
« Les autres paludismes humains »

Fabrice SIMON

Servie de pathologie infectieuse et tropicale

HIA Laveran

13998 Marseille

Physiopathologie de l'accès palustre

- *Erythrocytopathie parasitaire → anémie hémolytique*

changement morphologique et antigénique des hématies

éclatement des rosaces → fièvre

lyse des hématies → anémie régénérative

→ bilirubine T +L

→ splénomégalie

Toutes espèces plasmodiales

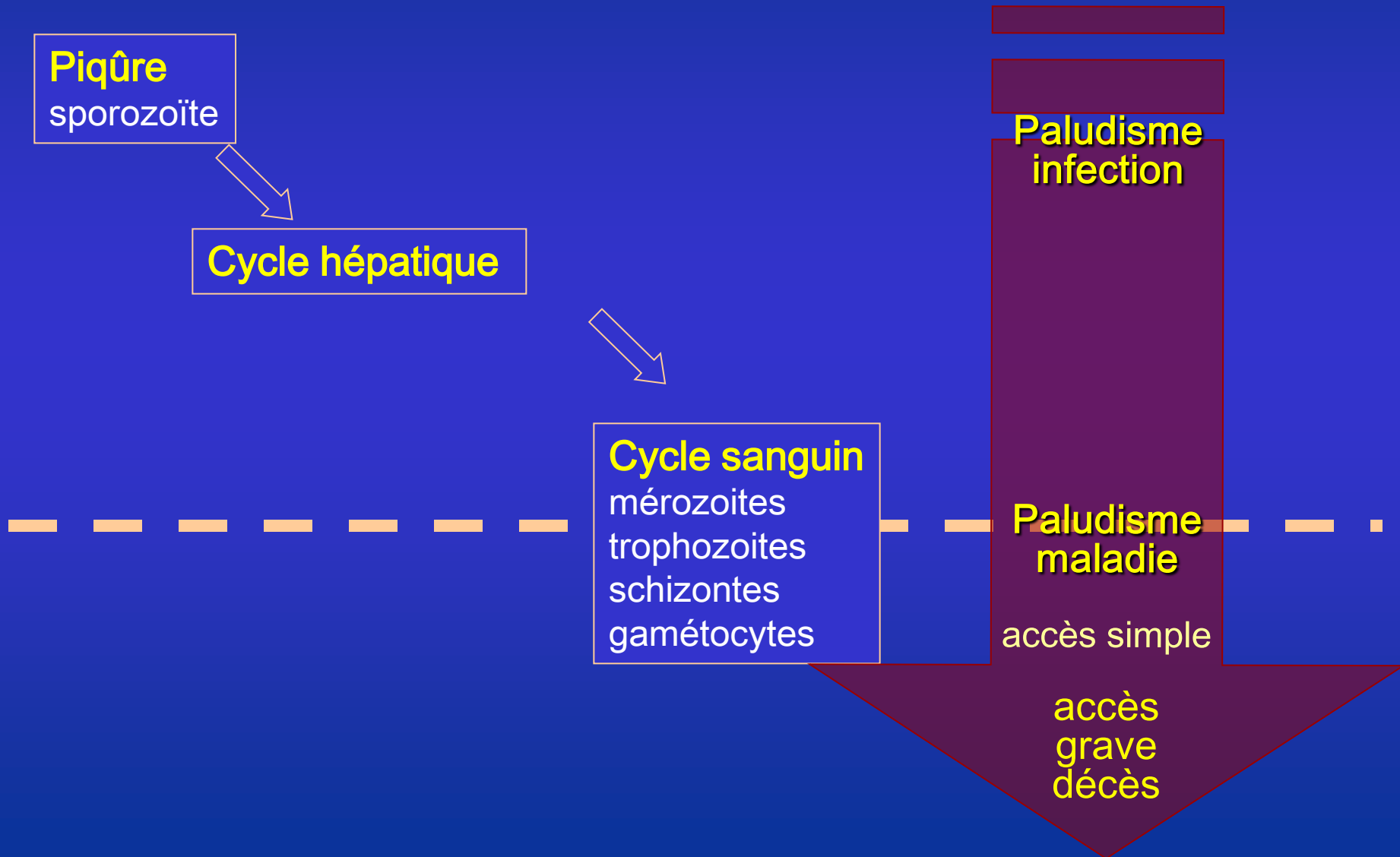
+/- Fièvre

+/- Anémie

Plasmodium falciparum

- Incidence
- Gravité intrinsèque à l'espèce plasmodiale
- Résistance aux antipaludiques
- Absence de reviviscence

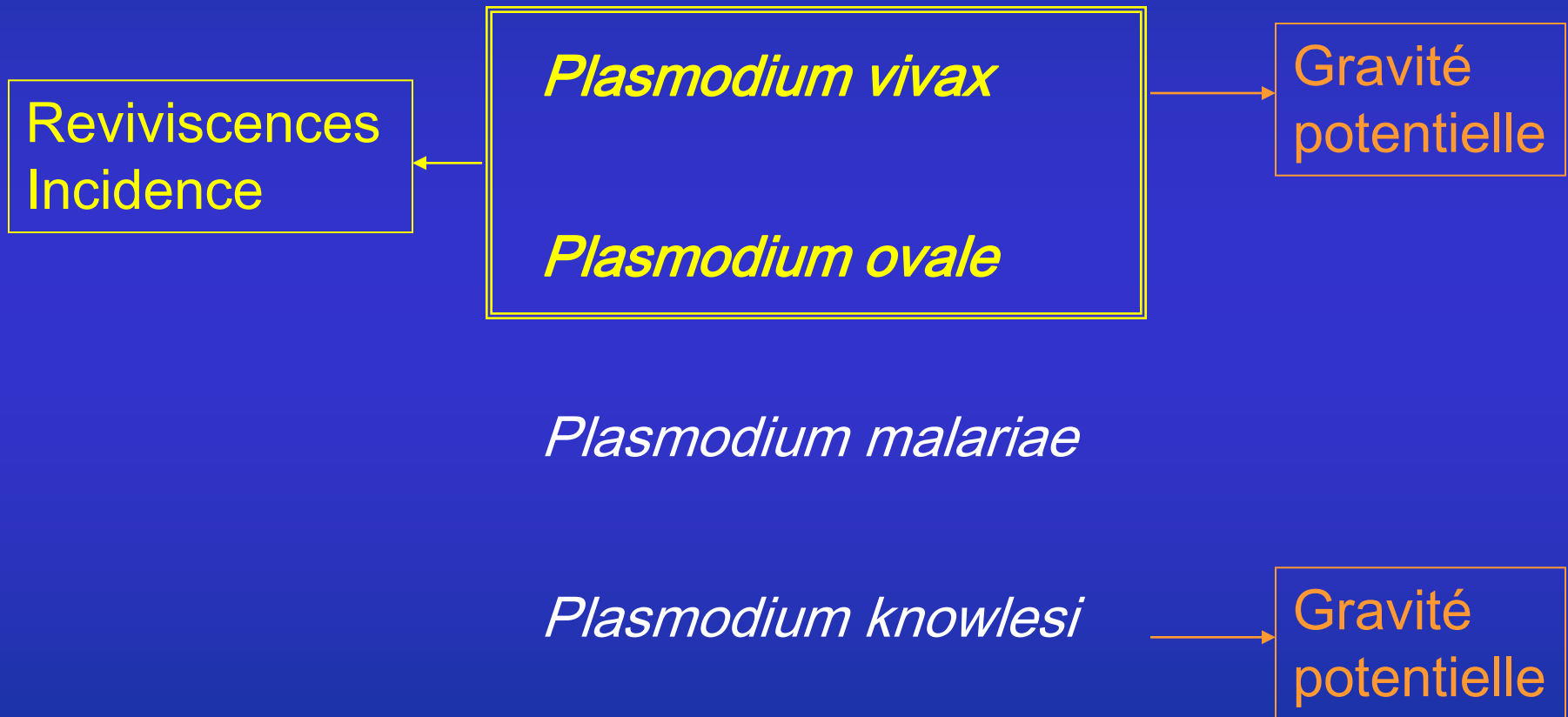
Histoire naturelle



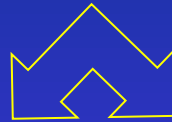
Espèces plasmodiales non falciparum

- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium knowlesi*

Typologie



Plasmodium non falciparum, monde



Autochtones en zone d'endémie

Millions de cas

Dès l'enfance
Portage - réservoir
Morbidité
Pas de diagnostic
Auto-traitement (CQ)
Pas de traitement des rechutes

Voyageurs, expatriés, migrants

Centaines de cas

Prise de risque vectoriel
Imperfection de la prophylaxie
Sur place ou au retour
Diagnostic plus tardif
Morbidité
Méconnaissance diagnostique
Méconnaissance thérapeutique
Possibilité d'éradication

Plasmodium non falciparum, importation

bulletin épidémiologique hebdomadaire

REPUBLICQUE FRANÇAISE
Institut de veille sanitaire



Sommaire en bas de page

n° 32/2006

29 août 2006

**Paludisme d'importation en France métropolitaine :
données épidémiologiques 2001-2004**

Les espèces incriminées étaient *P falciparum* (83,5 %), *P ovale* (6,5 %), *P vivax* (4,5 %), et *P malariae* (1,6 %). Des infestations mixtes ont été retrouvées dans 2,1 % des cas et dans 1,9 % des cas le diagnostic d'espèce n'a pu être posé avec certitude du fait de formes pauci-parasitaires.

Non falciparum, Comores → Marseille

Espèces plasmodiales	Effectifs	Pourcentages
<i>Plasmodium falciparum</i> (Pf)	686	87,6%
<i>Plasmodium vivax</i> (Pv)	43	5,5%
<i>Plasmodium ovale</i> (Po)	22	2,8%
<i>Plasmodium malariae</i> (Pm)	12	1,5%
Associations		
<i>Pf</i> + <i>Pm</i>	2	0,3%
<i>Pf</i> + <i>Po</i>	5	0,6%
<i>Pf</i> + <i>Po</i> + <i>Pm</i>	1	0,1%
<i>Pf</i> + <i>Pv</i>	5	0,6%
<i>Pv</i> + <i>Pm</i>	1	0,1%
<i>Plasmodium sp</i> *	6	0,8%
Total	783	100%

Paludisme importé des Comores à Marseille, 2000-2005
Thèse A. ALI MOHAMED, Marseille, 2006

Non falciparum, HIA Laveran : hausse

	2003	2004	2005
QBC demandés	360	368	357
QBC positifs	72 (20 %)	77 (21 %)	93 (26 %)
<i>P. falciparum</i>	64 (89 %)	61 (80 %)	71 (76 %)
<i>P. ovale</i>	3 (4%)	7 (9%)	15 (16%)
<i>P. vivax</i>	3 (4%)	4 (5%)	4 (4%)
<i>P. malariae</i>	2 (3%)	5 (6%)	3 (3%)

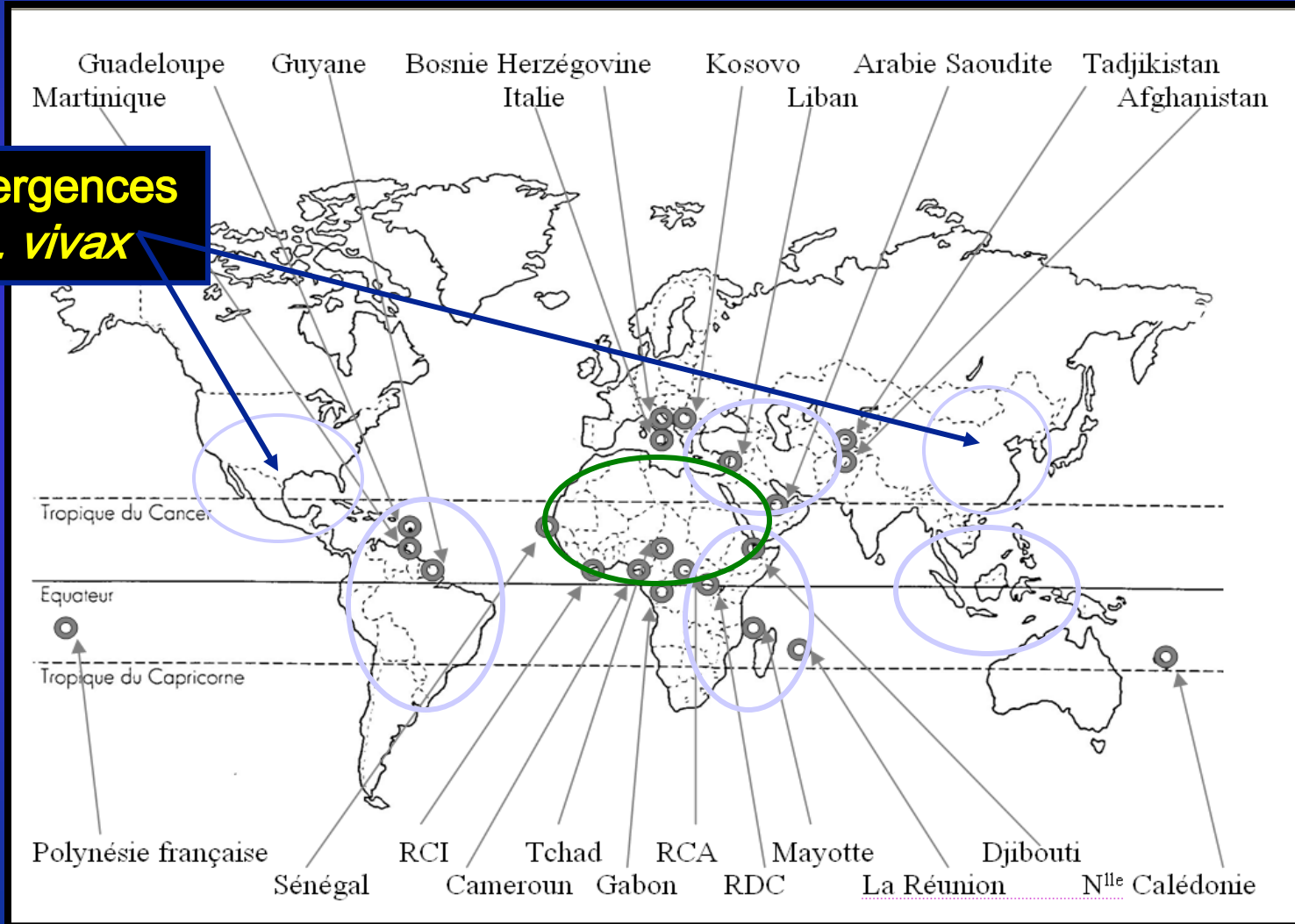


Non falciparum, armée française 2004

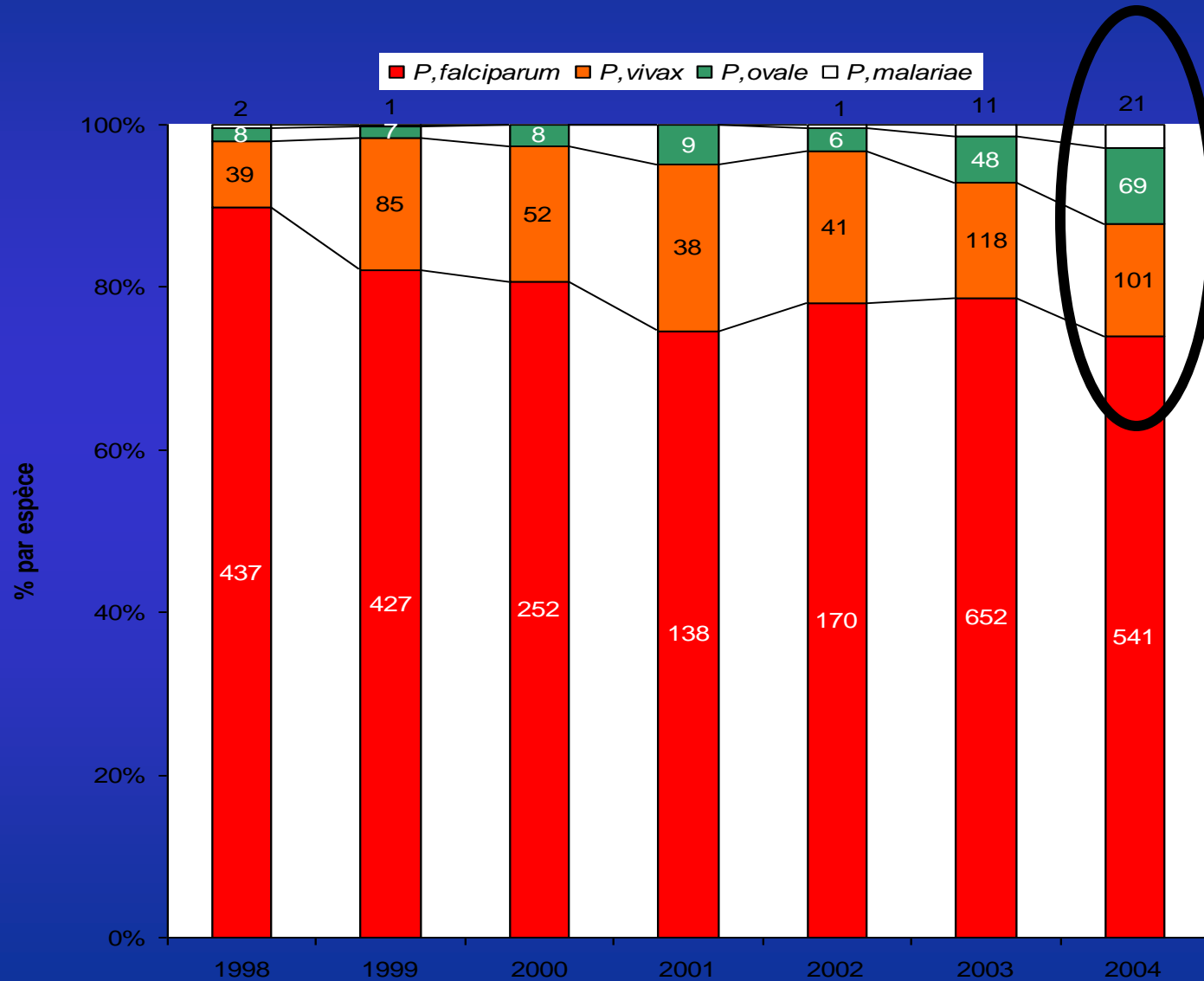
Espèces plasmodiales	n	%
<i>P. falciparum</i>	522	70,6
<i>P. vivax</i>	87	11,8
<i>P. ovale</i>	59	8
<i>P. malariae</i>	20	2,7
Formes mixtes	24	3,2
dont <i>P. falciparum</i> et <i>P. vivax</i>	10	1,4
<i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i>	4	0,5
<i>P. falciparum</i> et <i>P. ovale</i>	4	0,5
<i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i>	1	0,1
<i>P. falciparum</i> et 1 autre <i>P.</i>	3	0,4
<i>P. falciparum</i> et 2 autres <i>P.</i>	2	0,3
Non précisée et espèce inconnue	27	3,7
Total	739	100

Non falciparum, armée française

Ré-émergences
de *P. vivax*



Paludisme non falciparum, armée



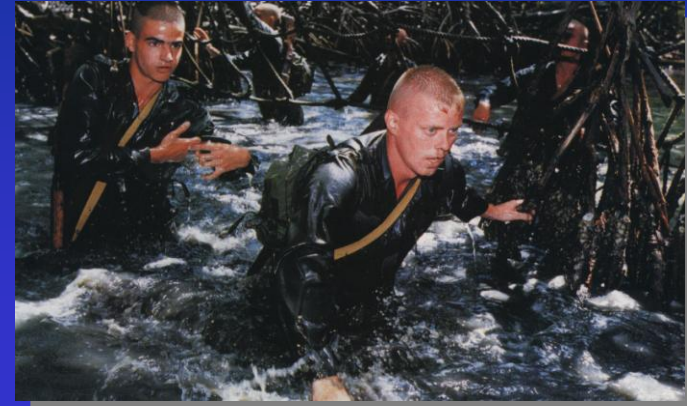
P. vivax et armée française ≈ Guyane

- **Augmentation d'incidence**

2002 1,7/100 PA

2003 4/100 PA

2004 12% des accès palustres



- **Pics d'incidences en Guyane**

Gendarmerie +++

taux d'attaque mars 2003 61%

septembre 2004 25%

août 2005 15%

43% des accès palustres 822 jours d'indisponibilité

P. ovale et armée française ≈ Licorne

- Augmentation d'incidence au sein des forces en RCI

- avant Licorne

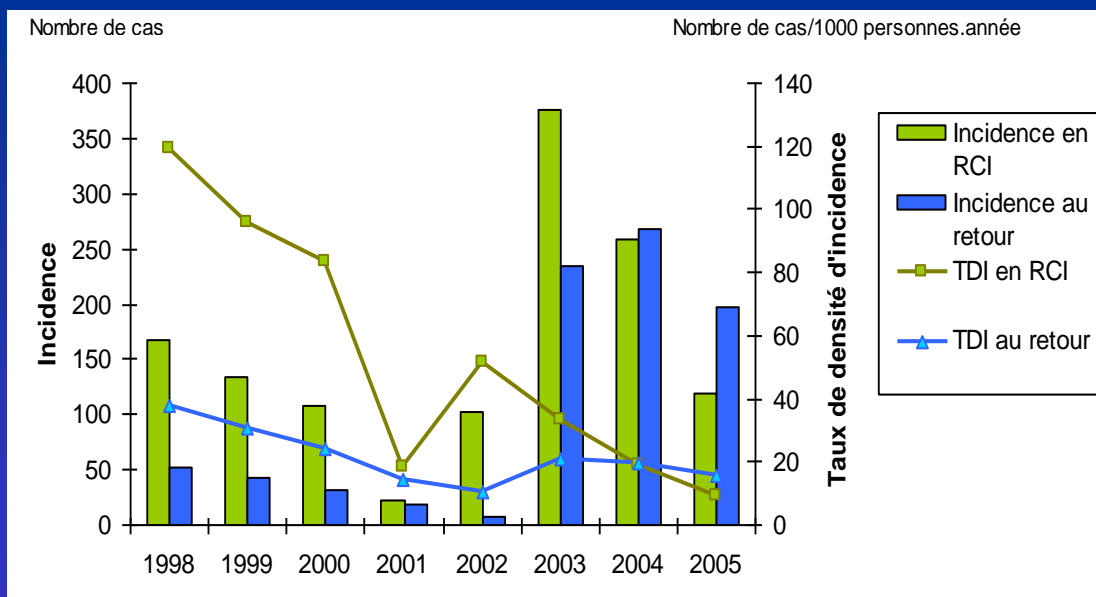
- Licorne

Conditions opérationnelles

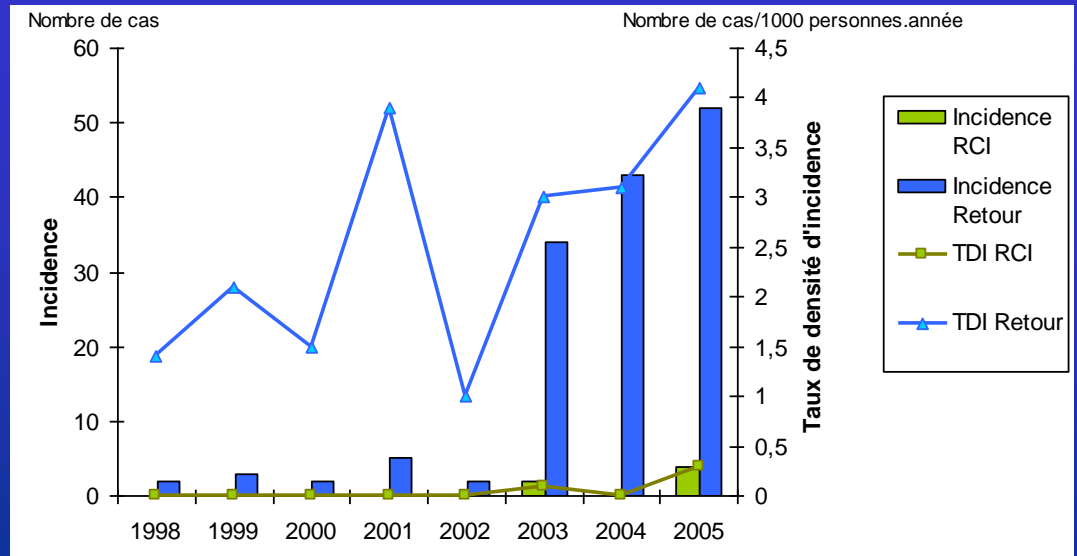
Nombre

Doxycycline



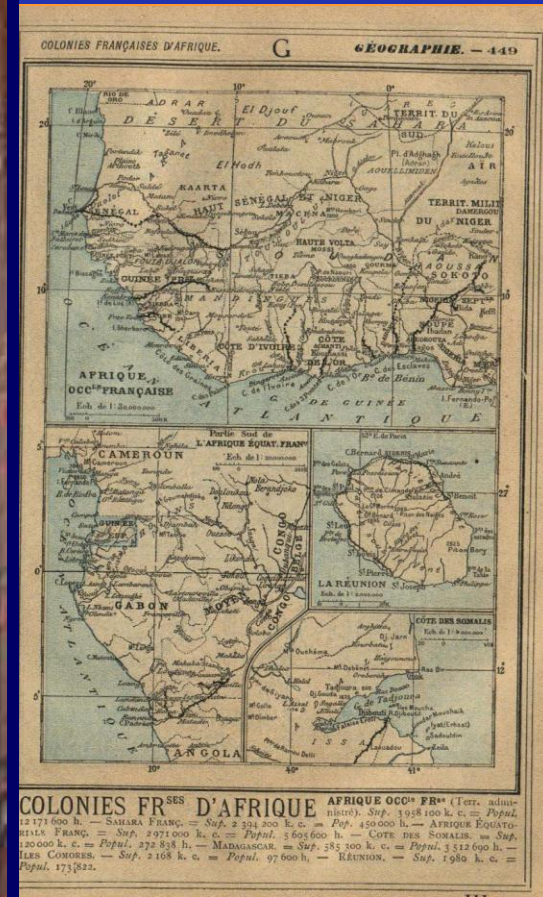
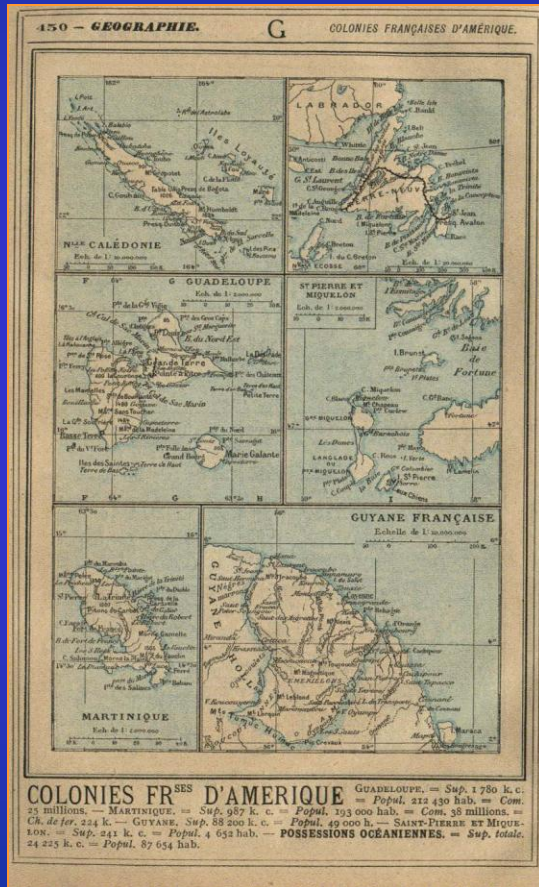


Évolution de l'incidence et du taux de densité d'incidence des 2141 cas de paludisme liés à l'intervention des militaires français en République de Côte d'Ivoire survenus en République de Côte d'Ivoire et au retour de 1998 à 2005



Évolution de l'incidence et du taux de densité d'incidence des cas de paludisme à *Plasmodium ovale* survenus en République de Côte d'Ivoire et au retour de janvier 1998 à décembre 2005

Paludismes à rechutes : *P. vivax*, *P. ovale*



P. vivax – P. ovale : points communs

- *Hypnozoïtes*
- *Accès et reviviscences*
- *Limites du diagnostic*
- *Même stratégie thérapeutique*

Histoire naturelle

Piqûre
sporozoïte

Cycle hépatique
hypnozoïte : *P. o.*, *P. v.*

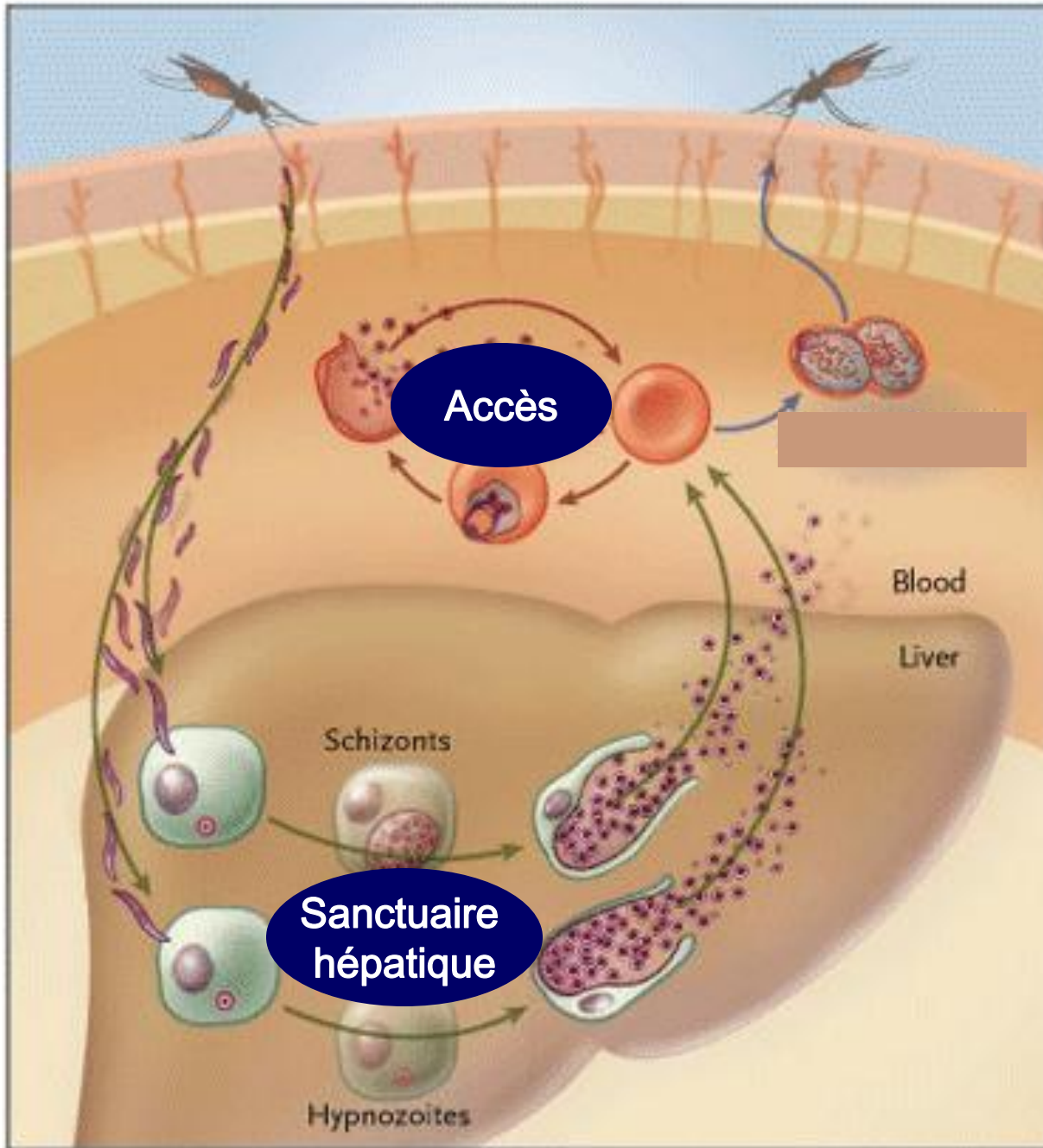
Cycle sanguin
mérozoïtes
trophozoïtes
schizontes
gamétocytes

Paludisme
infection

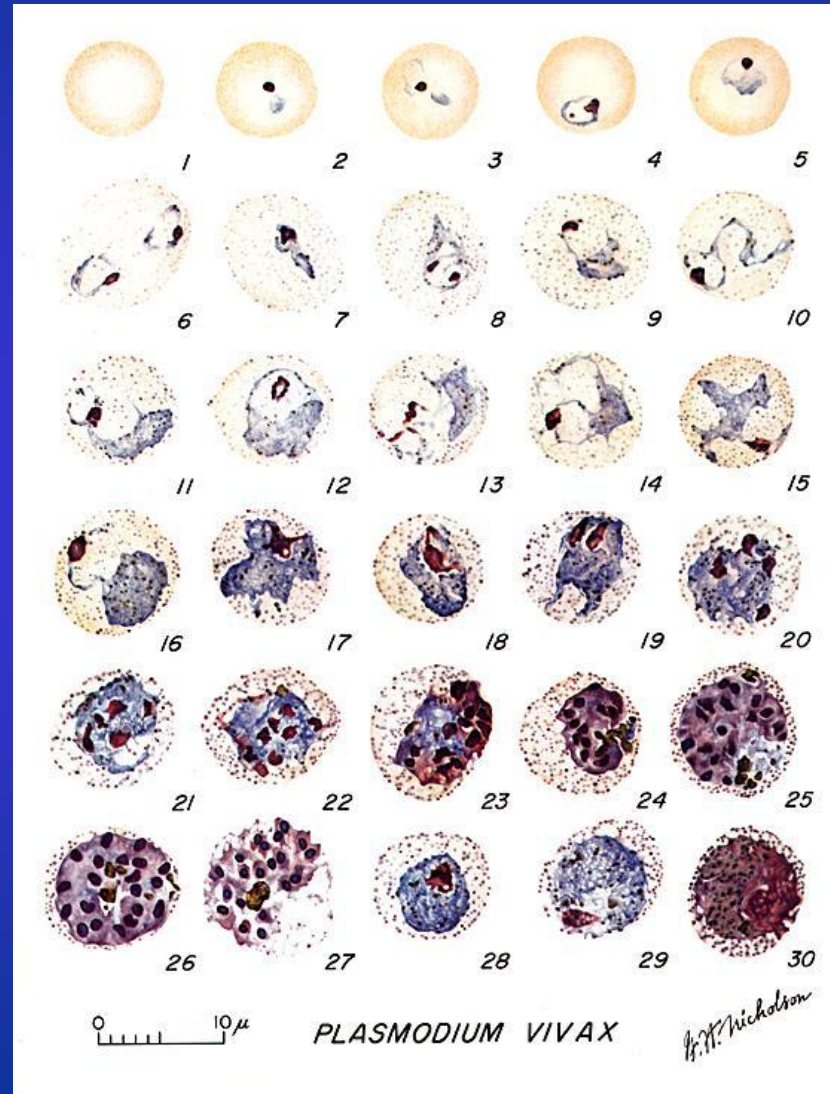
Paludisme
maladie

Accès

(Rechutes)
(Complication)



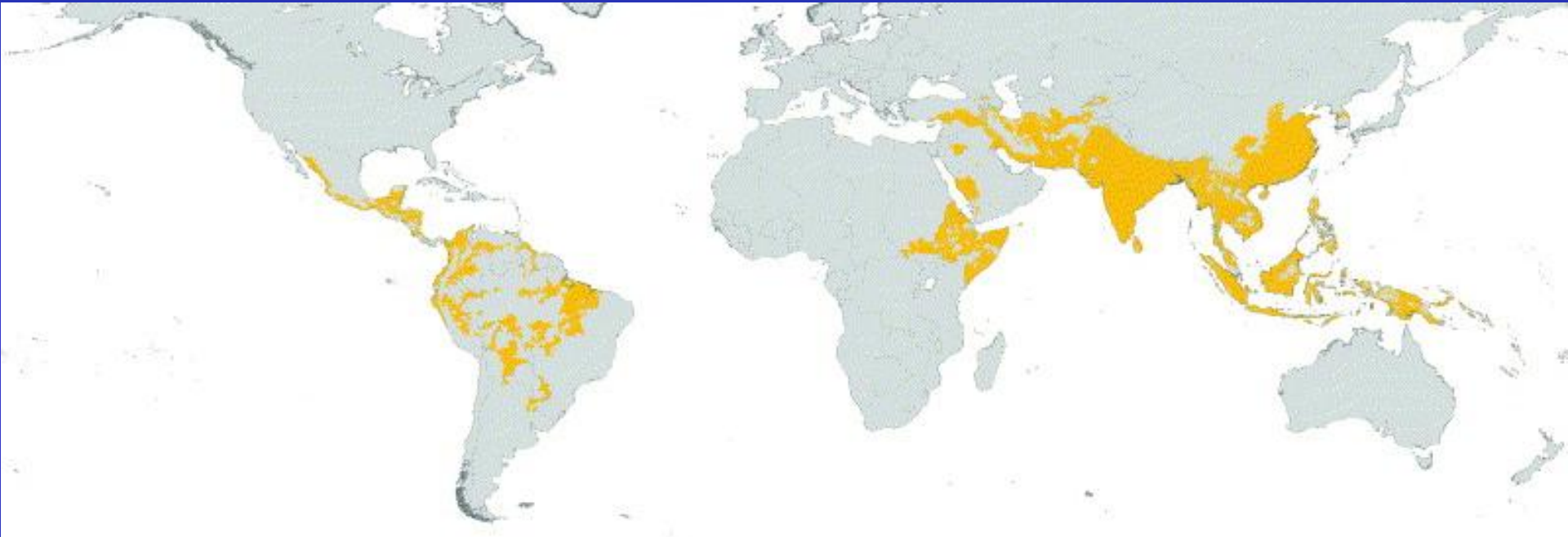
Plasmodium vivax



Plasmodium vivax, épidémiologie

- Réservoir : homme
- Vecteurs : *Anopheles gambiae*, *A. funestus*

Plasmodium vivax, endémie



Plasmodium vivax, pathogénie

- Rôle protecteur du génotype Duffy (*Duffy-nég. protégé*)
- Augmentation du volume des GR
- Incubation : > 7 jours
- Patence clinique : mois à années
- Taux de rechute élevé

P. vivax, histoire naturelle



14 j

Accès de primo-invasion

Guérison spontanée ?

Guérison spontanée ?

Récidives

Fièvre tierce bénigne

Guérison spontanée ?

Pseudo-paludisme
viscéral évolutif

Complications spléniques

Accès de primo-invasion

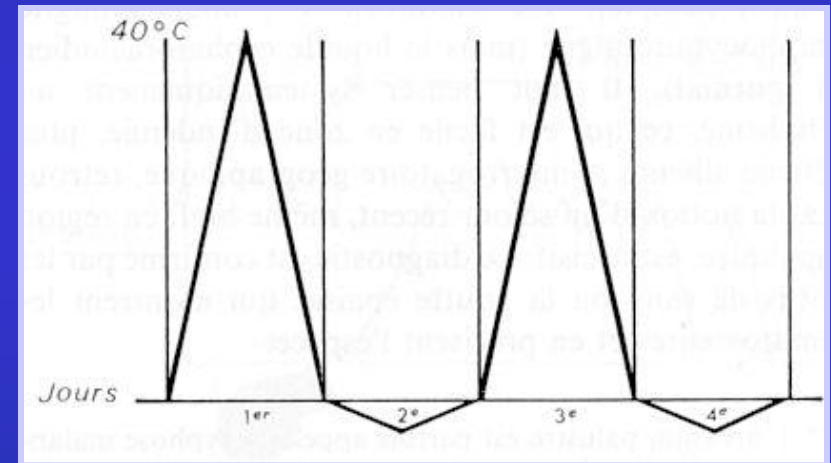
- Tableau pseudo-grippal, fièvre non rythmée, avec séquence frissons – hyperthermie – sueurs, ± splénomégalie
- Sur place ou dans les mois suivant le retour de zone d'endémie

Récidives, reviviscences, rechutes

- Fièvre permanente ou intermittente
- Facteurs favorisants ?
- Surtout dans la première année
- Sur plusieurs années à décennies

Fièvre tierce bénigne

- Fièvre – frissons – sueurs
- Urines foncées
- Rythmicité : 1 j sur 2
- Auto-limitation des accès



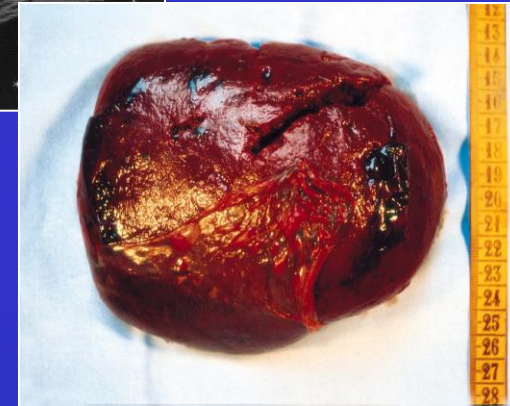
Évolution subaiguë

- **Pseudo-paludisme viscéral évolutif**
 - Fièvre permanente ou intermittente
 - Asthénie, amaigrissement
 - Splénomégalie

 - Bi ou tri-cytopénie
 - SBI modéré
 - Hyperprotidémie polyclonale

Complications spléniques

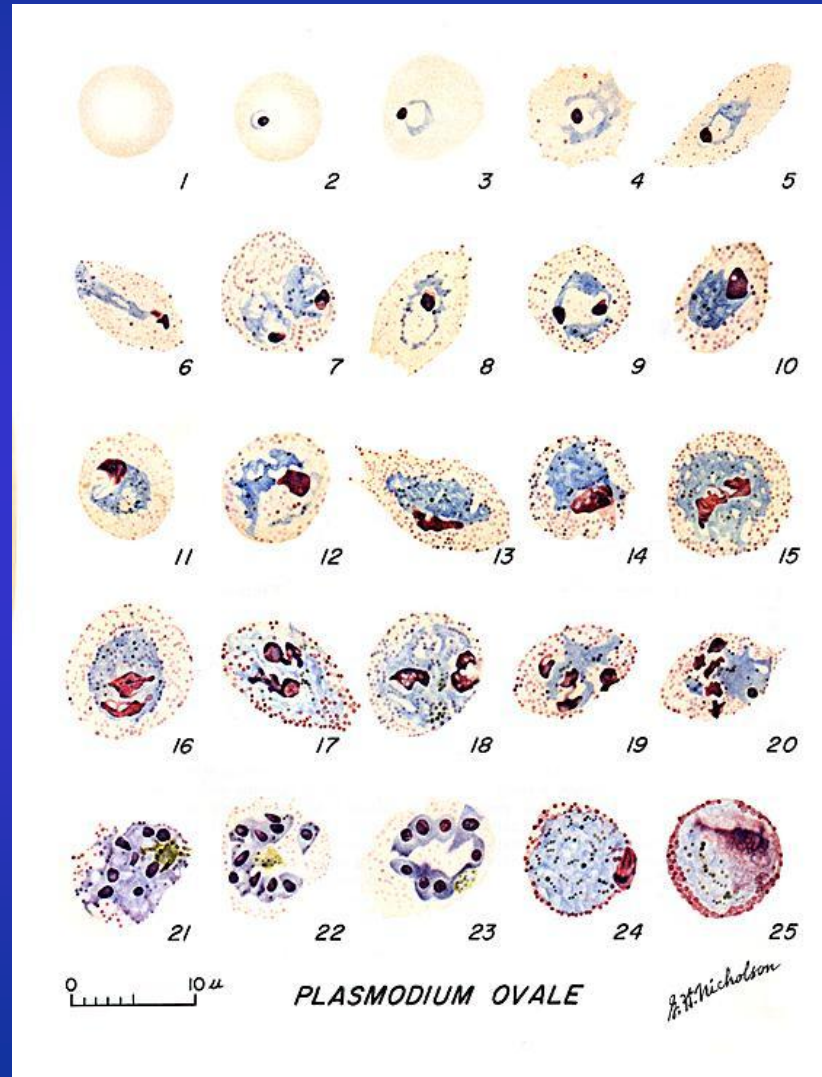
- Rupture splénique
- Hématome
 - intra-splénique
 - sous-capuslaire
- Infarctus



!!!

Éviter les chocs
Explorer toute spléналgie
Urgence chirurgicale si CCV

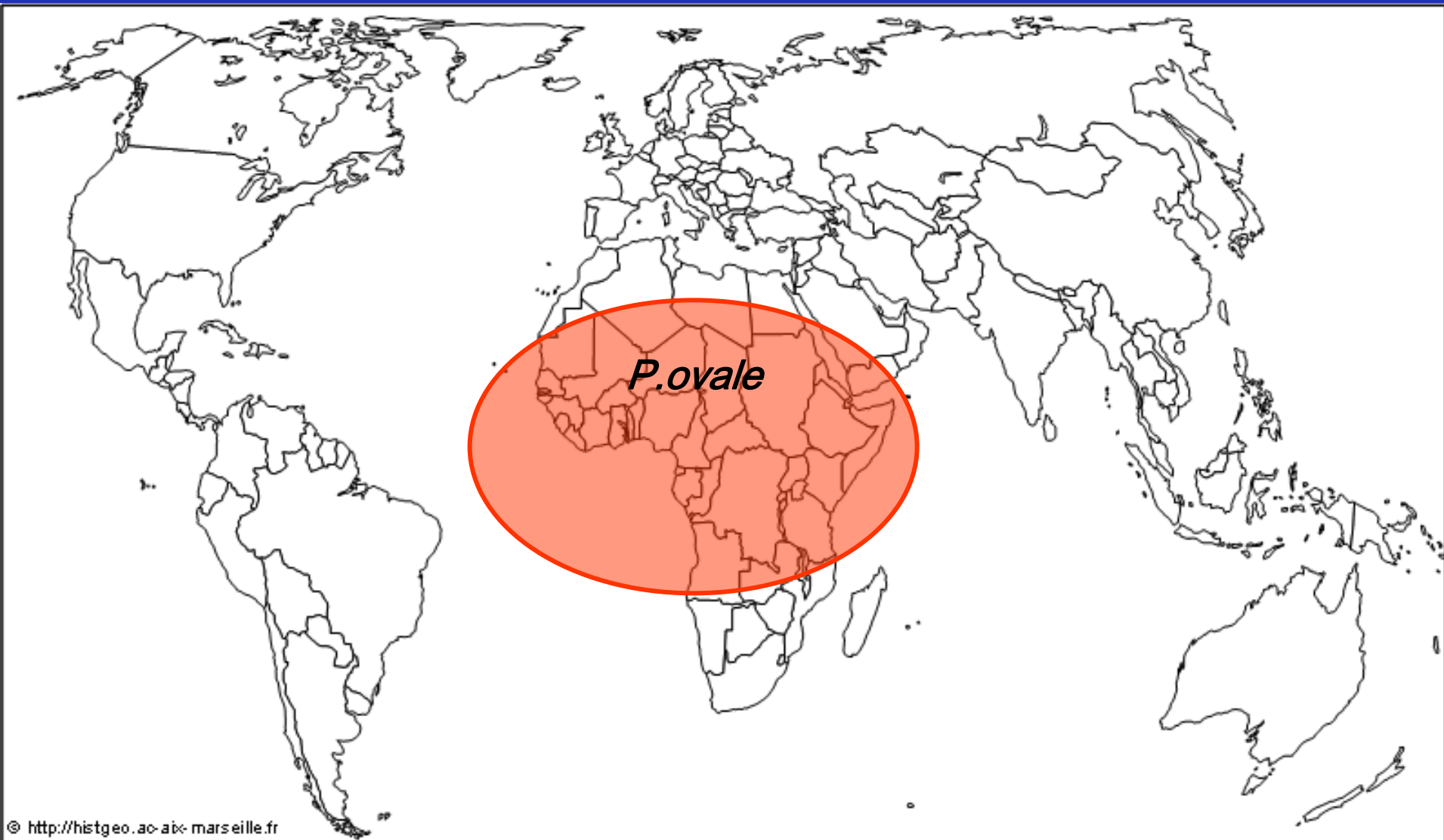
Plasmodium ovale



Plasmodium ovale, épidémiologie

- Réservoir : homme
- Vecteurs : *A. funestus*, *A. gambiae*
- > 90 % des accès à P.o diagnostiqués après 4 semaines

P. ovale, endémie



Plasmodium ovale, pathogénie

- Incubation hépatique : 9 j
- Pas de terrain protecteur
- Affinité pour hématies jeunes → anémie
- Augmentation du volume des GR
- Cycle : 49 h
- Parasitémie faible, souvent asymptomatique
- Jusqu'à 4 ans

P. ovale, histoire naturelle



14 j

(Accès de primo-invasion)

Guérison spontanée ?

Guérison spontanée ?

Récidives

Fièvre tierce bénigne

Guérison spontanée

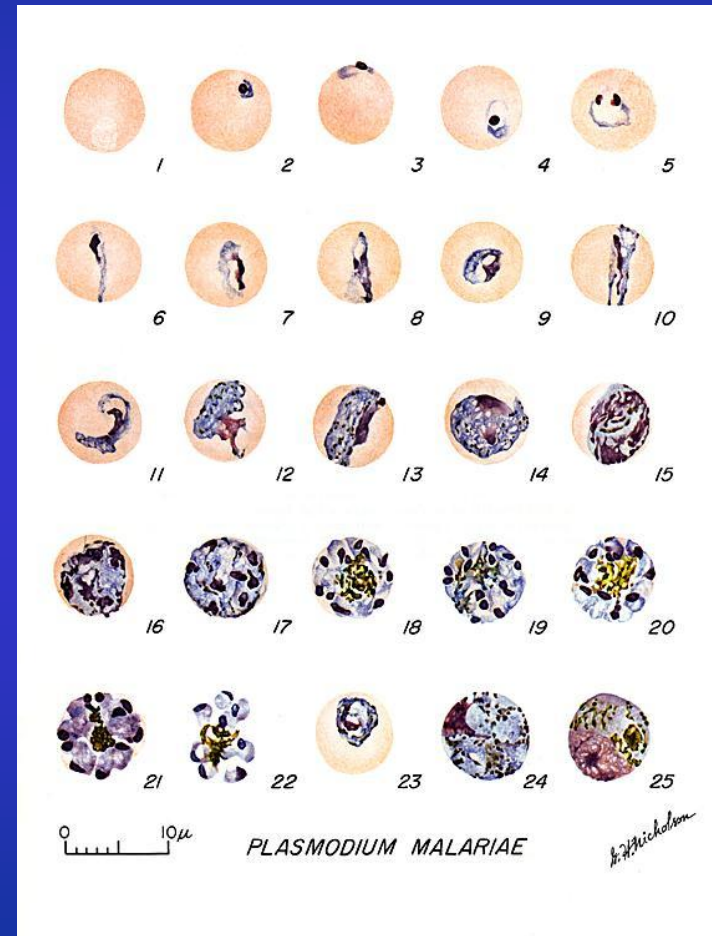
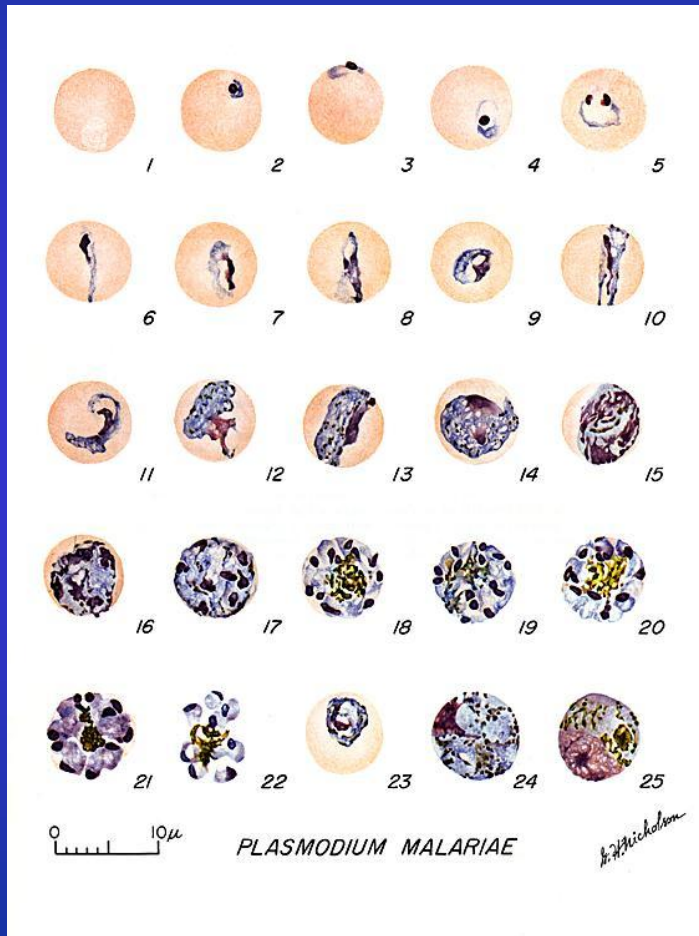
(Pseudo-paludisme
viscéral évolutif)

(Complications spléniques)

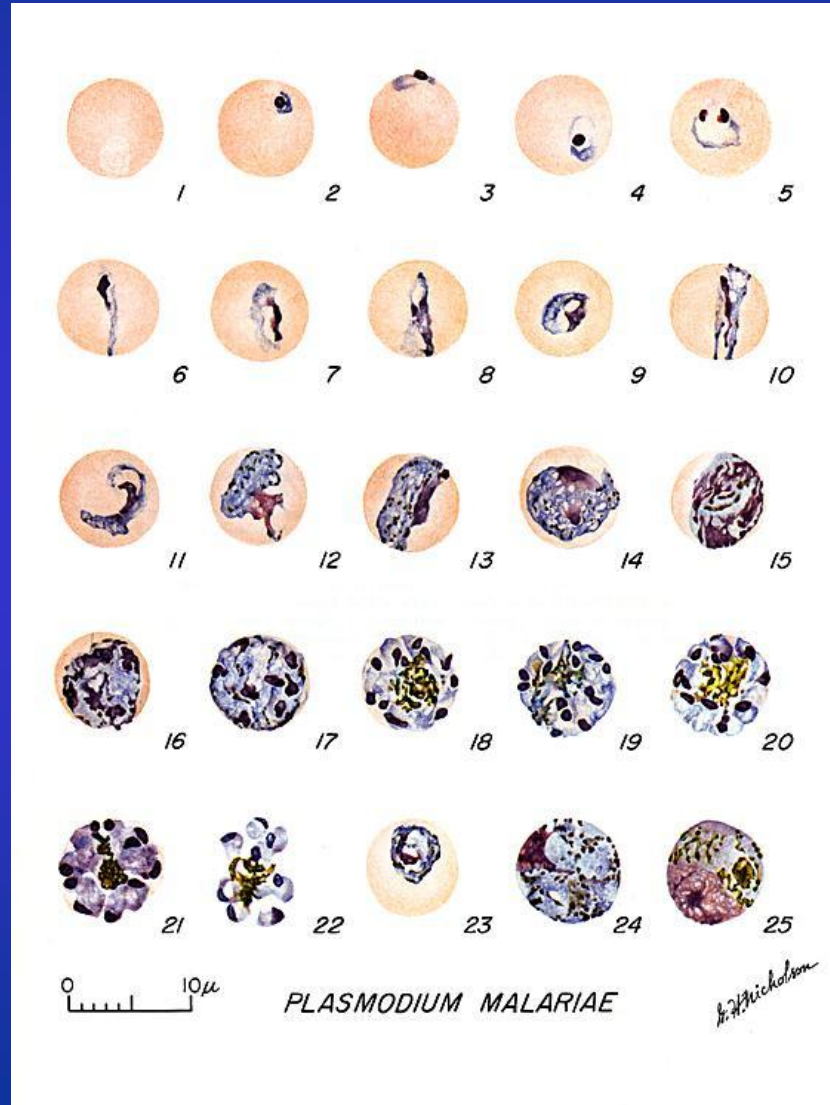
P. vivax – *P. ovale* : différences

	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
Epidémiologie	Asie, Amériques c + s	Afrique noire
Rechutes cliniques	Fréquentes, prolongées	Rares
Atteinte splénique	+	+/-
Anémie	+	++
Thrombopénie	++	+
Parasitémie	Modérée	Faible

Plasmodium non falciparum sans rechute



Plasmodium malariae



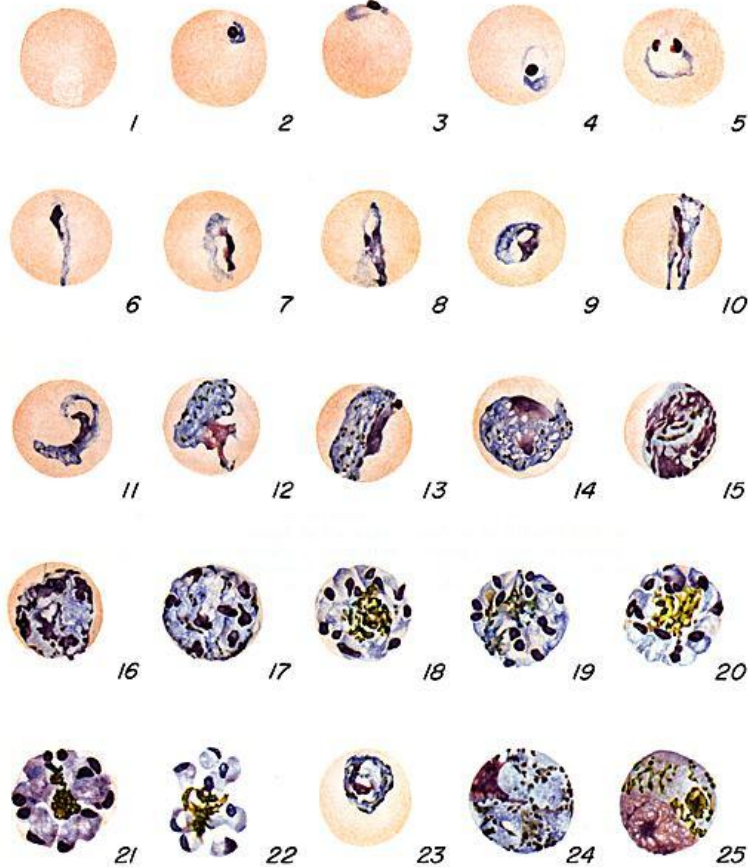
P. malariae, pathogénie

- Pas d'hypnozoïtes
- Parasitémie longtemps infra-clinique
- Pas de rechute après traitement de l'accès

P. malariae

- Accès de primo-invasion ?
- Fièvre quarte bénigne
 - Plusieurs mois après le séjour
 - Rythmicité : 1 j sur 3
- (Néphrite quartane : néphropathie glomérulaire)

Plasmodium knowlesi



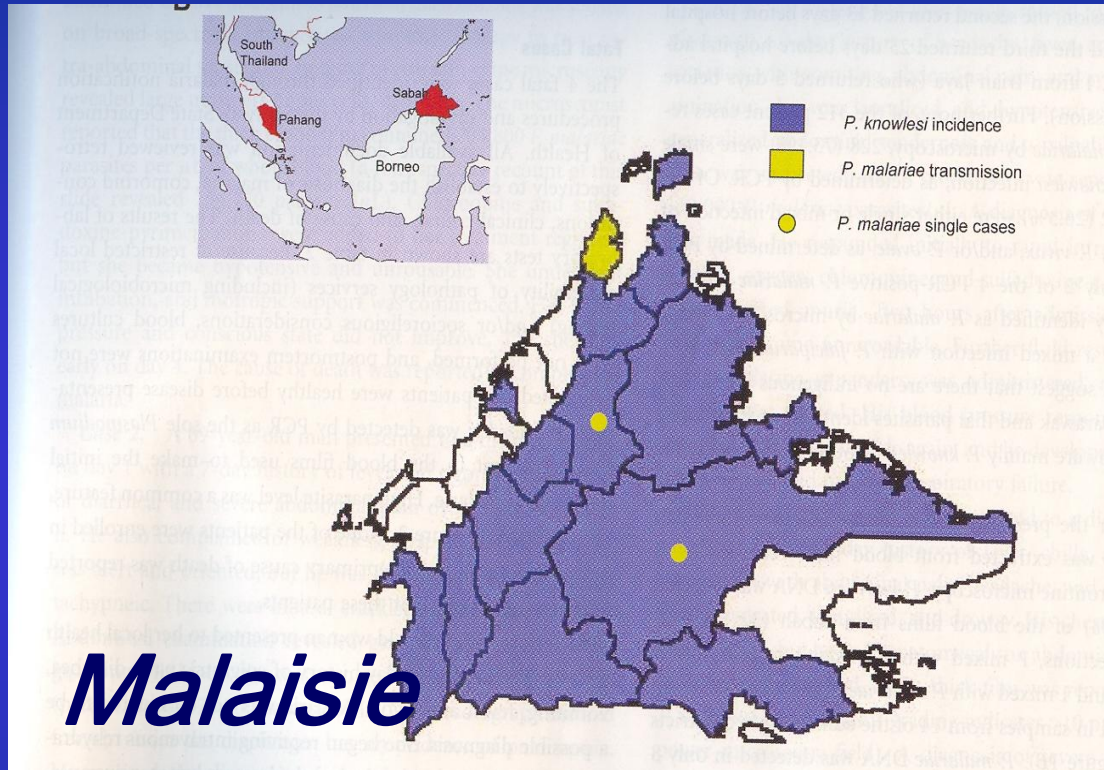
Nicholson

Exceptionnel

P. knowlesi, épidémiologie

- Primates
- Cycle naturel = animal
- Vecteur : *Anopheles leucosphyrus* (*A. latens*) → forêt et lisière
- Réplication : 24 h

P. knowlesi, épidémiologie



+ Thaïlande, Birmanie

→ Extension probable

P. knowlesi, clinique - biologie

- *Paludisme non compliqué*

Pas de spécificité

- *Paludisme mortel*

Ictère

SDRAA

Collapsus

Insuffisance rénale aiguë

Atteinte hépatique

Douleurs abdominales

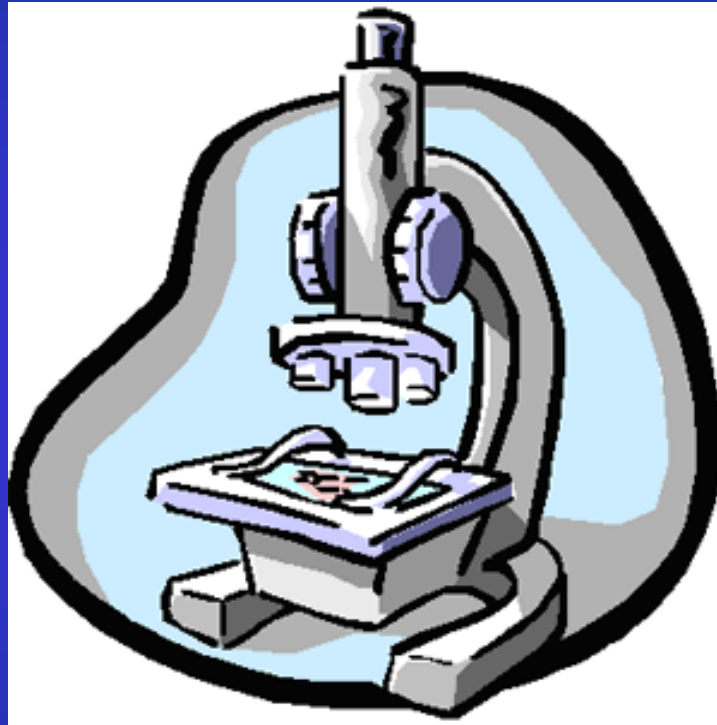
Pas de coma

Thrombopénie (4/4)

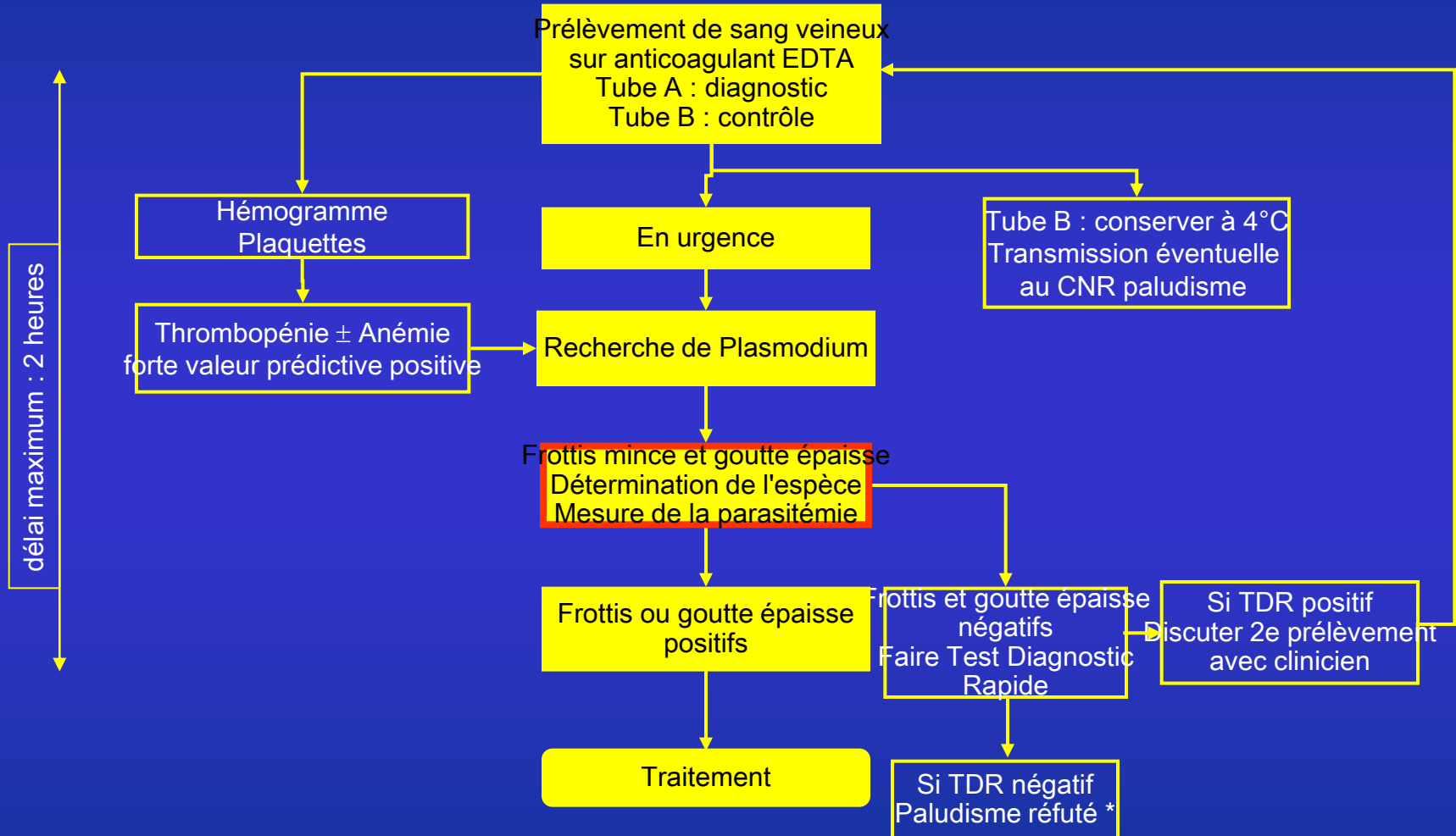
Pas d'anémie

Hyperleucocytose (3/4)

Plasmodium non falciparum, diagnostic



Protocole du diagnostic parasitologique du paludisme, RPC 2007



* Répéter l'examen sanguin si suspicion clinique persistante

Diagnostic en routine

- *Arguments indirects*

Anémie, thrombopénie

Bilirubine libre ↑, LDH ↑, haptoglobine ↓

- *Microscopie optique*

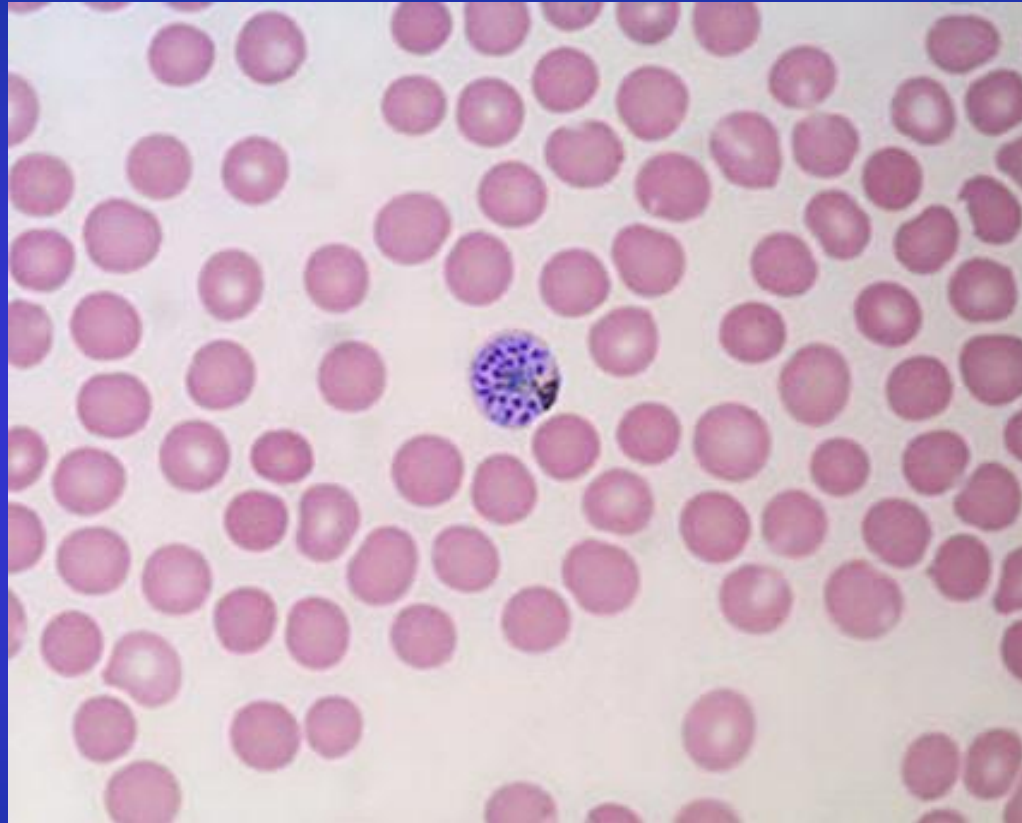
Goutte épaisse, QBC® → paludisme

Frottis → espèce

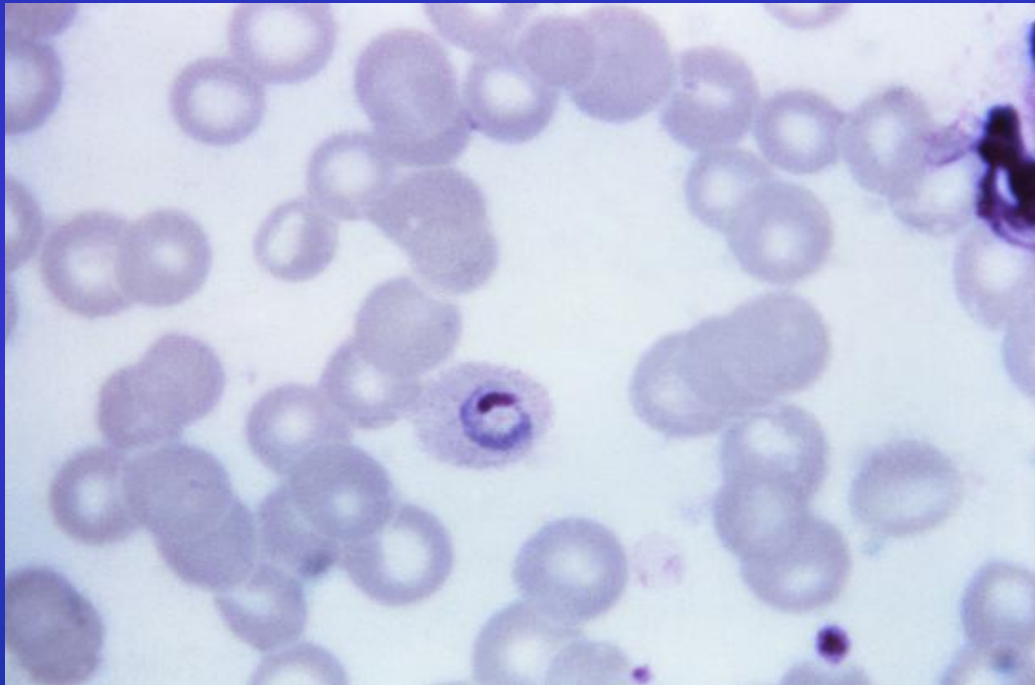
sensibilité < 80 %

*(parasitémie faible surtout si prophylaxie,
manque d'expérience du laboratoire)*

P. vivax, diagnostic



P. ovale, diagnostic



Diagnostic en routine (2)

- *Tests de diagnostic rapide*

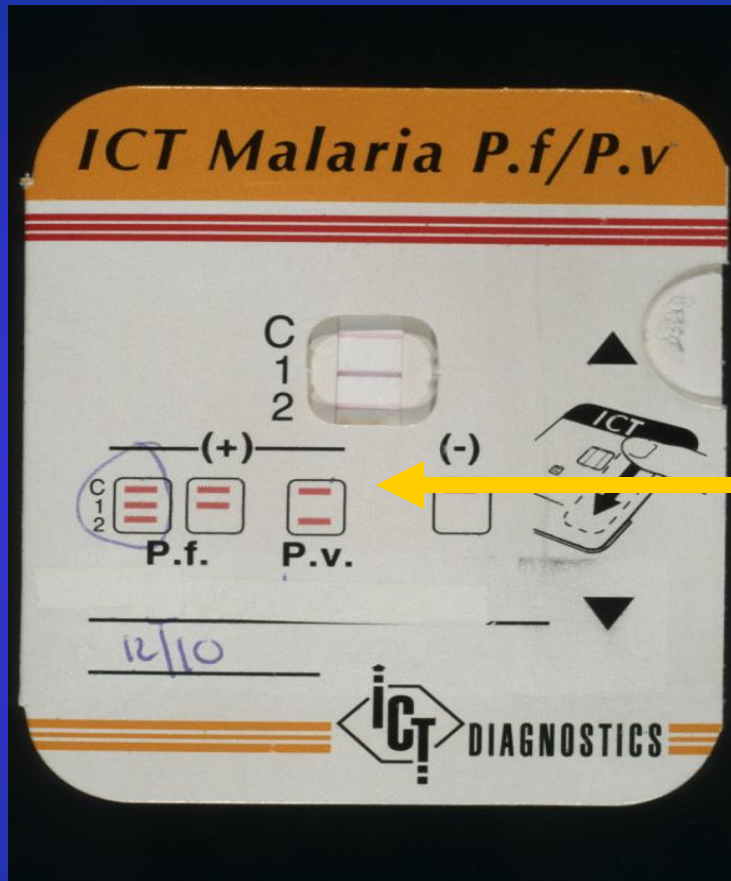
Antigènes non spécifiques

Manque de sensibilité pour *P. ovale* ++++, pour *P. vivax* ++

Idem pour *P. malariae*

Donc en complément du microscope, mais modeste

Savoir refaire +++



Pas de recherche d'antigènes
(ICT, CORE Malaria non adaptés)

« pan-palu » : tous *P.*,
sauf *P. ovale* !

CORE MALARIA Pan/Pv/Pf

Contrôle de migration

AC anti pan pLDH (toutes espèces)

AC anti pLDH spécifique (*P. vivax*)

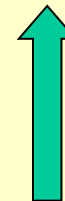
AC anti HRPII (*P. falciparum*)





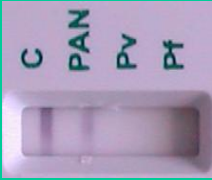
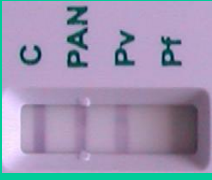
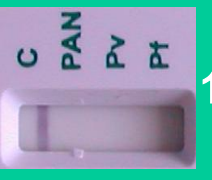


1/ Dépôt de 5 à 10 μ l de sang

2/ Dépôt de 4 gouttes de réactif
(tampon de lyse + révélateur)

3/ Migration : 15 minutes



CORE MALARIA, HIA Laveran 2005

Patients palu +	Positif		Négatif			
<i>P. falciparum</i> (71)	49 HRP2+ et pan pLDH +		71		22 HRP2+ et pan pLDH -	0
<i>P. malariae</i> (3)			3		0	
<i>P. vivax</i> (4)			3		1	
<i>P. ovale</i> (15)			3		12	

Diagnostic en laboratoire de référence

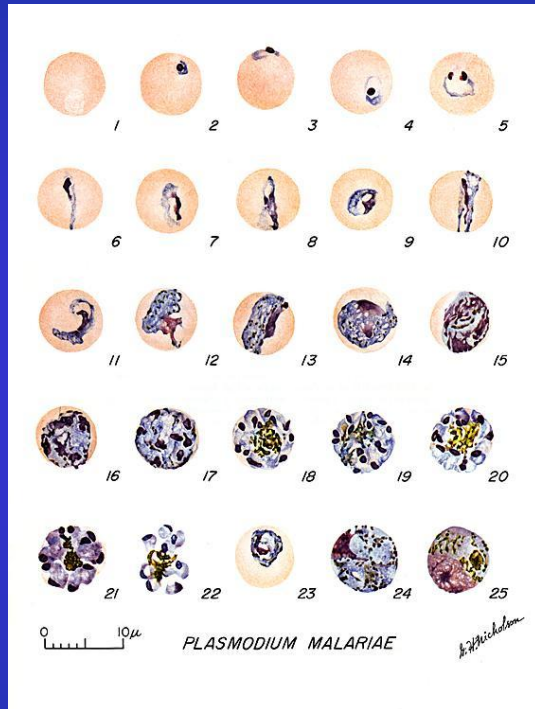
- *Biologie moléculaire*

PCR en laboratoire spécialisé (CNR paludisme, CHU)

→ affirmer un diagnostic d'espèce

→ augmenter la sensibilité ?

Plasmodium malariae, diagnostic



- *Attention si retour d'Indonésie*

Douleur abdominale

Anémie profonde

Défaillance rénale

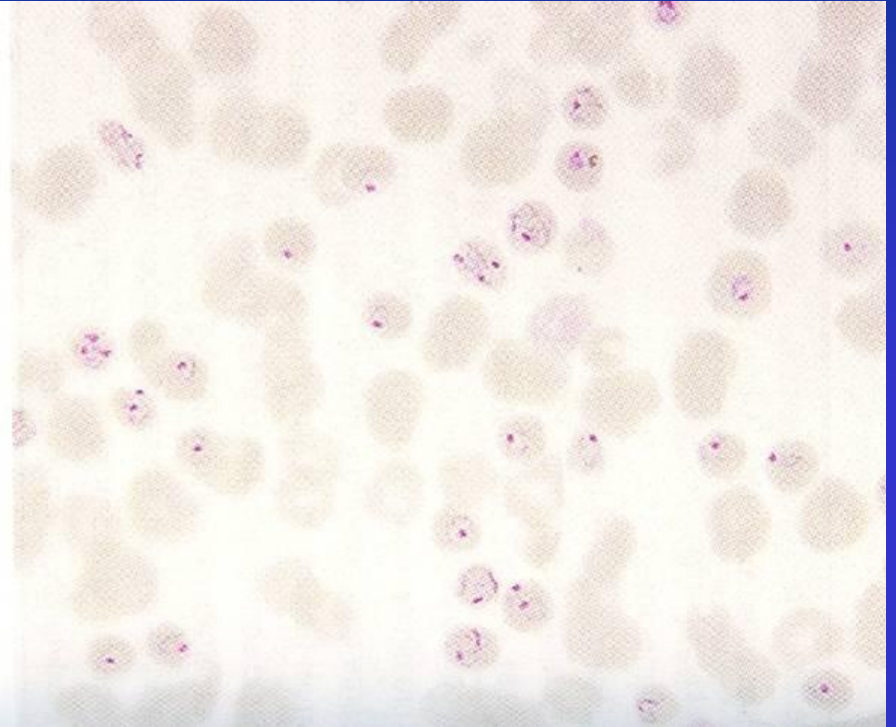
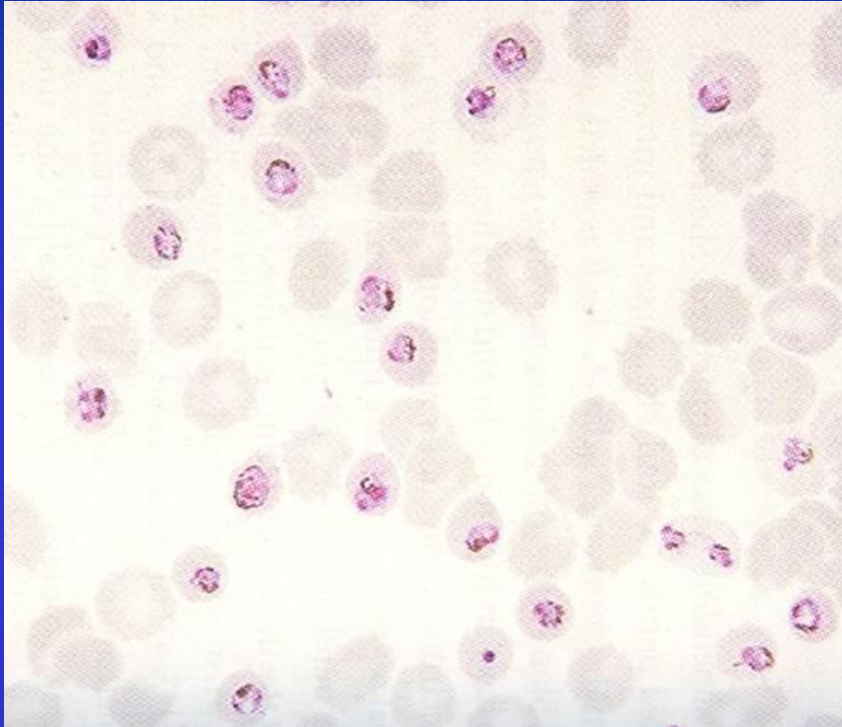
Hyperparasitémie

→ *P. knowlesi* ?

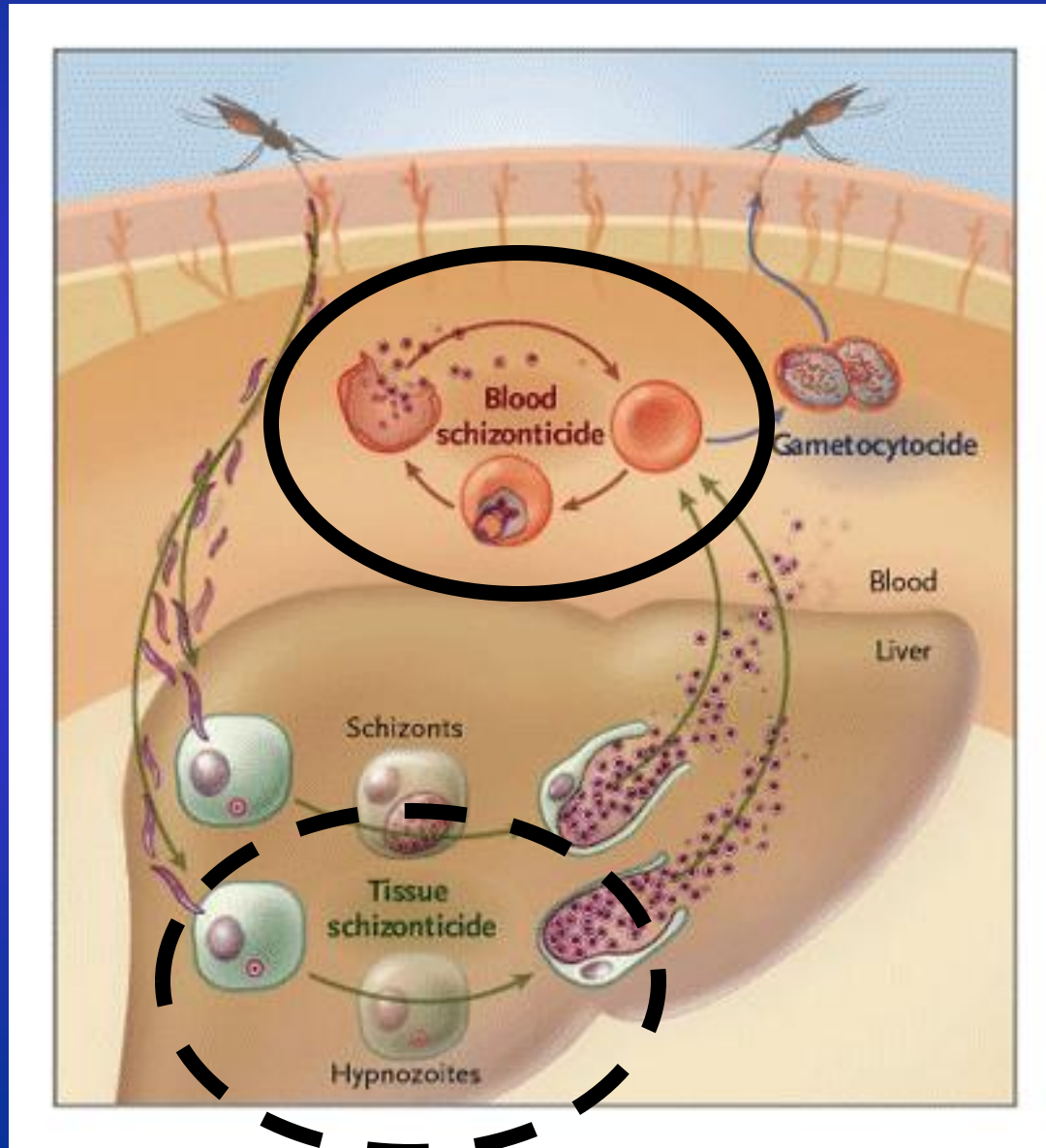
→ *A traiter comme P. falciparum*

→ *PCR spécifique*

Plasmodium knowlesi



Paludismes non falciparum, traitement



Paludismes non falciparum, molécules ?

	<i>Schizonticide intra-hépatique</i>	<i>Schizonticide sanguine J0-J28</i>	<i>Schizonticide sanguine >J28</i>
<i>Quinine</i>	—	+	—
<i>Chloroquine</i>	—	+	+ / —
<i>Chloroquine + proguanil</i>	—	+	+ / —
<i>Méfloquine</i>	—	+	—
<i>Atovaquone + proguanil</i>	?	+	—
<i>Doxycycline</i>	—	+	—
<i>Primaquine</i>	+	?	?
<i>Tafénoquine</i>	+	?	?

Traitement des accès

Doute diagnostique



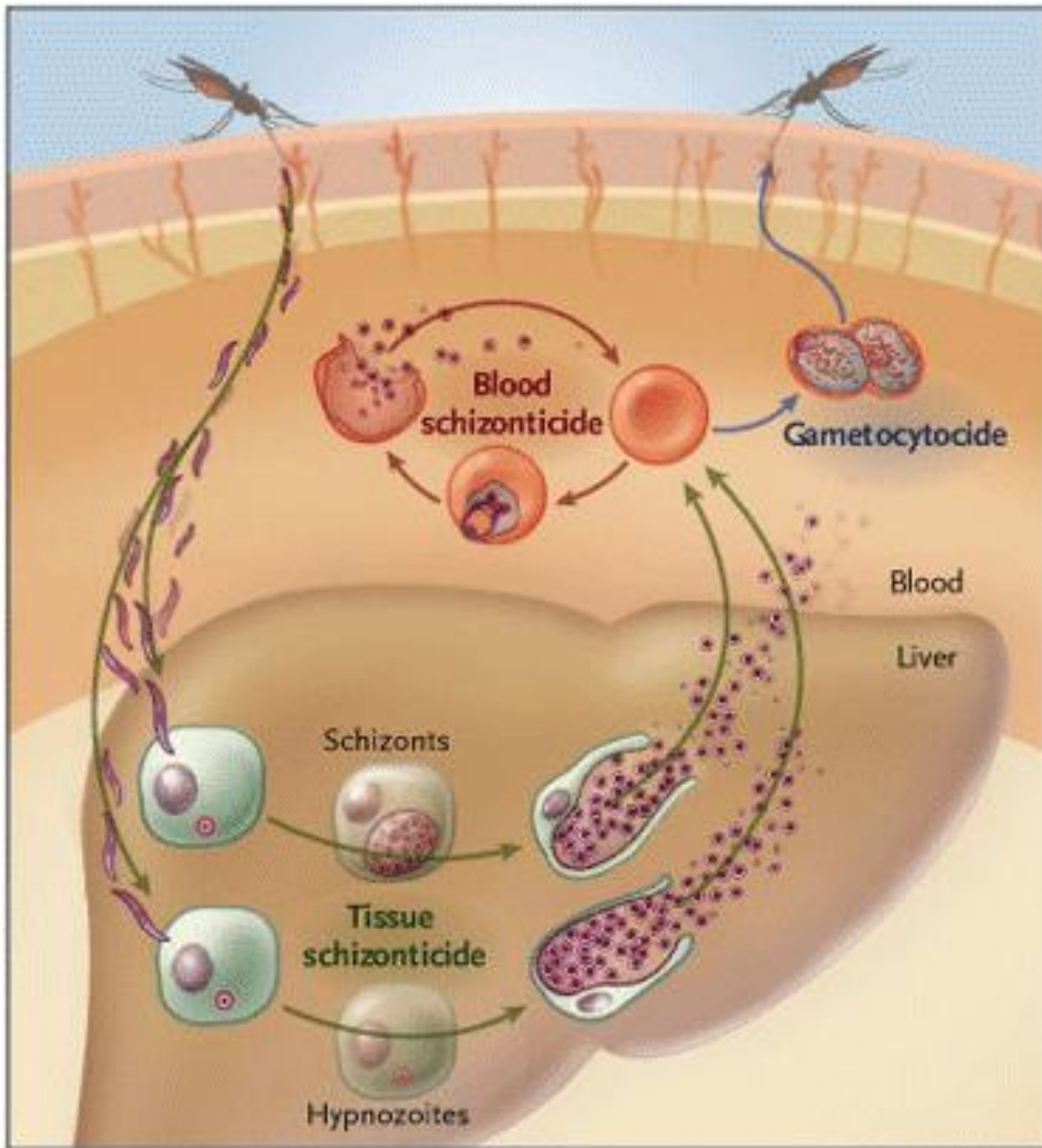
Traitement ciblé sur P. falciparum

RPC 2007

selon gravité, tolérance digestive, contexte

QUI ? ATQ-PG ?

Hôpital ? Ambulatoire ?



Traitement des accès

- ***Chloroquine (NIVAQUINE®)***

cp à 100 mg, cp à 300 mg, susp.buv.

en l'absence d'intolérance alimentaire

10 mg/kg le 1er et le 2e jour puis

5 mg/kg le 3ème jour

- ***Prudence si échec du traitement***

Bi-parasitisme masquant *P. falciparum* ?

Résistance de *P. vivax* à la chloroquine en Am. Sud ?

Retour d'Indonésie : *P. malariae* ou *P. knowlesi* ?

Éradication des rechutes : primaquine

- **Indication** : *Plasmodium vivax*, *P. ovale*

dès la primo-invasion

- **Mise en oeuvre**

ATU nominative (initiales, poids, clinique)

dispensation hospitalière

vérifier l'absence de déficit en G6PD

hors hémolyse aiguë avec anémie, attention ethnique

surveiller les effets secondaires

clinique, (méthémoglobinémie)

Éradication des rechutes : primaquine

- *Posologie en France (HSCP 2008)*

Plasmodium vivax, Plasmodium ovale

30 mg/j x 14 j

si échec (<5%) : deuxième cure à 30 mg/j ou à 0,5 mg/kg/j x 14 j
(CDC)

