

Le paludisme en dehors d'un séjour en zone d'endémie : diagnostic et conduite à tenir

Malaria outside a living in endemic areas: diagnosis and measures to take

Emna Siala¹, Dhikrayet Gamara², Karim Aoun¹, Aida Bouratbine¹

1-Institut Pasteur de Tunis / Faculté de Médecine de Tunis

2-Direction des Soins de Santé de Base / Ministère de la Santé – Tunisie

RÉSUMÉ

Malgré son élimination en Tunisie, le paludisme reste une préoccupation de santé publique en raison de la gravité de la maladie et du risque de sa réintroduction. La vulnérabilité de notre pays serait liée à l'anophélisme persistant et à l'existence d'un réservoir potentiel représenté par les cas importés. En l'absence d'un séjour en zone d'endémie, la suspicion du paludisme reste une éventualité rare. Cependant, devant la possibilité d'autres modes de contamination, cette parasitose doit être évoquée devant toute fièvre sans étiologie évidente. D'autant plus que le retard de diagnostic chez les sujets non prémunis peut engendrer un accès palustre grave voire mortel. Nous proposons de présenter les principaux aspects cliniques et biologiques du paludisme et de préciser la conduite à tenir devant un cas d'infection contractée en dehors d'un séjour en zone d'endémie, afin de déterminer l'origine de la contamination.

Mots-clés

Paludisme, diagnostic, contamination, Tunisie.

SUMMARY

In spite of its elimination from Tunisia, malaria remains a public health concern due to the severity of the disease and risk of its reintroduction. The vulnerability of our country is related to the persistent anophelism and to the existence of a potential reservoir represented by imported cases. In the absence of a stay in an endemic area, the suspicion of malaria remains a rare event. However, in front of the possibility of other modes of contamination, this parasitosis must be evoked in any fever without obvious etiology. Especially as delayed diagnosis in non immune subjects may cause a severe illness and death. We propose to present the principal clinical and biological aspects of malaria and to specify the action to be taken when the infection is contracted outside a stay in endemic areas, in order to determine the origin of contamination.

Key-words

Malaria, diagnosis, contamination, Tunisia.

Le paludisme a été éliminé en Tunisie depuis 1979 (1). Cette parasitose reste cependant l'une des préoccupations en santé publique, compte tenu de son potentiel en termes de mortalité et de la persistance de l'anophèle vecteur (2). Dans les pays qui ont éliminé le paludisme et devant toute fièvre sans étiologie évidente, la notion de séjour en zone d'endémie doit être toujours recherchée et doit évoquer cette parasitose. En dehors de ce contexte, l'infection palustre reste une éventualité rare, de diagnostic difficile et dont l'origine de la contamination doit être investiguée. En effet, d'autres modes de contamination sont possibles et l'hypothèse d'une transmission autochtone ne peut être exclue. Nous proposons de présenter les principaux aspects cliniques et biologiques du paludisme et de déterminer la conduite à tenir devant une infection contractée en dehors d'un séjour en zone d'endémie, afin de déterminer l'origine de la contamination et de prévenir la réintroduction de cette parasitose dans notre pays.

Le paludisme est une maladie parasitaire causée par un protozoaire du genre *Plasmodium* (*P.*); transmis à l'homme par la piqure de l'anophèle femelle (3). Parmi les cinq espèces responsables de l'infection humaine, *Plasmodium* (*P.*) *falciparum* est la plus fréquente et la plus redoutable. Les quatre autres espèces sont *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. knowlesi* qui a été reconnue pathogène pour l'homme depuis les années 60 (4).

1. Manifestations cliniques et biologiques du paludisme

Les manifestations cliniques de l'accès palustre dépendent de la susceptibilité de l'hôte et de l'espèce plasmodiale infestante (3). L'incubation cliniquement muette, est habituellement de une à trois semaines, mais peut parfois atteindre plusieurs mois (5). A la phase d'invasion, le paludisme se manifeste par une fièvre continue en plateau ou évoluant par pics. Elle est habituellement associée à des frissons, des myalgies, des arthralgies, une asthénie et des céphalées. Le tableau clinique peut se manifester par un syndrome pseudo-grippal ou un embarras gastrique fébrile avec anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée (3). Ces signes cliniques sont peu spécifiques et orientent le plus souvent vers une infection virale ou bactérienne (6). A l'examen, le foie et la rate peuvent être augmentés de volume. La splénomégalie qui a été notée chez 24 à 40% des cas serait plutôt associée à des cas graves (7). En l'absence de traitement, la fièvre persiste et peut devenir intermittente avec des accès tous les 2 jours pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* (fièvre tierce) et tous les 3 jours pour *P. malariae* (fièvre quarte) (3). Pour l'espèce *P. falciparum*, un accès non traité peut évoluer vers un paludisme grave qui peut être mortel en absence de traitement. La gravité de cet accès est essentiellement due à la séquestration des hématies parasitées suite à des phénomènes d'autoagglutination et

de cytoadhérence aux endothéliums vasculaires. D'autres phénomènes interviennent comme la production des cytokines et particulièrement le TNF (tumor necrosis factor). Le paludisme grave à début progressif ou brutal peut se manifester par différentes formes cliniques dont la plus fréquente est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme (anciennement appelé accès pernicieux). Les manifestations neurologiques sont caractérisées par des troubles de la conscience d'intensité variable allant de la simple obnubilation au coma profond, des convulsions et d'autres signes cliniques (troubles du tonus, troubles cérébelleux...). Les manifestations liées aux défaillances viscérales sont à type d'un œdème aigu du poumon, une insuffisance rénale fonctionnelle, des troubles de la coagulation... (3,8). Il est toujours fondamental de connaître et de rechercher les critères de gravité de paludisme qui ont été définis par l'OMS en 2000 (tableau 1) (8). La présence d'un seul de ces critères, associée à la mise en évidence de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic de paludisme grave et impose une hospitalisation en urgence dans une unité de soins intensifs.

Tableau 1: Critères de gravité du paludisme (OMS, 2000).

Prostration	extrême faiblesse
Troubles de la conscience	- adulte : score de Glasgow modifié <10 - enfant de moins de 5 ans : score de Blantyre < 3
Convulsions répétées	(> 1/24 heures)
Détresse respiratoire	respiration acidosique (définition clinique)
Ictère	ictère clinique ou biologique (bilirubinémie totale > 50 µmol/L)
Hémoglobinurie	urines rouges foncées ou noires
macroscopique	hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette
Collapsus circulatoire	absence d'hématurie microscopique tension artérielle systolique < 80 mmHg chez l'adulte tension artérielle systolique < 50 mmHg chez l'enfant avant 5 ans
Œdème pulmonaire	définition radiologique
Saignement anormal	définition clinique
Anémie grave	- adulte : hémocrite < 20% ou hémoglobine plasmatique < 7 g/dL - enfant : hémocrite < 15% ou hémoglobine plasmatique < 5 g/dL
Hypoglycémie	(< 2,2 mmol/L) (< 0,4 g/L)
Acidose métabolique	bicarbonates < 15 mmol/L ou pH < 7,35
Hyperlactatémie	lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	(> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun)
Insuffisance rénale	- adulte : diurèse < 400 mL/24h ou créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation - enfant : diurèse < 12mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge

Biologiquement, le paludisme s'accompagne d'une anémie hémolytique qui est souvent modérée et retardée. Elle a été observée chez 15 à 58% des patients au début de l'accès palustre et chez 97% au cours du suivi (9). La thrombopénie est plus précoce et constitue un signe biologique en faveur du diagnostic (10). Elle a été notée chez 60 à 85% des patients paludéens et serait essentiellement liée à l'activation des plaquettes suite à la libération de l'adénosine diphosphate lors de l'hémolyse des hématies parasitées (11). Il existe habituellement une absence d'hyperleucocytose qui peut avoir une valeur d'orientation diagnostique, voire même une leucopénie modérée suite à l'augmentation du pool marginal des leucocytes (9). L'hyperleucocytose qui peut être constatée au début de certains accès palustres serait considérée comme un élément de mauvais pronostic (12). On peut noter une monocytose et une réaction à cellules mononuclées hyperbasophiles. D'autres anomalies biologiques peuvent être observées, telle qu'une hypocholestérolémie, une hypertriglycéridémie et une augmentation des transaminases, des bilirubines et parfois de la lactate déshydrogénase (13, 14). Au cours de l'infection à *P. falciparum*, une élévation de la protéine C réactive et de la procalcitonine peut être notée (15,16). Devant des signes cliniques et biologiques qui peuvent suspecter le paludisme, un diagnostic parasitologique s'impose en urgence. Il repose sur la mise en évidence du *Plasmodium* ou de ses antigènes spécifiques. Le prélèvement de sang sera réalisé par ponction veineuse sur anticoagulant (EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique) ou par piqûre au doigt. La technique de référence la plus utilisée est l'examen microscopique de la goutte épaisse et du frottis sanguin qui permet d'identifier l'espèce plasmodiale et de calculer la parasitémie en moins de deux heures (17). Néanmoins, la détection des différentes espèces plasmodiales par cette technique exige une expérience dont ne disposent pas tous les biologistes. Actuellement, les laboratoires privés se basent de plus en plus sur les tests de diagnostic rapide dont l'interprétation est plus facile. Cependant, ces tests sont moins sensibles que l'examen microscopique et peuvent présenter des faux négatifs; particulièrement observés en cas de faible parasitémie (18). D'où la nécessité de la réalisation du diagnostic biologique du paludisme dans un laboratoire spécialisé et de refaire la recherche du *Plasmodium* en cas de test rapide négatif et de persistance de la fièvre.

2. Enquête étiologique de l'origine de la contamination

Paludisme d'importation

Devant toute suspicion de paludisme, la notion de séjour en zone d'endémie doit être toujours recherchée. L'interrogatoire doit même noter les séjours anciens puisque les rechutes ou les accès de reviviscence peuvent survenir des années après avoir quitté le pays d'endémie (5). Les accès seraient dus à la persistance du

Plasmodium dans l'organisme et qui serait estimée à moins d'un an pour *P. falciparum*, de 3 à 5 ans pour *P. vivax* et *P. ovale* et jusqu'à 20 ans pour *P. malariae* (19,20).

En l'absence d'antécédent d'un séjour en zone d'endémie et en cas de fièvre sans étiologie évidente, le paludisme doit être également évoqué. En effet, d'autres modes de transmission sont possibles et l'origine de la contamination doit être toujours déterminée afin d'instaurer les mesures nécessaires pour prévenir l'apparition de nouveaux cas.

Paludisme accidentel

Le paludisme peut être dû à une transmission accidentelle du parasite sans inoculation vectorielle. En effet, et en dehors du paludisme congénital observé chez les nouveau-nés suite à une transmission trans-placentaire, la contamination peut être due à une manipulation de sang contaminé ou à une éventuelle piqûre par une seringue souillée (21). Par ailleurs, cette parasitose peut également se transmettre lors d'une transplantation d'organe ou de moelle et après transfusion sanguine (19,22). La contamination peut avoir lieu non seulement à partir de la transfusion de culots globulaires, mais serait également possible à partir des autres produits sanguins labiles (plasma frais, concentrés leucocytaires et plaquettaires...) (23). Le paludisme post-transfusionnel se caractérise généralement par une incubation plus courte. Toutefois, des accès palustres survenant plusieurs mois après la transfusion ont été décrits (23,24). Leur diagnostic serait toujours difficile à évoquer en raison d'une symptomatologie tronquée ou masquée. En Tunisie, 11 cas de paludisme post-transfusionnels ont été rapportés en 36 ans entre 1980 et 2015 (25). En conséquence, les stratégies nationales doivent être renforcées en se basant sur l'exclusion des donneurs à risque et le dépistage sérologique de l'infection palustre (26).

Après exclusion des modes sus-cités de transmission du paludisme, une contamination par toxicomanie peut être évoquée. Par conséquent, une enquête toxicologique doit être entreprise afin d'éliminer ce mode de transmission.

Paludisme réintroduit

Chez les sujets n'ayant pas reçu de transfusion sanguine et en absence de toxicomanie intraveineuse ou d'accident d'exposition à un sang contaminé, l'hypothèse d'une réintroduction du paludisme doit être étayée. Il s'agit d'une transmission autochtone liée à une contamination par un anophèle local à partir d'un cas importé. Par conséquent, une enquête épidémiologique et entomologique s'impose en urgence afin de prévenir l'apparition d'autres cas. La Tunisie est l'un des pays qui restent vulnérables et réceptifs au paludisme. En effet, les cas importés peuvent théoriquement donner lieu à une transmission locale du fait de l'existence d'un anophélisme permanent (2). L'augmentation progressive

du nombre de cas observés ces dernières années ne fait qu'accroître ce risque. En effet, on note annuellement entre 70 à 95 cas de paludisme d'importation dont 9 à 10% sont porteurs de gamétocytes. Ces derniers pourraient constituer un réservoir potentiel du parasite (27,28). De plus, la majorité des cas de paludisme sont diagnostiqués entre les mois de juin et d'octobre, soit la période d'activité des anophèles dans notre pays (27). D'ailleurs, ces dernières années, plusieurs pays qui ont éliminé le paludisme ont signalé l'émergence de foyers autochtones comme l'Italie, l'Angleterre, l'Algérie et la France (29-32). Cette reprise de la transmission se traduit par de petites épidémies survenant lorsque les conditions environnementales sont favorables à la réalisation du cycle parasitaire ; soit une température extérieure supérieure à 16°C, la présence de patients impaludés porteurs de gamétocytes et la pullulation d'anophèles capables de transmettre le *Plasmodium* (33). Toutefois, même si le risque d'une réintroduction du paludisme en Tunisie reste minime; en raison de la faible compétence des anophèles locaux à transmettre les souches tropicales de *P. falciparum*, les exceptions sont possibles et ce risque doit suggérer des investigations urgentes. D'autre part, le réchauffement climatique observé ces dernières années peut favoriser l'implantation de nouvelles espèces vectrices adaptées aux souches plasmodiales tropicales (34). Ces moustiques pourraient être importés de proche en proche ou plus rapidement par les moyens de transport qui assurent des liaisons avec ces régions. Tel est l'exemple de l'invasion de l'Egypte en 1943 par *Anopheles gambiae*, qui a occasionné des épidémies de paludisme à *P. falciparum* (35). Par conséquent, devant toute suspicion de transmission autochtone, les médecins et les biologistes doivent être avertis de ce risque avec exigence d'une déclaration rapide de tous les cas. De même, une enquête entomologique avec capture et identification des moustiques et des larves s'impose. En absence de pullulation des anophèles locaux et de diagnostic de nouveaux cas de paludisme, la probabilité d'une contamination par des moustiques autochtones serait très faible et la transmission par des vecteurs importés doit être envisagée (36).

Paludisme d'importation vectorielle

Il s'agit de cas de paludisme transmis par des moustiques importés de pays endémiques. Ces anophèles infectés peuvent être transportés dans les avions ou les navires et seraient responsables de paludisme d'aéroport ou de port (33,37). D'ailleurs, 4 cas de paludisme des aéroports ont été rapportés dans notre pays en juillet 2013 et ce dans un périmètre aéroportuaire de deux kilomètres (38). En Europe, plus de 90 cas de paludisme des aéroports ont été signalés depuis 1969; particulièrement en France, en Suisse, en Belgique, en Italie et en Espagne (32,33,37). Le paludisme d'importation anophélienne en pays

indemnes serait particulièrement observé en été; où la température extérieure permettrait le développement du cycle parasitaire chez les anophèles. En plus, cette saison correspond à la période de pullulation des moustiques en Afrique tropicale. Ces cas de paludisme sont généralement observés chez les sujets travaillant dans les aéroports ou les ports ou habitant à proximité. Par ailleurs, les anophèles importés peuvent parcourir de longues distances atteignant plusieurs kilomètres aux alentours des aéroports ou des ports. De même, des transports secondaires et passifs de ces vecteurs dans une automobile ou dans les bagages ont été décrits (39). Le diagnostic du paludisme d'aéroport ou de port repose d'une part sur l'exclusion de tout autre mode de contamination et d'autre part sur la possibilité d'exposition à des piqûres d'anophèles infectés importés. Actuellement, vu l'augmentation du nombre de vols internationaux entre la Tunisie et les pays d'Afrique tropicale, le contrôle et le renforcement de la désinsectisation des avions en provenance des zones d'endémie s'impose. La pulvérisation d'insecticides dans l'aéronef, le poste de pilotage, la cabine des passagers, les soutes à bagages et les cabines à animaux doit être appliquée en respectant le règlement sanitaire international (40). Ces mesures permettraient de réduire le risque du paludisme par importation anophélienne.

CONCLUSION

Même en absence de voyage en pays d'endémie palustre, le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant toute fièvre sans étiologie évidente, et particulièrement lorsque la numération formule sanguine montre une thrombopénie et une absence d'hyperleucocytose. La déclaration rapide des cas de paludisme et la connaissance des différentes modalités de contamination palustre est primordiale afin de limiter le retard du diagnostic et d'instaurer les mesures préventives.

Références

1. Chadli A, Kennoun Mf, Kooli J. Les campagnes d'éradication du paludisme en Tunisie: historique et état actuel. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1986;63:35-50.
2. Chahed MK, Bouratbine A, Krida G, Ben Hamida A. Réceptivité de la Tunisie au paludisme après son éradication: analyse de la situation pour une adéquation de la surveillance. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94:271-6.
3. Malvy D, Djossou F, Thibaut R, Le Bras M. Plasmodies-Malaria. Formes cliniques, diagnostic. *EMC Maladies Infectieuses* 2000;8-507-A-20.
4. Cox-Singh J, Davis TME, Lee KS, et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008;46:165-71.
5. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria-implications for chemoprophylaxis in travelers. *N Engl J Med* 2003;349:1510-6.
6. Kyriacou DN, Spira AM, Talan DA, Mabey DC. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported falciparum malaria. *Ann Emerg Med* 1996; 27:696-9.
7. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995;155:861-8.
8. OMS. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94(1 Suppl):1-90.
9. Carme B, Borgoo V, Faillen N, Delobel J. Numération formule sanguine et orientation diagnostique des accès palustres d'importation en France. *Presse Med* 1996;25:1562.
10. Soupison T, Piednoel Y, Vallée E, Crespín MF, Harel A, Sicot C. Platelet count in patients with suspected malaria attack. Value in an emergency hospital unit. *Presse Med* 1995;24:548.
11. Bourée P, Torossian A. Thrombocytopenia during malaria. Study of 242 cases. *Presse Med* 1994;23:449.
12. Berry A, Iriart X, Magnaval JF. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Rev Fr Lab* 2009;416:65-70.
13. Gachot B, Pays JF. Accès palustre simple. *Méd Thérap* 2002;8:115-23.
14. Bourée P. Aspects actuels du paludisme. *Rev Fr Lab* 2006;385:25-38.
15. Hurt N, Smith T, Tanner M, et al. Evaluation of C-reactive protein and haptoglobin as malaria episode markers in an area of high transmission in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:182-6.
16. Davis TME, Assicot M, Bohuon C, St. John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1994;88:670-1.
17. Wongsrichanalai C, Barcus MJ, Muth S, Sutamihardja A, Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(6 Suppl):119-27.
18. Mariette N, Barnadas C, Bouchier C, Tichit M, Menard D. Country-wide assessment of the genetic polymorphism in Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax antigens detected with rapid diagnostic tests for malaria. *Malar J* 2008;28:219.
19. Bessières M-H. Les infections parasitaires chez les transplantés. *Rev Fr Lab* 2008;403:53-9.
20. Siala E, Khalfaoui M, Bouratbine A, Hamdi S, Hili K et Aoun K. Paludisme à Plasmodium malariae, une rechute 20 ans après un séjour en zone impaludée. *Presse Med* 2005;34:371-2.
21. Tarantola A, Rachline A, Konto C, et al. Occupational Plasmodium falciparum malaria following accidental blood exposure: a case, published reports and considerations for post-exposure prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 2005;37:131-40.
22. Chiche L, Lesage A, Duhamel C, et al. Post transplant malaria: first case of transmission of Plasmodium falciparum from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation* 2003;75:166-8.
23. Muller JY. Transfusion sanguine: produits sanguins labiles. *EMC Hématologie* 2003 13-054-A-10.
24. Rouger P. Du paludisme au paludisme post-transfusionnel. *Transfus Clin Biol* 1999;6:72-4.
25. Ben Ammar B, Kallel H, Kallel R, Barsaoui S, Bousnina S, Ben Ammar R. Le paludisme post-transfusionnel. À propos d'un cas chez l'enfant. *Tunis Med* 1989;67:101-5.
26. Candolfi E. Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. *Transfus Clin Biol* 2005;12:107-13.
27. Aoun K, Siala E, Tchibkere D, et al. Paludisme d'importation en Tunisie: conséquences sur le risque de réintroduction de la maladie. *Med Trop* 2010; 70:33-7.
28. Bouratbine A, Chahed Mk, Aoun K, Krida G, Ayari S, Ben Ismail R. Imported malaria in Tunisia. *Bull Soc Pathol Exot* 1998;3:203-7.
29. Sabatinelli G et Majori G. Surveillance du paludisme en Italie: analyse des données de 1986 à 1996 et données provisoires de 1997. *Euro Surveill* 1998;3:38-40.
30. Marchant P, Eling W, Van Gemert GJ, Leake CJ, Curtis CF. Could British Mosquitoes Transmit Falciparum Malaria?. *Parasitol Today* 1998;14:344-5.
31. Hammadi D, Boubidi SC, Chaib SE, et al. Malaria in Algerian Sahara. *Bull Soc Pathol Exot* 2009;102:185-92.
32. Thang HD, Elsas RM, Veenstra J. Airport malaria: report of a case and a brief review of the literature. *Neth J Med* 2002;60:441-3.
33. Hennequin C, May F, Treluyer JM. Les difficultés diagnostiques du paludisme d'aéroport. *Hématologie* 1996;2:329-33.
34. Besancenot JP. Maladies infectieuses et climat. *Med Mal Infect* 2007;37: 37-9.
35. Soper FL. Paris Green in the eradication of Anopheles gambiae: Brazil, 1940; Egypt, 1945. *J Am Mosquito Control Assoc* 1966;26:470-6.
36. Lusina D, Legros F, Esteve V, Klerlein M, Giacomini T. Airport malaria: four new cases in suburban Paris during summer 1999. *Euro Surveill* 2000;5:76-80.
37. Queyriaux B, Pradines B, Hasseine L, et al. Paludisme d'aéroport. *Presse Med* 2009;38:1106-9.
38. Siala E, Gamara D, Kallel K, et al. Airport malaria: report of four cases in Tunisia. *Malar J* 2015;28:14:42.
39. Guillet P, Germain MC, Giacomini T, et al. Origin and prevention of airport malaria in France. *Trop Med Int Health* 1998;3:700-5.
40. Gratz N, Steffen R, Cocksedge W. Why aircraft disinfection? *Bull World Health Organ* 2000;78:995-1004.