(1-4). Parmi les étiologies qu'il faut rapidement exclure lors d'une fièvre au retour des tropiques se trouvent la malaria ou paludisme (1-4). La malaria ou paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre plasmodium provoqué par la piqûre d'un moustique du genre anophèle, particulièrement l'anophèle femelle (Figure 1).

Au vu des 660 000 morts en 2010, soit une baisse de 26% par rapport à l'année 2000 dont 90% en Afrique avec près de 86% chez des enfants de moins de 5 ans (5), les objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) étaient de réduire encore la morbidité et la mortalité. Il fallait baisser de 70% les cas de paludisme entre 2000 et 2015 et approcher une mortalité proche de 0 en fin 2015. Or, on sait actuellement qu'en 2014, il y a eu 214 millions de cas rapportés dans le monde ce qui correspond à une réduction de l'incidence globale de 37% entre 2000 et 2014. La mortalité, quant à elle, a été réduite de 60% entre 2000

et 2014 (6). Ces objectifs ont été atteints partiellement grâce à la mise en place de moustiquaires imprégnées, à l'implémentation des tests de diagnostic rapide (TDR) en cas de suspicion de paludisme ainsi qu'à la mise en route d'un traitement à base d'artémisine ou d'associations combinées à base d'artémisine (ACT) en cas de paludisme probable ou confirmé, à la pulvérisation à effet rémanent des foyers à risque et le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (7).

AGENTS-CLÉS DANS LA MALARIA

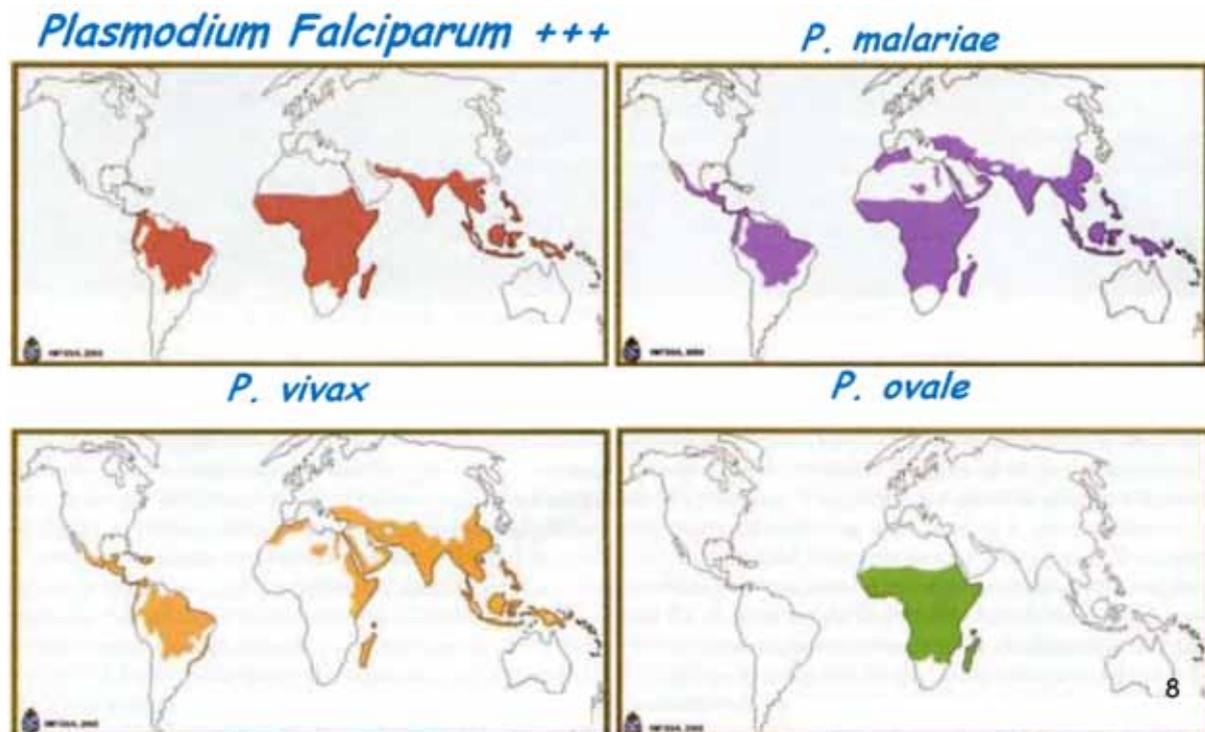
Trois agents jouent un rôle-clé dans la survenue de la malaria : l'agent causal qui est un parasite protozoaire, le plasmodium ; l'agent vecteur qui est l'anophèle femelle ; l'hôte intermédiaire qui est l'homme (8).

Le Plasmodium

Il existe 5 espèces de plasmodium réparties de par le globe.

- ▶ *Le plasmodium falciparum* qui est l'espèce la plus dangereuse, responsable de nombreux décès et la cause des accès simples et des accès graves.
- ▶ *Le plasmodium vivax* provoque des accès simples avec rechutes pouvant entraîner des complications telles que la rupture de la rate et déclencher exceptionnellement des formes graves.
- ▶ *Le plasmodium ovale* qui entraîne des accès simples avec également des rechutes ou reviviscence.
- ▶ *Le plasmodium malariae* qui donne des accès simples
- ▶ *Le plasmodium knowlesi* ou *plasmodium des primates* sévissant en Asie du sud-est principalement.

Figure 1. Zone où sévit le paludisme ou malaria à travers le monde



La répartition de ces différentes espèces de *plasmodium* varie dans le globe : l'Afrique est dominée par le *falciparum*, le *malariae* et l'*ovale*. Il y a peu de *vivax* (corne Est de l'Afrique). En Inde, c'est surtout le *vivax*. En Amérique Latine et en Asie du sud-est, c'est le *falciparum* et le *vivax* qui dominent (Figure 1).

L'hôte intermédiaire qui est l'homme

Tout patient se rendant dans les zones tropicales et subtropicales ou endémiques de malaria peut être infecté. Dans ces zones, les populations les plus à risque sont les enfants en bas âge (< 5 ans), les femmes enceintes, les immunodéprimés (VIH). Les taux de morbidité et de mortalité sont élevés chez ces personnes à risque. Quant aux voyageurs, il faut faire particulièrement attention aux voyageurs non immuns, à ceux ne prenant pas de prophylaxie et chez les personnes qui retournent visiter la famille et/ou connaissances. En effet, ces derniers ne prennent pas de prophylaxie car ils pensent avoir une certaine immunité qui les protège de la maladie. En réalité, il ne s'agit pas d'une immunité, mais plutôt d'une prémunition. La prémunition est protection contre la maladie mais pas contre le parasite. Elle apparaît après plusieurs années en zone endémique (>5 ans), où l'exposition aux moustiques infectés est constante. On est atteint mais on ne fait pas de maladie sévère. Cette prémunition est donc précaire et disparaît après un à deux ans passés hors des zones endémiques. Elle est responsable d'une mortalité infantile accrue. Il peut y avoir un effet de l'âge sur la variation de la prémunition. Chez les enfants, celle-ci entraîne un portage parasitaire avec une tolérance aux fortes parasitémies, un seuil pyrogénique plus élevé avec des accès palustres graves. Chez l'adulte immun, elle entraîne un portage parasitaire

avec une tolérance aux faibles parasitémies et un seuil pyrogène moins élevé, entraînant des accès palustres réduits (9).

Le moustique

Il s'agit d'un anophèle femelle qui pique particulièrement au lever et au coucher du soleil. Il est reconnaissable à sa position à 45°C.

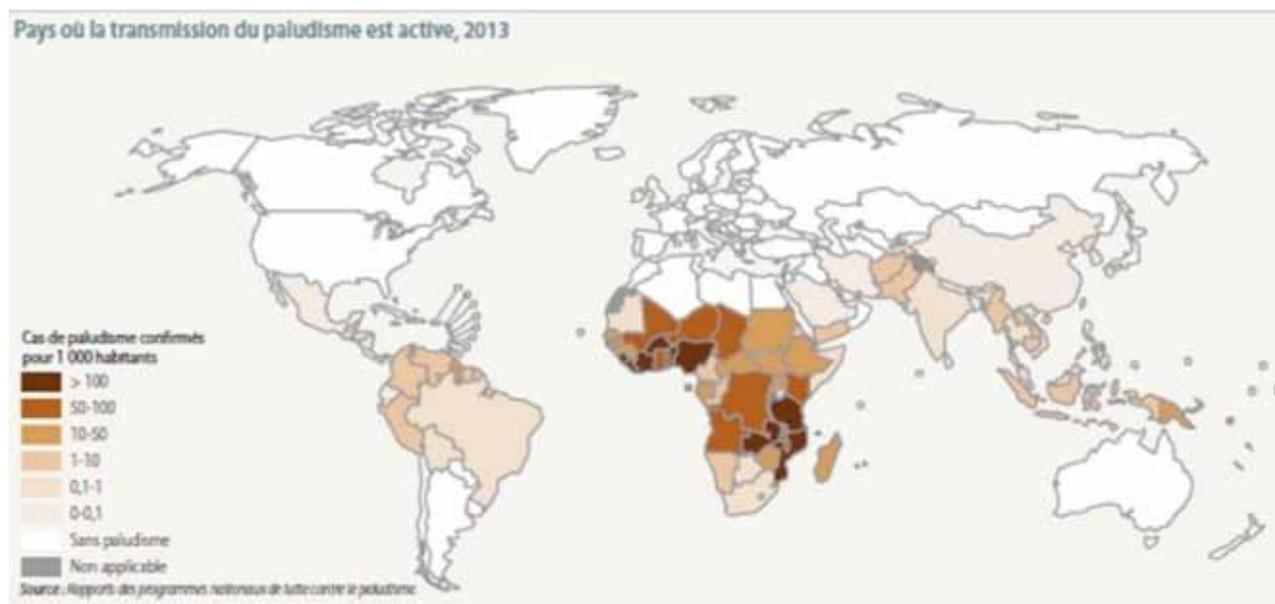
OÙ SÉVIT LA MALARIA OU PALUDISME

La malaria sévit dans les zones tropicales et sub-tropicales (Figure 2). Elle existe donc en Afrique sub-saharienne, en Asie et dans de nombreux pays d'Amérique Latine. La transmission varie d'une région à une autre, d'une saison à une autre et en fonction du terrain. La répartition des différentes espèces de *plasmodium* varie dans le globe (8).

LE CYCLE DU PLASMODIUM

L'infestation naturelle de l'homme se fait par une inoculation des sporozoïtes pendant la piqûre de l'anophèle. Les parasites ne restent pas plus d'une ½ heure dans le sang puis vont se réfugier dans les hépatocytes où ils se multiplient dans le cytoplasme en formant des volumineuses cellules plurinucléées, les schizontes hépatocytaires. Quand ces schizontes sont à maturité, la cellule est lysée et libère autant de mérozoïtes qu'il n'y avait de noyaux dans le schizonte. Cette période est cliniquement muette et se prolonge de une à trois semaines. Ces mérozoïtes gagnent la circulation sanguine et colonisent les globules rouges. Ils deviennent alors des trophozoïtes intra-érythrocytaires qui à leur tour subissent

Figure 2. Pays où sévit la malaria ou paludisme en 2013



une schizogonie (division multiple). À maturité, les schizontes intra-érythrocytaires sont appelés « corps en rosace ». En lysant leur cellule hôte, ils se scindent, libérant dans le sang des mérozoïtes qui vont entamer un nouveau cycle érythrocytaire. Après plusieurs cycles érythrocytaires, la reproduction asexuée (mérogonie) débute et des cystes se forment. Ces derniers ne pourront évoluer que chez l'anophèle où se déroulent entre 10 à 20 jours la fin de la gamogonie puis la sporogonie (formation des sporozoïtes). Dans le tube digestif de l'insecte, chaque gamétocyte évolue en un macrogamétocyte femelle. Un macrogamète et un microgamète fusionnent pour former l'ookynète, œuf mobile qui traverse la paroi du tube digestif et s'enkyste en oocyte juste sous la membrane basale. À l'intérieur de chaque oocyte se forme un grand nombre de sporozoïtes qui vont être libérés dans les lymphes pour gagner les glandes salivaires, prêt à être inoculé lors de la prochaine piqûre de l'insecte. La durée du cycle chez l'anophèle est d'environ une à deux semaines et dépend de l'espèce plasmodiale et de la température ambiante. Il faut signaler que lors du cycle intra-hépatique, certaines espèces, comme le *vivax* et l'*ovale*, vont donner des formes dormantes appelées hypnozoïtes qui seront responsables des rechutes ou reviviscences. Dans le cycle intra-érythrocytaire, la libération des mérozoïtes va se faire toutes les 72 heures pour le *plasmodium malariae* et il provoquera de la fièvre tous les 4 jours, d'où la notion de fièvre quarte et toutes les 48 heures pour *falciparum*, *vivax* et *ovale* responsables d'une fièvre tierce. On sait que la probabilité de reviviscence pour, par exemple le *plasmodium vivax*, va varier selon la région : en Papouasie Nouvelle-Guinée 100%, Asie du sud-est de 50 à 60%, Indonésie 30%, Afghanistan 50%, Inde 15 à 20%, souche Ste-Elisabeth 100%. La fréquence des reviviscences varie également en fonction des zones : zone tropicale 5 à 10 semaines, zone tempérée 5 à 10 mois, Papouasie Nouvelle-Guinée tous les mois, souche Ste-Elisabeth tous les 9 mois, souche du sud de la Chine tous les ans et, les autres, plus de un an (8).

Le mode de transmission

La malaria peut se transmettre par piqûre d'un anophèle femelle en zone endémique ou épidémique. Elle peut se faire par la transmission de la mère-enfant par voie transplacentaire, lors des greffes d'organe ou de transfusion sanguine. On a décrit des cas de malaria importés pouvant résulter de la piqûre d'un anophèle importé d'un pays endémique au voisinage d'un aéroport. Ceci est extrêmement rare. Il faut savoir que lors du cycle intra-érythrocytaire, les mérozoïtes ne retournent jamais dans le foie donc pas de récurrence tardive pour *plasmodium ovale*, *vivax* en cas de transfusion ou de don d'organe (8).

La symptomatologie clinique

Les manifestations cliniques sont très diverses, allant des symptômes grippaux avec une fièvre élevée (39 ou 40°C), des frissons, des maux de tête intenses, des douleurs

abdominales et des courbatures. Après quelques heures, on assiste à une défervescence et une transpiration abondante avec un sentiment de bien-être. La reprise des épisodes varie selon les espèces plasmodiales et peut survenir toutes les 48 heures à 72 heures (8).

Sur le plan biologique, on a une hémolyse avec anémie, des LDH élevées, une bilirubine indirecte élevée, une réticulocytose sanguine élevée, une haptoglobuline effondrée et une thrombopénie (8).

Les formes cliniques

Il y a l'accès palustre simple, l'accès pernicieux au paludisme grave, le neuropaludisme et le paludisme viscéral évolutif.

L'accès palustre simple : il s'agit de pics fébriles réguliers avec des frissons, des céphalées, fatigue, nausées, vomissements, diarrhées et douleurs diffuses.

Le paludisme sévère : il s'agit d'une symptomatologie qui ressemble à celle d'un accès palustre simple mais plus sévère, et au frottis sanguin et à la goutte épaisse, on distingue des formes asexuées de *plasmodium falciparum* et on note au moins un des critères cliniques et biologiques de gravité (Tableau 1). Dans ces formes de paludisme sévère, les atteintes organiques apparaissent avec un timing variable après l'admission. On sait que les manifestations cérébrales et l'atteinte rénale sont les plus fréquentes dans les 48 premières heures de la présentation alors que l'ARDS est souvent rare au début et la majorité des cas d'ARDS qui surviennent après le 3^{ème} jour de l'admission.

Le neuropaludisme : il s'agit d'une atteinte du système nerveux central qui s'associe à une défaillance multi-viscérale avec ± syndrome de détresse respiratoire aiguë, ± collapsus, ± insuffisance rénale aiguë dans un contexte de comorbidité ou de décompensation d'une pathologie sous-jacente. La mortalité est très importante. Il faut dans ce contexte sévère exclure les méningites bactériennes et les méningo-encéphalites par une ponction lombaire, la fièvre typhoïde en réalisant des hémocultures, des dengues sévères en réalisant des sérologies, des septicémies à Bacille Gram négatifs en réalisant des hémocultures, la leptospirose ictéro-hémorragique en réalisant des sérologies et la ponction lombaire, des borrelioses avec frottis sanguin et sérologie ponction lombaire, des rickettsioses avec les sérologies, des viroses respiratoires de type grippe ou SARS ou une hypoglycémie majeure. Des associations sont également possibles avec d'autres pathologies d'où l'importance de réaliser, de façon systématique, un frottis et une goutte épaisse chez un patient qui revient des tropiques avec une fièvre (8).

Tableau 1. Critères de Gravité de la malaria selon OMS

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 < 12mL/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
Oedème pulmonaire (radiologique)

Le paludisme viscéral évolutif : dans certaines régions du monde, zone d'épidémie de malaria, beaucoup de patients sont en infection quasi permanente parce que les épisodes infectieux ne font l'objet d'aucun traitement ou d'un traitement insuffisant qui n'empêche pas les rechutes et parce qu'il y a des réinfections successives par des nouvelles souches. Les enfants de ces régions commencent par souffrir de malaria aiguë comme décrit précédemment ; progressivement, ceux qui ont survécu aux épisodes aigus voient s'installer une forme de malaria chronique. Chez certains de ces patients qui se sont déplacés des zones d'épidémie vers des zones endémiques, on voit alors s'installer une forme dite de malaria chronique ou de paludisme viscéral évolutif. Le patient se plaint de fatigue, de dyspnée, il ne signale généralement pas de grande fièvre mais de petits épisodes de fébricule à 38°C. Il mentionne une perte d'appétit et un amaigrissement et donne aussi "l'impression de souffrir d'un cancer".

Remarque sur le *plasmodium vivax* et le *plasmodium knowlesi*

Le *plasmodium vivax* sévit dans la corne de l'Afrique de l'est, en Asie et la plupart des pays d'Amérique Latine ainsi qu'au Moyen-Orient. Après une incubation de 14 jours, il donne une fièvre tierce bénigne qui peut évoluer spontanément vers la guérison. Il peut également donner de nombreuses récurrences ou reviviscences liées à la présence des hypnozoïtes au niveau du foie. Après plusieurs récurrences d'épisodes de malaria, il peut évoluer vers un pseudoparasitisme viscéral évolutif. Il provoque exceptionnellement des formes graves avec complications. On a décrit aussi des ruptures spléniques (10)

Le *plasmodium knowlesi* qui sévit principalement en Asie du Sud-Est est le *plasmodium* des primates ou des macaques. Le cycle naturel est chez l'animal et le vecteur est l'anophèle *leucosphyrus*, anophèle *latens* qui vit près des forêts et des lisières. Le cycle complet est de 24 heures. Ils ne donnent pas de forme dormante ou des hypnozoïtes dans le foie et donc pas de reviviscence. Les sujets du *duffy* négatif seraient protégés contre le *plasmodium knowlesi*. Les cas importés sont rares (11). La présentation clinique est celle d'un paludisme non compliqué, sans spécificité particulière mais il peut cependant donner un paludisme mortel avec un ictère, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un *collapsus*, une insuffisance rénale aiguë, des atteintes hépatiques. Souvent, le tableau est celui de fièvres avec des douleurs abdominales, sans coma. Il n'y a pas d'anémie mais une hyperleucocytose et une thrombopénie. Le diagnostic biologique est difficile. L'intérêt d'une PCR se discute, il faut y penser devant toute suspicion de *plasmodium malariae* associé à une forte parasitémie.

LE DIAGNOSTIC

Devant toute fièvre au retour des tropiques, le diagnostic de paludisme ou malaria doit être évoqué. Plusieurs méthodes de diagnostic sont à notre disposition, notamment les tests diagnostiques rapides (TDR) qui doivent toujours faire l'objet d'une confirmation par un frottis sanguin ou une goutte épaisse.

Le frottis sanguin et la goutte épaisse sont le *gold standard* pour le diagnostic de la malaria (8). La goutte épaisse détecte la présence ou non du parasite et le frottis mince permet de voir la morphologie et faire le diagnostic différentiel (permet d'établir la parasitémie et faire le diagnostic de l'espèce plasmodiale). Il faut cependant faire attention au début des prodromes car la parasitémie peut être faible. On sait que les schizogonies de *plasmodium falciparum* peuvent prendre place dans les territoires profonds et être non détectables en périphérie. Il est donc recommandé pour ces deux raisons de répéter les prélèvements toutes les 6 à 8 heures pendant les 72 premières heures. La goutte épaisse et le frottis doit être vérifiés au jour 3 (réduction de 25%), J7 (négative) et J 28.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) qui sont basés sur la détection d'histidine riche protéine 2 (HRP-2), du parasite lactate déshydrogénase et de l'aldolase. Ces tests ont une sensibilité entre 88 et 99% pour le *plasmodium falciparum* mais ont une mauvaise sensibilité pour les autres *plasmodiums* particulièrement le *plasmodium ovale* et le *plasmodium malariae*. Ils doivent toujours être confirmés par un frottis sanguin et une goutte épaisse. Il persiste particulièrement pour ceux qui utilisent l'histidine riche protéine 2 plus de 43 jours après le traitement (12). Il peut donc être intéressant chez un patient qui rentre des tropiques et qui a présenté un syndrome fébrile. La positivité confirme que ce patient a effectivement fait une malaria à *plasmodium falciparum* mais il peut poser un problème en cas de récurrence de fièvre parce que la positivité peut nous faire poser à tort un nouveau diagnostic de malaria alors que le patient présente une autre affection fébrile. Enfin, bien que cela soit extrêmement rare (0.4 à 0.8%), des faux positifs existent : présence d'un facteur rhumatoïde, la présence d'autres infections tropicales de type schistosoma, hépatite et très forte parasitémie. Ils doivent donc toujours être confirmés par une goutte épaisse et un frottis sanguin.

- ▶ Devant tout symptôme évocateur de fièvre au retour d'une zone impaludée, la première question à se poser "est-ce un paludisme" jusqu'à preuve du contraire.
- ▶ Il faut un diagnostic parasitologique par frottis ou goutte épaisse, éventuellement un test de diagnostic rapide.

MALARIA ET TIMING DE PRÉSENTATION

La question fréquemment posée est la suivante : peut-on exclure le diagnostic de malaria à *plasmodium falciparum* chez un patient après trois mois de son retour des tropiques ? Il faut savoir que le délai de présentation des patients avec une malaria lors du retour des tropiques peut être variable et peut même aller au-delà de trois mois. Il est clair que la plupart des patients souffrant d'une malaria à *plasmodium falciparum* se présentent dans un délai de trois mois mais, au-delà de trois mois, le diagnostic ne peut pas être exclu, particulièrement chez les patients semi-immuns qui peuvent développer une malaria plusieurs mois après leur retour ou chez les patients non-immuns n'ayant pas pris correctement leur prophylaxie, et qui peuvent tomber malade plusieurs mois, voire des années après leur retour (13). Il est clair que la probabilité de l'existence du *plasmodium falciparum* diminue avec le temps au profit d'autres espèces plasmodiales mais il reste néanmoins présent. La possibilité donc d'une malaria sévère à *plasmodium falciparum* reste possible après trois mois. Il faut noter que de rares cas de paludisme sévère ont été décrits avec *plasmodium vivax* (10).

DOIT-ON TOUJOURS HOSPITALISER EN CAS DE MALARIA ?

En principe, oui mais certains critères peuvent nous aider en cas de malaria non compliquée à laisser les patients retourner à domicile. Ces critères sont l'absence de tout signe de gravité, de trouble digestif (vomissement, nausées, diarrhée), les patients adultes avec un diagnostic parasitologique fiable, l'absence de facteur de risque de mauvaise observance, que ce soit psychologique ou sociale, l'absence de facteur de risque associé (les enfants, les grossesses, les patients âgés, les pathologies associées cardiaque, splénectomie). Le patient doit pouvoir retourner à l'hôpital rapidement et avoir à portée de main une prescription d'antipaludique. Ces critères cliniques doivent être associés à des critères biologiques, comme une hémoglobine supérieure à 10 gr/dL, des plaquettes supérieures à 50 000, une créatinine inférieure à 150 mM/L et une parasitémie inférieure à 2%. Tous ces critères doivent évidemment être vérifiés. Un seul critère manquant nécessitera une hospitalisation. Bottieau *et al.* ont étudié des critères pouvant permettre un traitement à domicile en l'absence de gravité et retiennent parmi ceux-ci une bilirubinémie inférieure à 1.3 mg/dL, une parasitémie inférieure à 1%, une fièvre de durée inférieure à 72 heures avant le diagnostic (14-15). L'application de cet algorithme permet d'éviter 40% d'hospitalisations sans risque de complications supplémentaires. Avant de prendre une décision, celle-ci doit être notamment discutée avec des spécialistes de la malaria.

PRISE EN CHARGE

La conduite à tenir devant une malaria à *plasmodium falciparum* de l'adulte est de toujours rechercher les signes de gravité. Si ceux-ci sont présents, il faut discuter d'une hospitalisation en urgence, soit en réanimation, soit en unité de surveillance continue ou dans des unités spéciales pour un traitement intra-veineux. En l'absence de signe de gravité, il faut s'assurer que le patient ne présente pas de trouble digestif notamment des vomissements ou des diarrhées pouvant compliquer la prise orale. Si c'est le cas, il faut alors également hospitaliser le patient. Un traitement ambulatoire n'est envisageable que si les critères en sa faveur sont réunis. Si un seul de ces critères n'est pas vérifié, une hospitalisation s'avère nécessaire. Le patient sera suivi avec un frottis sanguin et une goutte épaisse à 72 heures, à J7 et à J28 pour éviter les récurrences tardives.

LE TRAITEMENT DE LA MALARIA PROPREMENT DIT

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi les recommandations (16) pour le traitement des malaria sévères chez l'adulte et l'enfant (Tableau 2) et des malaria non compliquées (Tableau 3).

Tableau 2. Traitement Malaria sévère selon OMS

<ul style="list-style-type: none"> • Artesunate 2.4 mg/kg en intraveineux or intramusculaire , suivi de 2.4 mg/kg à 12 et 24 h; en infusion continue si possible une fois par jour • Artemether 3.2 mg/kg en IM, suivi par 1.6 mg/kg par jour • Quinine dihydrochloride 20 mg salt / kg à infuser pendant 4 h, suivi par 10 mg salt per kg en perfusion de 2-8 h toutes les 8 h
Associer la doxycycline 200 mg par jour ou la clindamycine 10 mg/kg par 8h durant 7 jours

Tableau 3. Traitement malaria non compliquée selon OMS

Type de plasmodium	traitement
Tous les plasmodium falciparum	<ul style="list-style-type: none"> - Artemether–lumefantrine 1.5 mg/kg–9 mg/kg deux fois par jour pour 3 jours avec le repas ou le lait - Artesunate 4mg/kg par jour pendant 3 jours et mefloquine 25 mg base / kg (8 mg/kg/j pendant 3 jours) Dihydroartemisinin–piperaquine 2.5 mg/kg – 20 mg/kg par jour pendant 3 jours
Plasmodium falciparum sensible	<ul style="list-style-type: none"> - Artesunate 4mg/kg/j pendant 3 jours et une dose unique de sulfadoxine–pyriméthamine 25 mg/kg – 1.25 mg/kg - Artesunate 4 mg/kg and amodiaquine* 10 mg base / kg/j Pendant 3 jours
<i>Plasmodium vivax</i> *, <i>Plasmodium malariae</i> , <i>Plasmodium ovale</i> *, <i>Plasmodium knowlesi</i> sensible à la chloroquine	Chloroquine 10 mg /kg suivi, par 10 mg/kg à 24 h et 5 mg/kg à 48 h <ul style="list-style-type: none"> • Plus 14 jours de primaquine (CI si déficit en G6PD)

Pour les malaria sévères chez l'adulte et chez l'enfant, l'artésunate 2.4 mg/kg en intra-veineux ou en intra-musculaire suivi par 2.4 mg/kg à 12 heures et à 24 heures en injection continue 1x/j si nécessaire. En l'absence d'artésunate, l'arthéméther 3.2 mg/kg en intra-musculaire suivi de 1.6 mg/kg par jour. La quinine hydrochloride 20 mg de sel/kg en bolus à infuser pendant 4 heures suivie par 10 mg de sel/kg infusé durant 2 à 8 heures tous les 8 heures. **L'artésunate est effectivement le traitement de choix** (17-18). L'arthéméther ne doit être utilisé que si on n'a pas d'artésunate. La quinine hydrochloride doit être donnée seulement si on ne dispose pas d'artésunate ou d'arthéméther. Il est clair que si l'on ne dispose pas d'artésunate, le traitement ne peut pas être retardé pour cause de recherche de cette médication, particulièrement en Europe où l'obtention de ce médicament est difficile. Il faut signaler qu'en Belgique, il existe des critères de remboursement pour l'artésunate : ceux-ci sont une parasitémie supérieure ou égale à 10%, la présence d'au moins trois critères de malaria sévère ou la défaillance organique sévère incluant au moins un critère de sévérité. Une malaria cérébrale incluant des signes de

dysfonctionnement cérébral, d'altération de la conscience ou de convulsions même si moins de trois critères de malaria sévère sont présents. Nous proposons dans notre clinique un arbre décisionnel qui tient compte de la disponibilité des traitements (Tableau 4). La quinine doit être mise en route rapidement si on ne dispose pas d'artésunate. La quinine présente cependant des effets secondaires qu'il faut connaître : le cinchonisme qui est une imprégnation quininique qui survient à partir du jour 3 avec des acouphènes, une hypoacousie, des vertiges, des céphalées, de l'asthénie, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, résolutif à l'arrêt du traitement. Il peut également provoquer un effet pro-arythmogène (allongement du QT) qui revient à être surveiller.

La place des antibiotiques en association avec la quinine a été discutée. Ils s'avèrent nécessaire pour les patients provenant de zones géographiques où la sensibilité à la quinine du *plasmodium falciparum* est diminuée, particulièrement la Péninsule Indo-Chinoise et la forêt amazonienne. Ces antibiotiques peuvent

Tableau 4. Attitude Pratique aux cliniques universitaires Saint- Luc

	Patient ambulatoire	Patient hospitalisé en Unité de médecine interne	Patient hospitalisé à l'USI	
Risque	Morbidité minimal	Morbidité élevée	Mortalité élevée = Urgence	
Conditions	Absence d'intolérance alimentaire Parasitémie <1% Absence de signes de sévérité Bilirubine <1.3 mg/dL Consultation Infectiologie dans les 48h R/ anti-malarique remis aux urgences	Malaria non compliquée mais intolérance alimentaire => R/ IV Malaria sévère sans dysfonction d'organe Suspicion/ Confirmation de surinfection bactérienne	Malaria sévère justifiant l'admission à l'USI	- Malaria sévère avec 3 critères de sévérité dont 1 dysfonction d'organe - Neuro-Malaria - Parasitémie = ou >10% - Malaria sévère sans ces critères mais CI ou intolérance majeure à la Quinine
Traitement	Malarone (1. Choix) ou Riamet (si intolérance à la Malarone/ prophylaxie à base de Malarone)	Quinine	Quinine	Artesunate (= Critères de remboursement)

être de la Doxycycline 100 mg toutes les 12 heures ou la Clindamycine 10 mg/kg en IV toutes les 8 heures. Ils ont l'avantage de raccourcir la durée de la quinine (3 jours), permettant ainsi d'éviter ses effets secondaires. La durée totale du traitement est de 7 jours.

Le traitement des malaria non compliquées a également été mis en place par l'OMS (16). Pour tous les *plasmodiums falciparum*, le traitement est l'arthéméter + luméfantrine 1.5 mg/kg à 9 mg/kg 2x/j pendant trois jours, à prendre avec le repas ou le lait ; l'artésunate 4 mg/kg par jour pendant trois jours et la méfloquine 25 mg/kg 8 mg/j par jour pendant trois jours. Pour le *plasmodium falciparum* sensible, l'artésunate 4 mg/kg par jour pour trois jours et une dose unique de sulfadoxine pyriméthamine 25 mg/kg à 1.25 mg/kg, l'artésunate 4 mg/kg et l'amodiaquine 10 mg base /kg par jour pendant trois jours. Le *plasmodium vivax*, chloroquino-sensibles, le *plasmodium malariae*, le *plasmodium ovale* et les *plasmodium knowlesi*, la chloroquine 10 mg base / kg immédiatement suivie par 10 mg/kg à 24 heures et 5 mg/kg à 48 heures.

Situations particulières :

- *La femme enceinte* : seule la quinine a fait la preuve de son innocuité. L'atovaquone + proguanil est contre-indiquée mais elle peut être envisagée en l'absence d'alternative. L'arthéméter + luméfantrine est non recommandé. L'halofantrine est contre-indiquée.
- Une autre situation particulière est celle des séjours en Amazonie, Guyane ou en zone frontalière entre le Laos, la Thaïlande, le Myanmar et le Cambodge. Le traitement est soit l'atovaquone + Proguanil ou l'arthéméter + luméfantrine ou encore la quinine associée à la Doxycycline 200 mg/j ou la Clindamycine 10 mg/kg par 8 heures pendant 7 jours.

En résumé : le traitement doit être rapide. La plupart des recommandations donnent l'avantage aux combinaisons à base d'artémicine (ACT). Si on provient d'une zone chloroquino-sensible, la chloroquine reste une bonne alternative. Si on est infecté à *vivax* ou *ovale*, la primaquine devra être administrée pour éviter les rechutes tardives dues aux hypnozoïtes pendant 14 jours. Elle est contre-indiquée s'il existe un déficit en G6PD. Si le malade vient d'une zone résistante à la chloroquine, l'artésunate est le traitement de première intention ou la quinine en IV ou *per os* si on ne dispose pas de l'artesunate. On associera à la quinine la Doxycycline ou la Clindamycine si risque de diminution de sensibilité du *plasmodium falciparum* à la quinine. Une bonne alternative pour le traitement *per os* reste l'atovaquone + proguanil à la dose de 4< co/j pendant trois jours. L'atovaquone est réservée aux formes non sévères de la malaria chez les patients pouvant prendre un traitement par la bouche.

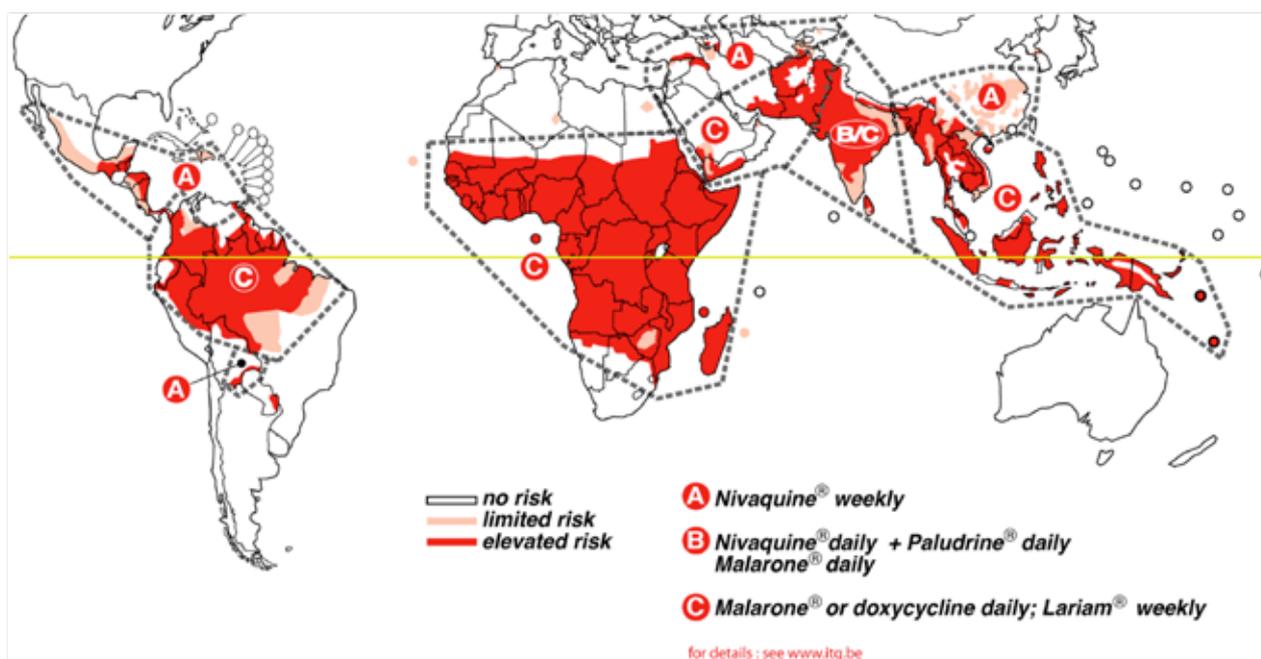
LA PROPHYLAXIE DE LA MALARIA

Il s'agit de prendre un médicament et une série de mesures afin d'éviter la malaria. Tout dépendra du lieu, des conditions et de la durée du séjour. Il faut se rappeler qu'il n'existe pas de prophylaxie efficace à 100% et son efficacité est variable en fonction du type de médicament. Cette prophylaxie peut s'accompagner d'effets secondaires. Avant donc de faire un voyage dans les régions tropicales et sub-tropicales qui sont des régions à risque, il faut évaluer le risque de contagion. L'objectif de la prophylaxie est de lutter contre le vecteur en évitant les piqûres de moustiques. C'est pourquoi de simples recommandations de prudence telles que l'utilisation des répulsifs, le port d'habits à manches longues, surtout le soir et au lever du coucher et des moustiquaires imprégnés sont utiles. Le 2^{ème} volet est l'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse. Celle-ci dépendra de la zone où le voyageur se rendra.

On distingue deux grands zones : une zone A dite chloroquino-sensible et une grande zone C dite de chloroquino-résistance (Figure 3).

On administrera la chloroquine dans les zones chloroquino-sensibles (zone A). Pour les zones de chloroquino-résistance (zone C), trois alternatives : l'atovaquone + proguanil, la doxycycline et la méfloquine (Tableau 5). Il est important d'encourager le malade à avoir une bonne compliance. En effet, des études montrent que la compliance diminue fortement à long terme : après 36 mois plus de 75% des malades ont une compliance en-dessous de 95%. Ceci est

Figure 3. zone A (chloroquinosensible) et C (chloroquino-résistante) à plasmodium



dû principalement à la tolérance des médicaments utilisées dans la prophylaxie. Différents types d'effets secondaires ont été observés : cutanés (9 patients sur 327 dont 7 liés à la doxycycline), des rêves anormaux (35 sur 327 patients, sous méfloquine 20.8%), des troubles digestifs (39 sur 327 patients dont 17% sous doxycycline, 25% sous chloroquine, 6.25% sous méfloquine et 12.2% sous atovaquone-proguanil). Divers effets secondaires tels que des troubles du sommeil, de l'humeur et de la vision, une présence de rash, d'ulcérations buccales ainsi que de la diarrhée, des flatulences et des douleurs abdominales étaient observés chez 61 sur 327 patientes, dont 26.6% sous doxycycline, 14.6% sous méfloquine et 20.6% sous atovaquone-proguanil. (19-20).

LA VACCINATION CONTRE LA MALARIA

Récemment, un vaccin anti-malarique (le Mosquirix ou RTS S/AS01) a été approuvé par l'agence européenne du médicament (EMA). Les résultats d'efficacité et de tolérabilité de ce vaccin ont récemment été publiés (21). Des études de phase 3 ont été menées du 27 mars 2009 au 31 janvier 2011 auprès d'enfants âgés de 6 à 12 semaines et de 5 à 17 mois dans onze centres de sept pays en Afrique sub-saharienne. Le vaccin s'est montré efficace dans la prévention du premier ou du seul épisode clinique de paludisme chez 56% des enfants âgés de 5 à 17 mois et de chez 31% des enfants âgés de 6 à 12 semaines. L'efficacité décroît après une année. Il s'agit d'un premier pas vers la réalisation d'un vaccin antimalarique.

Que faire avant un voyage dans les zones à risque

Il faut consulter un médecin pour savoir quelle chimioprophylaxie il faut suivre. Les médicaments doivent être pris une à deux semaines avant le départ et être poursuivis quatre semaines après le retour, sauf l'atovaquone-proguanil qui nécessite une prise la veille du départ jusqu'à 7 jours après quitté la zone impaludée. Il faut utiliser les précautions mécaniques élémentaires : moustiquaire, utilisation de répélateur, vêtements à manches longues.

Tableau 5. Prophylaxie médicamenteuse de la malaria selon la zone A ou C

Zone A

Régions où le Plasmodium falciparum est absent ou encore sensible à la Nivaquine :

® **Nivaquine 300 mg par semaine** (à débiter une semaine avant le départ jusque 4 semaines après le retour).

Zone C

Régions où le Plasmodium falciparum est présent sur un mode hyper-endémique et où ce parasite tend à devenir multirésistant :

Lariam® (Méfloquine) 1 co par semaine (à débiter 2 à 3 semaines avant le départ jusque 4 semaines après le retour)

Schéma accéléré pour le nouvel utilisateur : 1 co par jour pendant 2 jours, 10 jours avant le départ (J0 et J1) et le 3^{ème} au J7

Schéma accéléré pour l'utilisateur chevronné : 1 co par jour pendant 2 jours juste avant le départ et le 3^{ème} au J7.

Doxycycline 100 mg par jour, pendant le repas ou avec beaucoup de liquide (à débiter un jour avant le départ jusque 4 semaines après le retour). Attention au soleil : risque de photosensibilisation.

Malarone® (Atovaquone 250mg+Proguanil 100mg) 1 co par jour pendant le repas (à débiter un jour avant le départ jusque 7 jours après le retour)

RÉFÉRENCES

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, *et al*; GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006; 354(2):119-30.
2. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, *et al*. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med* 2006; 166(15):1642-8.
3. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, Van den Ende J. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1):18-25.
4. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caudes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005; 12(6):312-8.
5. World Malaria report 2010. World Health Organization 2010.
6. The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. *Nature* 2015; doi:10.1038/nature15535.
7. WHO/UNICEF report "Achieving the malaria MDG target"
8. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, Targett GA. Malaria. *Lancet* 2005;365:1487-98.
9. Smith T, Felger I, Tanner M, Beck HP. Premunition in Plasmodium falciparum infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 Feb;93 Suppl 1:59-64.
10. Changpradub D, Mungthin M. Severe vivax malaria: a case report and a literature review. *J Med Assoc Thai* 2014 Feb;97 Suppl 2:S243-6.
11. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PC, Singh B. Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection. *Clin Infect Dis* 2009 Sep 15;49(6):852-60.
12. Kyabayinze DJ, Tibenderana JK, Odong GW, Rwakimari JB, Counihan H. Operational accuracy and comparative persistent antigenicity of HRP2 rapid diagnostic tests for Plasmodium falciparum malaria in a hyperendemic region of Uganda. *Malar J* 2008;7:221.
13. Yombi JC, Jonckheere S, Colin G, Van Gompel F, Bigare E, Belkhir L, Vandercam B. Imported malaria in a tertiary hospital in Belgium: epidemiological and clinical analysis. *Acta Clin Belg* 2013;68(2):101-6.
14. Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van den Enden E, Wouters R, Demey H, *et al*. Selective ambulatory management of imported falciparum malaria: a 5-year prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(3):181-8.
15. Bottieau E, Clerinx J, Van Gompel A. Hospitalization criteria in imported falciparum malaria. *J Travel Med* 2008;15(1):60.
16. WHO Guidelines for the treatment of malaria. Third edition 2015. apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf
17. Jones KL, Donegan S, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD005967.
18. Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe P. falciparum malaria. *N Engl J Med* 2008; 358:1829-36.
19. Freedman DO. Malaria Prevention in Short-Term Travellers. *N Engl J Med* 2008 Aug 7;359(6):603-12.
20. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R *et al*. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomized, double blind, four arm study. *BMJ* 2003;327 :1078.
21. 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 Jul 4;386(9988):31-45.

AFFILIATIONS

- (1) Service de médecine interne et pathologies infectieuses, Cliniques universitaires saint-Luc, Université catholique de Louvain. B-1200 Bruxelles, Belgique
- (2) Service de médecine interne, Hôpital Jamot, Mballa II BP 786 Yaoundé

Correspondance

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et
tropicales
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
Jean.yombi@uclouvain.be