

COMMENT DIAGNOSTIQUER LES ACCÈS PALUSTRES ?

C. ROGIER

• Laboratoire de Parasitologie (C.R., Spécialiste du SSA) Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, BP 46, 13998 Marseille Armées.

• Courriel : christophe.rogier@wanadoo.fr •

Med Trop 2004 ; 64 : 319-320

Plus de 100 ans après la découverte du cycle du paludisme et de sa transmission par des anophèles, on pourrait croire que pratiquement tout est connu sur son épidémiologie. Paradoxalement, il n'en est rien. Ce n'est que depuis quelques années que son étude s'est particulièrement focalisée sur la morbidité. Pendant longtemps, la plupart des études ont porté sur la distribution des infections plasmodiales dans les populations. Cela était justifié à l'époque de l'éradication où le parasite et sa transmission étaient la cible de la lutte. A présent, c'est la prévention de la morbidité et de la mortalité qui est l'objectif des stratégies de lutte.

Ce n'est que récemment que la difficulté de définir ce qui doit être considéré comme un accès clinique de paludisme a été perçue. Il n'existe pas de signe pathognomonique du paludisme. Il n'existe pas non plus de manifestation clinique du paludisme sans parasitémie. Théoriquement, il est bien sûr possible que les parasites d'un malade soient tous séquestrés à un moment donné d'une infection à *Plasmodium falciparum* particulièrement synchrone et que la parasitémie périphérique apparaisse nulle à ce moment là. Ce cas est cependant très rare et ne peut durer que quelques heures. Il ne peut pas poser de problème si la méthode de détection des parasites est suffisamment sensible et si les recherches sont répétées.

Le diagnostic des accès palustres plus ou moins difficile selon l'endémicité

Le diagnostic des accès palustres n'est réellement problématique que dans les populations qui sont

exposées régulièrement à la transmission des plasmodiums humains. Chez les individus naïfs comme chez ceux qui sont plus ou moins immuns contre le paludisme, l'évolution naturelle la plus fréquente d'une infection plasmodiale non ou mal traitée est la guérison parasitologique. Elle survient après quelques épisodes de fièvre et le portage d'une parasitémie asymptomatique, marqué par des recrudescences, plus ou moins prolongé et pouvant durer plusieurs mois.

Chez les individus naïfs qui ne vivent pas en zone d'endémie, les parasitémies à *P. falciparum* s'accompagnent dans la plupart des cas, mais pas toujours, d'au moins un épisode de fièvre. Au cours de ces accès, les densités parasitaires sont parfois faibles mais leur détection par des moyens appropriés permet d'attribuer sans risque d'erreur les manifestations cliniques à l'infection plasmodiale. Seuls des voyageurs semi-immuns vis-à-vis du paludisme ou sous une chimioprophylaxie partiellement efficace peuvent rester durablement infectés et asymptomatiques, en pratique quelques semaines à quelques mois, en l'absence d'exposition à la transmission. Autant dire que cette situation est exceptionnellement observée et ne concerne qu'une infime partie des populations des régions non endémiques.

Il en va tout autrement en zone d'endémie. Plus la transmission est forte et régulière, plus le taux de prévalence des infections plasmodiales est élevé. Chez les populations vivant dans les zones où la transmission est intense et pérenne, le portage d'infections plasmodiales asymptomatiques est fréquent, parfois chez plus de 90% de la population, et la détection de cette infection ne suffit alors pas pour attribuer des manifestations cliniques au paludisme.

Diagnostiquer pour traiter ou diagnostiquer pour évaluer

Le problème du diagnostic de l'accès palustre en vue de son traitement se pose à au moins deux niveaux :

- L'extension et l'aggravation de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques limite l'arsenal thérapeutique à des traitements, notamment des combinaisons de médicaments, de plus en plus chers dont certains ont des effets indésirables de plus en plus fréquents. Il devient donc urgent de réserver ces antipaludiques aux malades qui en ont réellement besoin.

- L'efficacité des traitements est évaluée chez des cas d'accès palustres et celle des régimes chimioprophylactiques est évaluée sur leur incidence. Pour pouvoir comparer les essais menés dans des populations différentes, il est nécessaire d'utiliser des définitions fiables et comparables des accès.

Il n'est pas évident qu'il soit nécessaire ni même possible d'utiliser la même définition diagnostique des accès palustres pour décider d'administrer un traitement approprié dans le cadre de la prise en charge clinique des malades fébriles, le plus souvent dans des structures de santé périphériques, et pour évaluer scientifiquement l'efficacité de médicaments dans le cadre d'essais contrôlés et reproductibles (1). Diagnostiquer pour traiter peut être différent de diagnostiquer pour évaluer l'importance de la maladie ou pour comprendre la physiopathologie du paludisme.

Des critères diagnostiques basés sur la relation parasito-clinique

Des études récentes ont montré que la relation entre la densité parasitaire à *P. falciparum*, c'est-à-dire la quantité de parasites détectables dans le sang, et le risque de fièvre n'était pas continue chez des personnes vivant en zone d'endémie élevée (1). Les manifestations cliniques surviennent au cours de pics parasitémiques lorsque la densité parasitaire dépasse un seuil pyrogène, alors qu'en-deçà ou au-dessus de ce seuil, le risque de fièvre varie peu. Le niveau du seuil pyrogène varie cependant en fonction de l'âge et du niveau d'endémie, c'est-à-dire du niveau d'immunité naturellement acquise (1). Il peut être déterminé par l'étude des densités parasitaires en périodes asymptomatiques et fébriles, dans le cadre d'études longitudinales de la dynamique des parasitémies ou d'études cas-témoins. Dans des programmes de recherche, il est possible d'utiliser la densité parasitaire et la notion de seuil pour diagnostiquer les accès palustres tant dans un but scientifique que thérapeutique (2), avec à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

L'hétérogénéité des populations et standardisation des critères diagnostiques

Il est clair cependant qu'un seuil parasitémique ne peut être utilisé partout. En effet, le niveau d'endémie et le niveau d'immunité anti-palustre acquise par les individus peut varier de façon très importante sur de petites distances. Ainsi, les personnes venant consulter dans une structure sanitaire peuvent être originaires de sites qui diffèrent par des niveaux de transmission variant d'un facteur 100, de l'hypo- à l'hyper-endémicité. Dans ces conditions, il deviendrait hasardeux d'utiliser un seuil parasitologique adapté pour certains patients mais inadapté pour d'autres, sans avoir la possibilité de choisir avec certitude, face au malade et au moment de décider de l'administration d'un traitement, le « bon critère diagnostique ».

Critères parasitologiques : la place des tests rapides

Comme la microscopie ou les tests rapides ne sont pas toujours disponibles dans les structures périphériques, on peut se demander quelle place peut avoir le diagnostic parasitologique pour décider d'un traitement antipaludique en zone d'endémie. L'impossibilité d'utiliser la densité parasitaire en pratique courante limite le critère parasitologique du diagnostic à la détection de l'infection plasmodiale. C'est ce qu'effectuent les tests rapides (3) dont les qualités et la facilité d'utilisation sur le terrain (4) permettent de les intégrer dans les procédures de prise en charge des malades de pays en voie de développement (5). Leur coût (parfois de l'ordre de 0,5 € par test) et leur facilité d'utilisation, ne nécessitant pas une formation longue et difficile comme celle des microscopistes, rendent ces tests particulièrement attractifs pour sélectionner les malades fébriles relevant d'un traitement antipaludique dans les zones de faible endémie. C'est le cas, par exemple, des malades de nombreuses métropoles subsahariennes qui rassemblent une proportion croissante des populations africaines. Dans les zones de forte endémie, ces tests révèlent cependant des infections plasmodiales chez la plupart des habitants malades ou asymptomatiques et ont donc une spécificité insuffisante pour être utiles dans l'attribution des médicaments antipaludiques aux seuls patients ayant un accès palustre.

Critères cliniques : quelle place pour les algorithmes ?

La prise en compte de signes cliniques et de symptômes autres que l'hyperthermie a été proposée pour surmonter cette difficulté. Dans une revue récente (6), Chandramohan *et Coll* ont évalué l'utilité d'algorithmes cliniques pour sélectionner les malades qui ont réellement besoin des traitements antipaludiques. Les auteurs concluent que l'approche syndromique du diagnostic des accès palustres n'est pas assez exacte pour décider de l'administration d'antipaludiques à un malade fébrile. En zone de forte endémie où les méthodes de dia-

gnostic parasitologique ne sont pas disponibles ou utilisables, les risques associés aux retards de traitement dépassent les bénéfices attendus de l'économie de médicaments. Le traitement présomptif des fièvres par antipaludiques reste approprié dans ces situations. Les auteurs admettent cependant que l'approche syndromique pourrait être utile pour sélectionner les patients en vue de la réalisation de tests microscopiques ou de tests rapides d'une part ou en vue de l'administration de médicaments de deuxième ligne d'autre part. Ainsi, des traitements antipaludiques bon marché mais potentiellement moins efficaces pourraient être proposés chez tout malade fébrile alors que des traitements antipaludiques plus onéreux mais certainement plus efficaces pourraient être réservés à des malades sélectionnés. Les algorithmes syndromiques mis au point jusqu'à présent pour le diagnostic des accès palustres sont cependant spécifiques des sites où ils ont été élaborés et nécessitent des études de validation pour être utilisés ailleurs ou en routine (6).

Une fois de plus, l'adaptation au milieu et donc l'expertise locale sont nécessaires à une lutte efficace contre le paludisme ■

RÉFÉRENCES

- 1 - ROGIER C, HENRY MC, SPIEGEL A - Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : Bases théoriques et implications pratiques. *Med Trop* 2001 ; **61** : 27-46.
- 2 - ROGIER C, LY AB, TALL A, CISSE B, TRAPE JF - *Plasmodium falciparum* clinical malaria in Dielmo, a holoendemic area in Senegal: no influence of acquired immunity on initial symptomatology and severity of malaria attacks. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; **60** : 410-20.
- 3 - MOODY A - Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; **15** : 66-78.
- 4 - GUTHMANN JP, RUIZ A, PRIOTTO G *et Coll* - Validity, reliability and ease of use in the field of five rapid tests for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002 ; **96** : 254-7.
- 5 - RIMON MM, KHENG S, HOYER S *et Coll* - Malaria dipsticks beneficial for IMCI in Cambodia. *Trop Med Int Health* 2003 ; **8** : 536-543.
- 6 - CHANDRAMOHAN D, JAFFAR S, GREENWOOD B - Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Trop Med Int Health* 2002 ; **7** : 45-52.