

Paludisme

Mise à jour de la fiche
05/2019

Agent pathogène

Descriptif de l'agent pathogène

Nom :

Plasmodium spp

Type d'agent _____ Parasite

Groupe(s) de classement _____ ■ 3

Descriptif de l'agent :

Parasite protozoaire.

5 espèces infectantes chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi* (*plasmodium* habituel du singe accidentellement transmis à l'homme).

Réservoir et principales sources d'infection

Type de réservoir _____ ■ Homme

L'homme, hôte réservoir (pour *P. knowlesi*, le réservoir est le singe), s'infecte par piqûre de moustique infecté (anophèle femelle) qui est le vecteur. Le moustique s'infecte en piquant l'homme parasité. Un cycle de reproduction et de multiplication a lieu chez le moustique qui pourra ainsi lui-même transmettre le parasite à d'autres hommes.

Chez l'homme, après l'infestation, les sporozoïtes transmis qui étaient contenus dans les glandes salivaires de l'anophèle restent moins de 30 minutes dans la peau, la lymphe et le sang avant de gagner le foie. Dans le foie, se déroule un cycle de reproduction qui a lieu une seule fois pour *P. falciparum* et plusieurs fois pour les espèces *P. ovale* et *P. vivax*. Pour ces 2 espèces, certains sporozoïtes vont persister dans les hépatocytes sous forme dormante, les hypnozoïtes, responsables des reviviscences tardives de la maladie liées à ces 2 espèces.

Les parasites vont ensuite infecter les hématies du sang circulant, s'y multiplier et entraîner la lyse des hématies. Ce cycle érythrocytaire explique les manifestations cliniques du paludisme dont la fièvre et les différents symptômes du paludisme grave.

Dans le sang humain, on peut retrouver différentes formes du parasite : les trophozoïtes (toujours présents) et, plus rarement, les gamétocytes et les schizontes (exceptionnels pour *P. falciparum*).

P. malariae pourrait persister dans le sang et se réactiver après plusieurs années.

Principale(s) source(s) :

Salive d'anophèle contenant des sporozoïtes de *Plasmodium*.

En cas de paludisme post-transfusionnel, après accident exposant au sang (AES), de paludisme nosocomial, après échange de seringues chez les toxicomanes IV ou materno-fœtal, la source est le sang contenant des trophozoïtes de *Plasmodium*.

Vecteur :

Moustique du genre *Anopheles*.

Viabilité et infectiosité

Viabilité, résistance physico-chimique :

Les plasmodies résistent à une température de 4 °C pendant 2 semaines.

Il y a un risque de transmission sanguine uniquement à partir de sang frais avec des globules rouges intacts.

Infectiosité :

Dose infectieuse inconnue, mais un faible inoculum peut entraîner un accès palustre simple voire un paludisme grave (pour exemple : 0,01 µl de sang avec une parasitémie à 0,1 % contient 50 globules rouges infectés). Dans un cas de paludisme post-AES décrit en France, l'inoculum infectant a été estimé à 2 300 parasites dans 1,29 µl de sang. Des données expérimentales suggèrent que seulement 10 globules rouges infectés peuvent transmettre l'infection (1).

Relation peu probable entre la dose de l'inoculum et la sévérité de l'accès palustre, liée notamment à l'immunité antipalustre de l'individu.

Données épidémiologiques

Population générale

Le paludisme est la première endémie parasitaire tropicale mondiale. Il concerne près de 40 % de la population mondiale dans plus de 90 pays ou territoires. En 2016, les estimations sont de 196 à 263 millions de cas et 445 000 décès. Au niveau mondial, l'incidence baisse régulièrement depuis 2000, avec une baisse du taux d'incidence de 18 % depuis 2010. Quatre-vingt-dix pourcent de la totalité des cas mondiaux sont concentrés en Afrique intertropicale, Madagascar et aux Comores. Par rapport à 2010, la mortalité liée au paludisme diminue dans toutes les régions de l'OMS en 2016. Quatre-vingt onze pourcent des décès sont survenus dans la région Afrique de l'OMS (2).

Le paludisme endémique en France a disparu en 1960. En 2017, le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé en France métropolitaine à environ 5 300,

soit plus 11.9 % par rapport à 2016. Le nombre de décès est toujours de l'ordre de 10 à 20 par an (3).

De rares cas de transmission autochtone *via* un anophèle infecté importé, transporté dans un bagage, un container sur un bateau ou dans la soute d'un avion, ont été rapportés en France métropolitaine.

D'autre part, quelques cas de paludisme post-transfusionnel ont été décrits (1) ; le risque est très faible en France (actuellement de 0.2 à 0.5 cas par million d'unités transfusées).

Des cas nosocomiaux ont également été signalés : plusieurs cas de transmission après transplantation d'organe ; des cas de transmission de patient à patient après diverses procédures médicales : partage de lecteur de glycémie capillaire, manipulation de cathéters... (4).

Milieu professionnel

En milieu de soins, la transmission du paludisme par piqûre accidentelle est décrite dans la littérature mais reste exceptionnelle. Seulement une vingtaine de cas ont été décrits depuis 1966, pour la majorité dans les pays d'Europe. Le dernier cas publié est survenu par piqûre lors de la pose d'un cathéter en 2017 au Maroc (5).

C'est d'autre part un risque à prendre en compte lors de missions en pays d'endémie.

En laboratoire :

Cas historiques décrits avant les années 70 (6).

Entre 1979 et 2015, 17 cas symptomatiques ont été décrits (4 liés à *P. cynomolgi*, 9 à *P. falciparum*, 4 à *P. vivax*). La transmission est majoritairement vectorielle par piqûre d'un anophèle dans les laboratoires de recherche travaillant avec des moustiques infectés. Quelques accidents seulement sont dus à des AES. Le dernier cas publié d'infection acquise en laboratoire en France date de 2009. Le dernier cas international a été décrit aux États-Unis en 2012 (7).

Pathologie

Nom de la maladie

Paludisme

Synonyme(s) :

Malaria

Transmission

Mode de transmission :

Transmission vectorielle par piqûre d'anophèle femelle.

Transmission par voie sanguine :

- suite à un accident d'exposition au sang (AES) piqûre ou contact cutané-muqueux : le taux moyen de transmission n'est pas connu,
- par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues intra veineuses,
- par transfusion. Le don de sang est exclu pendant 4 mois après le retour de zone d'endémie.

Transmission materno-fœtale : rares cas de transmission lors de l'accouchement.

Période de contagiosité :

Contagiosité tant que les hématies sont intègres pour le sang conservé, démontrée pour *P. falciparum* jusqu'à 5 ans après séjour en zone d'endémie pour un sujet semi-immun non réinfesté donneur de sang.

La maladie

Incubation :

La durée d'incubation entre la piqûre d'anophèle et les premiers signes cliniques dépend de l'espèce en cause : minimum 7 jours et généralement inférieur à 2 mois pour *P. falciparum* (pas de reviviscence possible), 15 jours à 10 mois pour *P. vivax* (reviviscence possible pendant 3 à 4 ans à partir d'hypnozoïtes hépatiques), 15 jours à plusieurs mois pour *P. ovale* (reviviscence possible pendant 5 ans à partir d'hypnozoïtes hépatiques), 18 à 40 jours pour *P. malariae* (pas d'hypnozoïtes mais longévité du parasite jusqu'à 20 ans avec recrudescences possibles), 9 à 12 jours pour *P. knowlesi*.

Le délai moyen entre l'exposition à du sang parasité (AES...) et les premiers signes cliniques de l'infection est de 4 à 17 jours pour *P. falciparum*. Dans 20 cas de paludisme à *P. falciparum* après AES décrits dans la littérature, le délai moyen d'incubation était de $11,6 \pm 3,4$ jours (extrêmes 4-17 jours) (6).

Clinique :

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois de l'espèce plasmodiale et de son hôte.

La fièvre est quasi constante ; peuvent s'y associer des frissons, des céphalées, des myalgies, une asthénie, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une pâleur ou un ictère. L'examen clinique est peu contributif, pouvant retrouver une hépatomégalie. La splénomégalie n'est présente que dans certaines formes (accès de reviviscence ou paludisme viscéral évolutif). La recherche de signes de gravité est systématique : troubles neurologiques, détresse respiratoire ou œdème pulmonaire, défaillance circulatoire ou choc, syndrome hémorragique, hypoglycémie, insuffisance rénale.

L'évolution de la maladie peut être fatale en cas de paludisme à *P. falciparum* si un traitement n'est pas instauré précocement.

Diagnostic :

Prélèvement sanguin devant les signes cliniques pour confirmer l'étiologie palustre par :

- Frottis sanguin et goutte épaisse : diagnostic d'espèce et parasitémie rendus dans les 2 heures sur un prélèvement réalisé en urgence sans attendre un pic fébrile.
- Tests de diagnostic rapide : tests immunochromatographiques sur sang total sur bandelette réactive (détection de protéines plasmodiales dont l'antigène HRP2) à associer au frottis sanguin ou à la goutte épaisse. Les tests utilisant HRP2 peuvent rester positifs 2 à 3 semaines après un paludisme traité. Ce test ne pourra pas être utilisé pour le diagnostic d'une rechute après traitement.
- QBC (*Quantitative Buffy Coat*) : microscopie par épifluorescence.

- Tests de biologie moléculaire : la PCR est la technique la plus sensible et la plus spécifique mais non compatible avec le diagnostic d'urgence. Des techniques de biologie moléculaire rapide avec un délai de rendu de résultat inférieur à 1 heure sont disponibles (LAMP). Ce test ne pourra pas être utilisé pour le diagnostic d'une rechute après traitement.
- La sérologie n'a aucune indication dans le diagnostic d'urgence.

Le diagnostic de paludisme devrait associer une technique sensible (goutte épaisse, QBC ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un frottis mince. En pratique, l'association frottis mince et test de diagnostic rapide est une alternative si cet algorithme de base ne peut être mis en œuvre.

Il faut répéter les tests 12 à 24h plus tard en cas de suspicion clinique et de résultats initiaux négatifs ou douteux.

(8)

Traitement :

Le choix du médicament pour le traitement du paludisme dépend de l'espèce en cause et de la forme clinique.

- Paludisme simple à *P. falciparum* : traitement per os : arténimol-pipéraquline ou artémether-luméfantrine en 1^{ère} intention. Atovaquone-proguanil en 2^{ème} intention et quinine en 3^{ème} intention.
- Paludisme simple à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* : chloroquine 25 mg/kg sur 3 jours ou *Artémisinine based Combination Therapy* (ACT : arténimol-pipéraquline ou artémether-luméfantrine).
- Paludisme grave : en urgence, traitement intraveineux en hospitalisation avec, en première intention, artésunate dans les deux heures. Si celui-ci n'est pas disponible, débiter avec la quinine puis relais avec artésunate le plus tôt possible, dans les premières 24 heures.

Populations à risque particulier

Terrain à risque accru d'acquisition :

L'infection VIH augmente le nombre d'épisodes cliniques du paludisme.

Terrain à risque accru de forme grave :

Toute personne exposée, surtout en l'absence d'expositions répétées antérieures, mais plus particulièrement les femmes enceintes, les nourrissons et jeunes enfants de moins de 6 ans, les personnes âgées, les patients infectés par le VIH ou aspléniques.

Cas particulier de la grossesse :

Chez la femme enceinte impaludée, risque accru de forme grave, d'avortement précoce, de souffrance fœtale, de prématurité, de mort fœtale et d'hypotrophie à la naissance.

Immunité et prévention vaccinale

Immunité naturelle

Une semi-immunité ou prémunition existe chez les personnes vivant en zone d'endémie palustre, régulièrement exposées aux parasites. Cette immunité disparaît au bout de quelques années en l'absence de répétition de l'exposition.

Prévention vaccinale

Vaccin disponible _____ non

Pas de vaccin disponible

Que faire en cas d'exposition ?

Définition d'un sujet exposé

Victime d'une piqûre d'anophèle femelle infectante : mission en pays d'endémie, laboratoire de recherche, exceptionnellement exposition à un anophèle importé ("paludisme aéroportuaire"). Réalité de l'exposition difficile à confirmer : activité nocturne du moustique, vol silencieux, piqûre indolore.

Victime d'un accident d'exposition au sang (AES) : contact accidentel avec du sang potentiellement contaminant, suite à une effraction cutanée (piqûre, coupure, égratignure...) ou à une projection sur une muqueuse (conjonctive, bouche...) ou sur une peau lésée (dermatose, crevasse, plaie...).

Principales professions concernées :

Missions en pays d'endémie palustre.

Personnels soignants.

Personnels de laboratoires qui manipulent des prélèvements sanguins et des anophèles parasités.

Conduite à tenir immédiate

- En cas d'effraction cutanée ou de projection sur la peau : nettoyer à l'eau et au savon puis rincer abondamment. Comme pour tout accident d'exposition au sang, compléter par une désinfection, de préférence avec un produit chloré : hypochlorite de sodium (eau de Javel à 9° chlorométriques diluée au 1/5^{ème} ou solution de Dakin). Laisser agir au moins 5 minutes.
- En cas de projection sur le visage ou les yeux (retirer les lentilles si port de celles-ci) : rincer abondamment avec de l'eau ou du sérum physiologique pendant au moins 5 minutes.
- Consulter le médecin référent ou le médecin de garde des urgences pour évaluation du risque et pour la mise en place du suivi médical.

Evaluation du risque

Selon les caractéristiques de la source et le type d'exposition

Source :

Patient présentant un accès palustre symptomatique ou porteur d'une parasitémie asymptomatique en provenance d'un pays d'endémie palustre ; anophèle femelle infectée.

Produit biologique : sang, liquide biologique contenant du sang (mérozoïtes libres ou trophozoïtes dans des globules rouges), salive d'un anophèle femelle contenant des sporozoïtes, sang humain parasité, cultures de parasites ; sporozoïtes de *Plasmodium* provenant de la salive d'un anophèle infecté.

Type d'exposition :

Exposition à du sang contenant des trophozoïtes ou mérozoïtes de *Plasmodium* ou à de la salive d'anophèle contenant des sporozoïtes de *Plasmodium* avec effraction cutanée ou sur peau lésée ; exposition aux piqûres d'anophèle femelle.

Selon les caractéristiques du sujet exposé

Prendre en considération les facteurs de risques tels que l'immunodépression (VIH), la grossesse, une splénectomie, une affection sous-jacente notamment cardiaque.

Immunité, risques particuliers : Pas d'immunité protectrice.

Prise en charge du sujet exposé

Mesures prophylactiques

Dans le cadre d'un voyage en zone d'endémie sans prophylaxie ou avec prophylaxie incomplète : surveillance.

En cas d'AES, il n'y a, à ce jour, aucun traitement prophylactique ou curatif post-exposition validé dans ses indications et modalités.

Une surveillance clinique rigoureuse pendant 3 mois s'impose. Toute fièvre, quels que soient les signes cliniques associés, devra amener le sujet exposé à consulter en urgence le médecin référent pour prescription d'une recherche de *Plasmodium*.

Suivi médical

Suivi du patient exposé par un médecin si possible référent en maladies infectieuses. En fonction des facteurs de risque du sujet un suivi rapproché devra être proposé.

En cas de fièvre et au moindre doute d'accès palustre, prélèvement pour diagnostic de paludisme au laboratoire selon les recommandations (cf Diagnostic) (8).

Si exposition à risque, pas de don de sang.

En cas de grossesse :

Si grossesse en cours, un avis spécialisé est indispensable.

Pour l'entourage du sujet exposé

Aucun risque pour l'entourage.

Démarche médico-légale

Déclaration / signalement

Déclaration obligatoire _____ oui

Déclaration obligatoire des cas de paludisme autochtone en métropole et des cas d'importation dans les DOM-TOM.

Liste des maladies à DO

Consultez le site Santé Publique France ¹

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

Réparation

Accident du travail

Déclaration d'AT selon les circonstances d'exposition.

Maladie professionnelle

Tableau Régime Général _____ Non

Tableau Régime Agricole _____ Non

Maladie hors tableau et fonction publique : selon expertise.

Éléments de référence

Centre national de référence Paludisme

Centre national de référence Paludisme

CNR Coordonnateur

■ AP-HP Bichat

Laboratoire de Parasitologie - Mycologie
46 rue Henri Huchard
75 877 PARIS CEDEX 18
Tél. : secrétariat - 01 40 25 78 97
Fax : 01 40 25 67 63
Tél CNR : 01 40 25 63 69 ou 63 51
Fax CNR : 01 40 25 63 50

CNR Laboratoires associés

■ AP-HP Pitié Salpêtrière

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Laboratoire de Parasitologie - Mycologie
47-83 boulevard de l'Hôpital
75 651 PARIS CEDEX 13
Tél. : 01 42 16 01 48
Fax : 01 42 16 13 28

■ Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA)

Unité de parasitologie et d'entomologie
Institut hospitalo-universitaire en infectiologie
27 boulevard de Jean Moulin
13 005 MARSEILLE
Tél. : 06 15 79 84 11

■ Institut Pasteur de la Guyane

Laboratoire de Parasitologie
23 avenue Pasteur
BP 6010
97 306 CAYENNE CEDEX
Tél. : 05 94 29 68 40 ou 58 21 (secrétariat)
Fax : 05 94 31 80 83
Email : cnrpaludisme@pasteur-cayenne.fr
Site CNR Paludisme : <http://www.cnrpalu-france.org/>

Bibliographie

- 1 | Verra F, Angheben A, Martello M, Giorli G et al. - A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J*. 2018 ; 17 (1) : 36.
- 2 | **World Malaria Report 2017**². World Health Organization, 2017.
² <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>
- 3 | **Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018**³. INVS, Santé Publique France, 2018.
³ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018>
- 4 | **Rapid risk assessment**⁴ : Hospital-acquired malaria infections in the European Union. European Centre for Disease Prevention and Control, 2018.
- 5 | Miloudi M, Adioui T, Sbaai M, Fatihi J - Malaria following a blood exposure accident : about a case. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017 ; 75 (4) : 455-56.
- 6 | Pike RM - Laboratory-associated infections : summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci*. 1976 ; 13 (2) : 105-14.
- 7 | Byers KB, Harding AL - Laboratory-Associated Infections In : Wooley DP, Byers KB (Eds) - Biological safety. Principles and practices. 5th edition. Washington : American Society for Microbiology ; 2017 : 59-92, 741 p.
- 8 | **Prise en charge et prévention du paludisme d'importation**⁵. Infectiologie, 2017.
⁵ <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>

⁴<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-hospital-acquired-malaria-infections-european-union>