



RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*

Révision 2007 de la Conférence de Consensus 1999

TEXTE COURT

**Organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
avec la participation du collège et des sociétés savantes suivants :**

Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

Société Française de Médecine des Armées (SFMA)

Société Française de Parasitologie (SFP)

Société Française de Pédiatrie (SFP) (groupe de pédiatrie tropicale)

Société de Médecine des Voyages (SMV)

Société de Pathologie Exotique (SPE)

Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)

Correspondance

Thierry Debord : thierry.debord@santarm.fr

Martin Danis : martin.danis@psl.aphp.fr

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF)

Président : Jean-Paul Stahl

Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble - BP 217, 38043 Grenoble Cedex

Tél : 04 76 76 52 91 - Fax : 04 76 76 55 69

BUREAU DES CONSENSUS ET DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE

Christian Chidiac (coordonnateur), Jean-Pierre Bru, Patrick Choutet,

Jean-Marie Decazes, Luc Dubreuil, Catherine Leport, Bruno Lina, Christian Perronne,

Denis Pouchain, Béatrice Quinet, Pierre Weinbreck

COMITÉ D'ORGANISATION

Président : Thierry DEBORD

Maladies infectieuses et tropicales. Hôpital d'Instruction des Armées Bégin

69 avenue de Paris - 94160 Saint-Mandé cedex

Tél : 01 43 98 50 21 - Fax : 01 43 98 52 79 - E-mail : thierry.debord@santarm.fr

MEMBRES DU COMITÉ D'ORGANISATION

Jean-Paul BOUTIN	IMTSSA - Le Pharo, Marseille-armées	Epidémiologie et Santé Publique
Eric CAUMES	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Maladies infectieuses et tropicales
Patrick IMBERT	HIA Bégin, Saint-Mandé	Maladies infectieuses et tropicales
Jacques LE BRAS	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Parasitologie - Mycologie
Michel LE BRAS	Société de Pathologie Exotique, Paris	Médecine tropicale

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Martin DANIS

Service de parasitologie - mycologie. Hôpital de la Pitié Salpêtrière

47 - 83 boulevard de l'hôpital - 75651 Paris Cedex 13

Tél : 01 42 16 01 12 - Fax : 01 42 16 01 65 - E-mail : martin.danis@psl.aphp.fr

COORDINATEUR

Professeur Thierry DEBORD

Maladies infectieuses et tropicales. Hôpital d'Instruction des Armées Bégin

69 avenue de Paris - 94160 Saint-Mandé cedex

Tél : 01 43 98 50 21 - Fax : 01 43 98 52 79 - E-mail : thierry.debord@santarm.fr

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Olivier BOUCHAUD	Hôpital Avicenne, Bobigny	Maladies infectieuses et tropicales
Fabrice BRUNEEL	Hôpital A. Mignot, Le Chesnay	Réanimation
Enrique CASALINO	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Urgences
Jean-Didier CAVALLO	HIA Bégin, Saint-Mandé	Laboratoire de biologie médicale
Philippe CORNE	Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier	Réanimation médicale - Assistance respiratoire
Eric D'ORTENZIO	Institut de Veille Sanitaire - Réunion / Mayotte	Epidémiologie
Albert FAYE	Hôpital Robert Debré, Paris	Pédiatrie générale
Didier FONTENILLE	IRD, Montpellier	Entomologie médicale
Patrick IMBERT	HIA Bégin, Saint-Mandé	Maladies infectieuses et tropicales
Denis MALVY	Hôpital Saint-André, Bordeaux	Médecine interne et maladies infectieuses
Philippe MINODIER	CHU - Hôpital Nord, Marseille	Urgences pédiatriques
Philippe PAROLA	Faculté de médecine, Marseille	Maladies infectieuses et tropicales
Stéphane PICOT	Université Claude Bernard, Lyon	Parasitologie
Jean-Marie SAISSY	IMTSSA - Le Pharo, Marseille Armées	Réanimation
André SPIEGEL	HIA Bégin, Saint-Mandé	Santé publique

MEMBRES ASSOCIÉS

Frédéric SORGE	Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris	Pédiatrie générale
Florence MOULIN	Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris	Urgences pédiatriques

COMITÉ DE LECTURE

Séverine ANSART	CHU La cavale blanche, Brest	Maladies infectieuses et tropicales
Anandadev BANERJEE	Hôpital Franco Britannique, Levallois-Perret	Pédiatrie
Jean-Paul BOUTIN	IMTSSA - Le Pharo, Marseille-armées	Epidémiologie et santé Publique
Geneviève BROUSSE	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Maladies infectieuses et médecine des voyages
Daniel CAMUS	Hôpital Claude Huriez, Lille	Mycologie - Parasitologie
Eric CAUMES	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Maladies infectieuses et tropicales
Christian CHIDIAC	Hôpital de la Croix Rousse, Lyon	Maladies infectieuses et tropicales
Michel COT	Faculté de pharmacie, Paris	Parasitologie
JeanDELMONT	Hôpital Nord, Marseille	Maladies infectieuses et tropicales
Daniel FLORET	Hôpital Edouard Herriot, Lyon	Urgence et réanimation pédiatrique
Dominique GENDREL	Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris	Pédiatrie
Agnès GIANNOTTI	URACA, Paris	Médecine générale
Nadine GODINEAU	Hôpital Delafontaine, St Denis	Parasitologie - Mycologie
Catherine GOUJON	Hôpital de l'Institut Pasteur, Paris	Médecine des voyages
Laurent HOCQUELOUX	CHR, Orléans - La Source	Maladies infectieuses et tropicales
Marcel HOMMEL	Institut Pasteur, Paris	Affaires médicales internationales
Sandrine HOUZÉ	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Parasitologie - Mycologie
Jacques LANGUE	Clinique du Val d'Ouest, Ecully	Médecincentre
Jacques LE BRAS	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Parasitologie - Mycologie
Michel LE BRAS	Société de Pathologie Exotique, Paris	Maladies infectieuses et tropicales
Fabrice LEGROS	CNR Paludisme, Paris	Parasitologie IRD
Bruno MARCHOU	Hôpital Purpan, Toulouse	Maladies infectieuses et tropicales
Pascal MILLET	Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux	Parasitologie
Olivier PATEY	CHI, Villeneuve St Georges	Maladies infectieuses et tropicales
Roland PETROGNANI	Hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille Armées	Réanimation
Eric PEYTEL	Hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille Armées	Réanimation
Eric PICHARD	CHU d'Angers	Maladies infectieuses et tropicales
Béatrice QUINET	Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Paris	Pédiatrie générale
Christophe ROGIER	IMTSSA, Marseille-armées	Épidémiologie parasitaire
Pierre TATTEVIN	Hôpital Pontchaillou, Rennes	Maladies infectieuses
Marc THELLIER	Groupe Hospitalier de la Pitié Salpêtrière, Paris	Parasitologie
Michel WOLFF	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Réanimation des maladies infectieuses

SECRÉTARIAT

VIVACTIS PLUS • 17 rue Jean Daudin • 75015 Paris

Tél : 01 43 37 68 00 • Fax : 01 43 37 65 03 • E-mail : vivactis@vivactisplus.com

Chaque année, près de 5 000 cas de paludisme d'importation à *P. falciparum*, dont 80 % contractés en Afrique inter-tropicale, sont dénombrés en France et sont responsables d'une vingtaine de décès.

Question 1 : comment réduire les délais de diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

La plupart des cas de paludisme d'importation à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois suivant le retour d'une zone d'endémie, certains dans les 6 mois suivant le retour, notamment chez les migrants. La précocité du diagnostic et l'adéquation du traitement sont les facteurs essentiels du pronostic. La plupart des formes graves ou fatales surviennent en raison d'un retard de prise en charge, par négligence des patients ou de leur entourage et/ou du fait d'erreurs diagnostiques. Ainsi, compte tenu du risque d'évolution rapide vers une forme grave, il est impératif de sensibiliser les voyageurs et les professionnels de santé à cette infection et aux mesures préventives à mettre en œuvre avant le départ, pendant le séjour et au retour de zone d'endémie.

1.1 Information du voyageur

Environ 70 % des patients qui présentent un paludisme d'importation sont originaires d'un pays d'endémie. L'information doit être renforcée à l'intention de cette population de voyageurs migrants, par des messages diffusés par leurs associations, les organismes d'accueil, les voyagistes, les médias (Internet, etc.), les professionnels de santé et notamment ceux en charge de la petite enfance.

1.2 Formation des professionnels de santé

La connaissance des éléments épidémiologiques et cliniques évocateurs doit être un élément important de la formation initiale et continue des acteurs de santé [médecins généralistes, urgentistes, hospitaliers, pédiatres, médecins de santé publique, biologistes, pharmaciens d'officine, infirmier(e)s...].

Quatre vingt quinze pour cent des paludismes à *P. falciparum* sont des formes simples. La fièvre est le symptôme majeur. Toute fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs, respiratoires, ou neurologiques, après un séjour en zone d'endémie, nécessite un avis médical urgent et la réalisation d'un diagnostic parasitologique en urgence.

1.3 Le diagnostic parasitologique est une urgence

La prise de sang doit être faite immédiatement, sans attendre un frisson ou un pic thermique. La démarche diagnostique idéale doit associer l'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse. En cas de doute diagnostique ou de traitement antipaludique préalable, dans un contexte clinique évocateur, ces examens seront suivis par un test rapide (HRP-2 + pLDH) (Fig. 1). Les résultats doivent être rendus dans un délai maximum de 2 heures, avec un contact direct entre le biologiste et le clinicien.

La PCR est utile dans certaines situations, mais n'est pas actuellement une méthode d'urgence et ne remplace pas les méthodes classiques. La thrombopénie est fréquente chez l'adulte comme chez l'enfant et a une bonne valeur d'orientation dans un contexte épidémiologique et clinique évocateur.

1.4 Peut-on traiter un paludisme sans confirmation parasitologique ?

En cas de forte suspicion épidémiologique et clinique de paludisme, chez un patient ayant des signes de gravité, l'absence de disponibilité en urgence du diagnostic parasitologique (frottis sanguin + goutte épaisse) ne doit pas faire retarder la mise sous traitement. Cependant, cette situation ne devrait plus être rencontrée en France métropolitaine. Il est recommandé d'obtenir dans tous les cas une confirmation parasitologique aussi vite que possible.

Question 2 : comment évaluer l'urgence et organiser la prise en charge d'un paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

2.1 Quelle est la pertinence des critères de gravité définis par l'OMS en 2000 ?

Chez l'adulte

La définition du paludisme grave, établie en 1990 par l'OMS, a été révisée en 2000. Le paludisme grave est défini par la présence d'une parasitémie (formes asexuées) à *P. falciparum* et par une ou plusieurs des manifestations cliniques ou biologiques définies dans le tableau OMS d'origine, disponible dans le texte long. Ces critères résultent d'études réalisées en zone d'endémie. Leur pertinence concernant le paludisme grave d'importation reste controversée.

Le Tableau 1 donne donc les critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte, d'utilisation plus adaptée aux voyageurs et à la prise en charge dans un contexte de soins européens. Ce tableau, sur le modèle de celui de l'OMS, fournit aussi une évaluation de la fréquence et de la valeur pronostique de chaque critère. Concernant la pertinence de certains de ces critères (notamment hyperparasitémie et ictère), on dispose de données insuffisantes au cours du paludisme d'importation, et les seuils choisis reposent donc surtout sur un accord professionnel d'experts.

Chez l'enfant

Les critères de gravité de l'OMS sont les mêmes chez l'enfant et chez l'adulte, hormis pour l'hypotension artérielle et l'insuffisance rénale, définies selon l'âge de l'enfant (hypotension artérielle : PAS < 60 mmHg avant l'âge de 5 ans, PAS < 80 mmHg après 5 ans ; insuffisance rénale : diurèse < 12 ml/kg/24 heures, ou créatininémie élevée pour l'âge). Une hyperparasitémie isolée n'a pas de valeur pronostique.

2.2 Qui hospitaliser en réanimation ?

Chez l'adulte

Tout paludisme à *P. falciparum* qui présente au moins un des critères du Tableau 1 (notamment ceux cotés ++ et +++ en termes de valeur pronostique) doit être immédiatement évalué avec le réanimateur pour envisager le transfert en réanimation mais sans retarder le début du traitement spécifique et symptomatique. Au terme de cette évaluation, le patient sera hospitalisé soit en unité « lourde » de réanimation, soit en unité de surveillance continue (ou post-réanimation), soit en unité de médecine selon les spécificités locales.

Une parasitémie de plus de 4 % chez l'adulte non immun est considérée par l'OMS comme suffisamment dangereuse pour justifier une prise en charge de type forme grave. Cependant, en l'absence de données suffisantes au cours du paludisme d'importation, les seuils de parasitémie proposés pour guider le niveau de prise en charge ne peuvent relever que d'un accord professionnel.

- a) En unité de réanimation « lourde », seront initialement pris en charge les patients présentant au moins une des défaillances suivantes du Tableau 1 : coma (score de Glasgow < 11), convulsions répétées, toute défaillance respiratoire, toute défaillance cardio-circulatoire, acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale imposant l'épuration extra-rénale, hyperparasitémie isolée marquée (> 15 %).
- b) En unité de surveillance continue (ou « post-réanimation »), seront pris en charge les patients moins sévères mais à risque d'aggravation rapide : simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée (en règle de 10 à 15 %), insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée. Dans ce type d'unité, pourront aussi être pris en charge initialement les patients sans signe de gravité *stricto sensu* mais fragiles : patient âgé,

patient avec comorbidités, infection bactérienne associée, voire patient nécessitant un traitement par quinine IV quelle qu'en soit la raison (vomissements, femme enceinte...). La femme enceinte doit être prise en charge conjointement avec les obstétriciens.

- c) Selon les spécificités locales et l'expérience des services dans la gestion du paludisme, les patients proposés ci-dessus (dans le paragraphe b) pour une prise en charge en unité de surveillance continue, peuvent probablement être aussi pris en charge dans certaines unités de médecine (maladies infectieuses, médecine interne, service porte de certains services d'urgence, gynécologie-obstétrique), notamment en cas de vomissements, d'hyperparasitémie (jusqu'à 10 %) ou d'ictère isolés. Dans ce cas, la proximité d'un service de réanimation est néanmoins primordiale, pour pouvoir assurer immédiatement le relais de la prise en charge en cas d'aggravation.

Chez l'enfant

En l'absence de données disponibles en France sur la valeur pronostique de chaque critère de gravité, la prudence doit conduire à transférer en réanimation tout enfant présentant un des critères cliniques de gravité OMS 2000, particulièrement une prostration, une dysfonction d'organe à type de troubles de conscience, de convulsions, de dyspnée ou de défaillance cardio-circulatoire, ou une hypoglycémie. En l'absence de ces signes de gravité (cas d'une hyperparasitémie isolée, notamment), l'enfant peut être gardé pour le traitement dans une unité de surveillance continue ou dans un service de pédiatrie générale, sous réserve d'une surveillance permanente.

Question 3 : modalités du traitement d'une forme non compliquée à *P. falciparum*

Une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum* est un épisode aigu de paludisme, sans signe de gravité. Cette définition exclut les formes viscérales subaiguës. Les paludismes survenant sur un terrain particulier (femme enceinte, jeune enfant, sujet âgé, maladie sous-jacente, splénectomie) font partie des formes non compliquées s'ils ne présentent pas de critères de gravité mais regroupent néanmoins des patients à surveiller plus étroitement.

Quatre antipaludiques sont recommandés chez l'adulte (Tableau 2 et Fig. 2) :

- l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfantrine en première ligne ;
- la quinine ou la méfloquine en 2^e ligne ;

L'halofantrine ne doit être utilisée que dans des situations particulières et en hospitalisation uniquement.

Les très rares paludismes à *P. falciparum* sensibles à la chloroquine (zone Caraïbes) peuvent être éventuellement traités par cette molécule selon le schéma OMS (10 mg/kg à H0 et H24, 5 mg/kg à H48, soit 25 mg/kg de dose totale en 3 jours).

En cas de vomissements, le recours initial à la quinine en perfusion IV (8 mg/kg toutes les 8 heures) est nécessaire, relayée dès que possible par un antipaludique oral à dose curative. L'association pendant 3 jours de la quinine en perfusion à la posologie habituelle et de la clindamycine (10 mg/kg/8 heures en 3 perfusions IV d'1 heure) est une alternative thérapeutique validée chez l'adulte dans le paludisme d'importation. Elle a l'avantage d'un traitement complet en 3 jours et de pouvoir être prescrite chez la femme enceinte.

3.1 Critères de la prise en charge en ambulatoire chez l'adulte et l'enfant

Chez l'adulte

Les situations où, chez un adulte, un traitement ambulatoire peut être prescrit par un médecin généraliste ou un praticien hospitalier sont les suivantes, tous les critères devant être vérifiés :

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre le médecin et le biologiste) ;
- absence de situation d'échec d'un premier traitement ;
- paludisme simple, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique ;
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée importante...) qui pourrait compromettre le succès d'un traitement par voie orale ;
- parasitémie inférieure à 2 % ;
- plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dl, créatininémie < 150 µmol/L ;
- absence de facteur de risque : sujet physiologiquement âgé, sujet fragilisé par une affection sous-jacente, notamment cardiopathie, patient splénectomisé ;
- absence de grossesse (gravité plus grande pour la mère et pour le fœtus) ;
- patient entouré (caractère anxiogène de la crise fébrile palustre et pas de possibilité d'alerte en cas d'évolution défavorable si le patient est isolé) ;
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques...) ;
- garantie d'une délivrance immédiate du traitement à la pharmacie (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité) ;
- résidence à proximité d'un établissement hospitalier (référence possible en cas d'évolution défavorable après information du patient et de son entourage) ;
- possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable).

Dans des situations socio-économiques difficiles, l'hospitalisation d'un adulte peut être évitée en débutant le traitement à l'hôpital, dans les services d'urgences ou les consultations de médecine tropicale sans rendez-vous, avec une période d'observation minimale de 2 heures après la première prise d'antipaludiques, en fournissant aux patients la totalité du traitement. Cette pratique doit s'accompagner d'explications détaillées sur les modalités du traitement, en s'assurant de leur bonne compréhension, et d'un rendez-vous ferme de consultation à H72 (J3).

Chez l'enfant

Chez l'enfant et particulièrement chez le jeune enfant, la fréquence plus élevée des troubles digestifs ne permet pas de prendre le risque d'une prise en charge ambulatoire intégrale. Une hospitalisation durant toute la durée du traitement est le plus souvent recommandée. Toutefois, chez le grand enfant et pour des traitements d'une durée supérieure à 24 heures, après une prise en charge initiale dans une unité d'hospitalisation de courte durée, la suite du traitement peut être effectuée à domicile. Cette procédure est possible sous réserve du bon déroulement des premières prises de traitement, de la fiabilité du milieu familial, de la possibilité de revoir l'enfant en consultation à 72 heures (J3), à J7 (en cas de parasitémie encore faiblement positive à 72 heures) et à J28 et sous réserve que tous les critères précités de prise en charge ambulatoire de l'adulte soient respectés.

3.2 Cas particuliers

- **femme enceinte** : seule la quinine a fait la preuve d'une parfaite innocuité. L'association atovaquone-proguanil n'est pas contre-indiquée et peut être envisagée si nécessaire, en l'absence d'alternative. L'utilisation de la méfloquine est réservée aux situations de contre-indication à la quinine, ou en cas de résistance du plasmodium à la quinine. L'halofantrine est contre-indiquée. L'association artéméther-luméfantrine est contre-indiquée au 1^{er} trimestre et n'est pas recommandée dans cette situation. Une surveillance obstétricale est nécessaire.

- **voyageur revenant d'Amazonie (dont la Guyane), ou des zones frontalières entre la Thaïlande, le Myanmar, le Laos et le Cambodge** : dans ces zones où le niveau de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine est élevé, les alternatives thérapeutiques sont l'association atovaquone-proguanil, l'association artéméther-luméfantrine, ou la quinine associée à la doxycycline, 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, ou à la clindamycine, 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours. L'artéméther IM serait également utilisable, bien que se prêtant peu au traitement d'urgence du fait de la nécessité d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

3.3 Faut-il poursuivre une chimioprophylaxie après traitement ?

Il n'y a pas lieu de reprendre une chimioprophylaxie après un traitement curatif avec n'importe lequel des 5 produits cités, sauf en cas de nouveau séjour en zone d'endémie.

3.4 Modalités de la surveillance

Une surveillance clinique et biologique incluant un frottis-goutte épaisse est recommandée à H72 (J3) (la parasitémie doit être inférieure à 25 % de la valeur initiale) et J7 (la parasitémie doit être négative). Le contrôle quotidien de la parasitémie n'a pas d'intérêt. Un contrôle à J28 est également recommandé.

3.5 Schémas thérapeutiques chez l'enfant

Les médicaments de première ligne sont :

- la méfloquine, souvent précédée d'un antiémétique de type dompéridone ;
- ou l'atovaquone-proguanil ;
- ou l'artéméther-luméfantrine, agréé aux collectivités.

L'halofantrine, compte tenu de sa cardiotoxicité et du risque de rechute après une cure unique, est un traitement de seconde ligne, en dépit de sa présentation en suspension, commode chez l'enfant. Elle n'est indiquée qu'en cas de nécessité et sous le contrôle d'une équipe expérimentée. Si la 2^e cure n'est pas administrée, il faut s'assurer d'un suivi très fiable de l'enfant. En cas de rechute après une cure unique, un autre antipaludique doit être choisi. Si une 2^e cure est réalisée, elle impose, comme pour la première cure, l'hospitalisation, le respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi et une surveillance électrocardiographique étroite.

La quinine orale, qui requiert une adhésion parfaite à un traitement long, reste également un médicament de seconde ligne (Tableau 3, Fig. 3). Chez le nouveau-né symptomatique, le traitement est débuté par la quinine IV, puis un relais est pris par l'halofantrine en cure unique.

3.6 Détection des chimiorésistances, dosage des médicaments : conséquences thérapeutiques

En termes d'impact sur la prise en charge du paludisme à *P. falciparum*, la recherche des résistances aux antipaludiques et le dosage des antipaludiques (en dehors de la quinine) n'est pas rapidement disponible, sauf demande expresse et contact direct avec les rares laboratoires spécialisés. Elle a actuellement un intérêt essentiellement épidémiologique pour évaluer les échecs prophylactiques et thérapeutiques et recommander de nouvelles stratégies préventives.

Question 4 : modalités du traitement d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*

4.1 Chez l'adulte

Le paludisme grave d'importation est une urgence qui met rapidement en jeu le pronostic vital. Son traitement ne se conçoit que dans une unité de réanimation.

4.1.1 Traitement par la quinine et surveillance spécifique

Traitement

La quinine injectable reste l'antipaludique schizonticide de référence dans cette indication. Afin d'éviter toute confusion et tout risque de sous ou de surdosage, la posologie doit être exprimée en équivalence-base : quinine-base en cas d'utilisation de quinine seule, ou alcaloïdes-base en cas d'utilisation d'association de sels d'alcaloïdes.

En France, les spécialités disponibles sont :

- Quinimax[®], pour usage en perfusion intraveineuse en ampoule de 1, 2, 4 ml, correspondant respectivement à 125, 250, 500 mg. Il contient 125 mg d'alcaloïdes-base/1 ml.
- Surquina[®], en ampoules de 1 ml et 2 ml, contenant 245 mg de quinine-base/1 ml. La quinine est sous forme de chlorhydrate.

Pour éviter des erreurs, il est préférable que le choix se porte sur une seule préparation commerciale disponible au sein de l'établissement.

L'utilisation de la dose de charge au cours du paludisme grave d'importation reste recommandée chez l'adulte, afin d'obtenir plus précocement une quininémie efficace sur *P. falciparum*. La dose de charge est de 16 mg/kg perfusée en 4 heures dans du sérum glucosé à 5 ou 10 %. La dose d'entretien de 24 mg/kg/24 heures est débutée 4 heures après la fin de la dose de charge. Elle sera administrée soit de façon discontinue (8 mg/kg sur 4 heures minimum, toutes les 8 heures), soit de façon continue (24 mg/kg sur 24 heures au pousse-seringue électrique). Elle sera associée à une perfusion de sérum glucosé (à 5 ou 10 %) contenant les électrolytes adéquats. La durée totale du traitement doit être de 7 jours, le relais *per os* pouvant être envisagé à partir de la 72^e heure, si la voie digestive est fonctionnelle. Après un traitement complet par la quinine, il est inutile de reprendre une éventuelle chimioprophylaxie antérieure.

En raison d'un risque de cardiotoxicité accru, un traitement antérieur à l'hospitalisation par quinine à dose curative (dans les 2 jours précédents), par halofantrine ou par méfloquine (si la dernière prise date de moins de 12 heures), ainsi qu'un allongement de l'espace QT corrigé (QTc) > 25 %, contre-indiquent la dose de charge. Chez la femme enceinte, la quinine doit être utilisée aux mêmes doses mais il existe un risque majoré d'hypoglycémie. La quinine n'a pas d'effet abortif. En l'absence de données chez le grand obèse (> 120 kg) et par précaution, la dose de charge ne doit pas dépasser 1 500-1 800 mg et la dose d'entretien 2 500-3 000 mg par jour.

Les seules contre-indications absolues à l'emploi de la quinine sont les antécédents avérés de fièvre bilieuse hémogloburique, d'hypersensibilité à la quinine et les troubles du rythme/conduction graves (ces situations relevant idéalement d'un traitement parentéral par dérivés de l'artémisinine).

Surveillance spécifique

Un contrôle quotidien de la quinine plasmatique totale pendant une durée minimale de 72 heures est recommandé, particulièrement au cours des formes les plus sévères. Le prélèvement est effectué en fin de perfusion lors d'une administration discontinue. La quininémie plasmatique efficace est comprise entre 10 et 12 mg/l (30 à 36 mmol/l). Le contrôle de la 72^e heure est indispensable pour évaluer un sous ou un surdosage. La réduction arbitraire de la posologie à la 72^e heure chez l'insuffisant rénal ne se conçoit qu'en l'absence de possibilité de surveillance de la quininémie. Au cours de l'insuffisance hépatique et de

l'insuffisance rénale, la surveillance de la quininémie est recommandée durant toute la durée du traitement.

Un électrocardiogramme avec mesure du QRS et du QTc doit être pratiqué avant le début du traitement et quotidiennement pendant toute sa durée. Un monitoring électrocardioscopique sera également instauré. Il convient d'être particulièrement vigilant en présence des facteurs de risques suivants : sujet âgé, cardiopathie sous-jacente, hypokaliémie, prise concomitante d'un médicament allongeant l'espace QT, d'un diurétique ou d'un antihypertenseur.

Un contrôle de la glycémie est nécessaire toutes les heures durant la dose de charge, puis toutes les quatre heures.

La surveillance de la parasitémie est souhaitable jusqu'à sa négativation. La parasitémie peut augmenter durant les 24 premières heures d'un traitement bien mené. Cette augmentation n'a pas de valeur préjorative.

4.1.2 Place des dérivés de l'artémisinine (artéméther et artésunate) par voie parentérale en monothérapie

Les grandes études menées depuis 10 ans en Asie chez l'adulte au cours du paludisme grave ont montré que l'artésunate IV était supérieur à la quinine IV et mieux toléré. Néanmoins, l'artésunate n'est pas disponible en Europe et l'artéméther IM ne peut être obtenu que dans le cadre d'une ATU nominative. Les indications actuelles des dérivés de l'artémisinine restent donc très limitées au cours du paludisme grave d'importation : contre-indications de la quinine (voir ci-dessus) et retour d'une zone de quinine-résistance. Il serait donc vivement souhaitable de pouvoir rapidement disposer de ces dérivés et notamment de l'artésunate IV.

4.1.3 Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

La prise en charge du coma comprend la recherche d'une hypoglycémie, une intubation précoce par voie oro-trachéale, la prévention de l'œdème cérébral et des lésions secondaires, notamment par la correction de toute hyponatrémie. Un EEG et une imagerie cérébrale doivent être réalisés en cas de signe focal ou de coma mal expliqué. L'intérêt de la surveillance évolutive par doppler trans-crânien mériterait d'être confirmé. Un traitement anti-convulsivant préventif systématique n'est pas recommandé.

Une déshydratation doit être corrigée par des solutés cristalloïdes. La prise en charge d'un état de choc repose sur les recommandations récentes concernant le choc septique (incluant l'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone). En cas de choc et/ou d'acidose métabolique, la recherche d'une co-infection bactérienne (présente dans 30 à 50 % des cas) et l'instauration très précoce d'une antibiothérapie probabiliste intraveineuse à large spectre (céphalosporines de 3^e génération, pipéracilline-tazobactam...) sont indispensables. L'utilisation de la protéine C activée doit être discutée au cas par cas.

La prise en charge de l'œdème pulmonaire lésionnel est celle du syndrome de détresse respiratoire aiguë recommandée récemment.

Une insuffisance rénale oligoanurique qui persiste après réhydratation nécessite la mise en place d'une épuration extra-rénale séquentielle ou continue. Un remplissage agressif et/ou du furosémide intraveineux et/ou de faibles doses de dopamine ne sont pas recommandés.

Des transfusions de concentrés globulaires doivent être proposées selon les recommandations françaises récentes. En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée. En cas de thrombopénie, la transfusion de plaquettes est indiquée lors d'un saignement significatif. En l'absence d'hémorragie, la transfusion pourra se discuter au cas par cas pour des thrombopénies < 10 à 20 000/mm³.

En dehors des spécificités liées au traitement par quinine IV, la surveillance en réanimation ne présente pas de particularité, en sachant néanmoins que durant les 72 premières heures de traitement l'évolution est particulièrement imprévisible.

4.1.4 Place des antibiotiques et des traitements adjuvants

Antibiotiques spécifiques

Chez l'adulte, l'utilisation de la doxycycline (ou de la clindamycine chez la femme enceinte), doit être limitée aux cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à la quinine (jungles d'Amazonie et d'Extrême Orient).

Autres traitements adjuvants

Il n'existe actuellement aucun argument qui justifie l'utilisation de l'exsanguino-transfusion dans le paludisme grave d'importation.

Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-œdémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée.

Aucun des autres traitements adjuvants (anticorps anti-TNF, chélateurs du fer, pentoxifylline, ciclosporine A, N-acétyl cystéine...) n'a fait la preuve de son efficacité clinique.

4.2 Prise en charge du paludisme grave de l'enfant

La prise en charge doit se faire en milieu de réanimation pédiatrique. La quinine intraveineuse reste le traitement de référence du paludisme grave de l'enfant. La dose de charge, discutée en 1999 en raison de l'absence de bénéfice démontré pour le pronostic et du risque de toxicité, n'est toujours pas recommandée chez l'enfant.

La posologie standard est de 24 mg/kg/j de quinine-base ou d'alcaloïdes-base, soit en pratique une perfusion de 8 mg/kg toutes les 8 heures. Par voie intraveineuse, la quinine s'administre en perfusions de 4 heures minimum, dans du sérum glucosé à 5 %, de préférence à la seringue électrique, sous surveillance ECG continue. Un contrôle de la quininémie doit être effectué à partir de la 24^e heure. La glycémie doit être surveillée étroitement. Le relais par voie orale est effectué dès que l'état de l'enfant le permet.

Une hyperparasitémie entre 4 et 10 %, sans autre signe de gravité, peut être traitée par un antipaludique oral, de préférence dans une unité de surveillance continue. Chez l'enfant de moins de 30 mois, une surveillance particulièrement attentive est justifiée car le risque d'aggravation est plus élevé.

Question 5 : comment prévenir le paludisme d'importation ?

Plus de 90 % des paludismes d'importation surviennent chez des voyageurs n'ayant pas observé, ou ayant mal suivi les 2 groupes de mesures préventives efficaces et complémentaires que sont :

- la protection contre les piqûres de moustique ;
- et la chimioprophylaxie.

5.1 Comment améliorer l'accès à la prévention et son observance ?

5.1.1 Qui doit conseiller cette prévention ?

Tous les médecins généralistes, les pédiatres, hospitaliers, libéraux ou exerçant en PMI, les médecins du travail. La prescription d'antipaludiques à titre prophylactique relève obligatoirement d'une ordonnance médicale.

Les Centres de conseils aux voyageurs sont des structures de référence et à l'occasion d'une vaccination contre la fièvre jaune, les mesures préventives pour le paludisme doivent être indiquées. La consultation assurée par ces centres doit être réservée en priorité aux cas difficiles.

Le pharmacien participe à l'information et a un rôle important de conseil.

Le rôle des voyagistes se limite à une sensibilisation au risque de paludisme. Les notices descriptives de voyage doivent faire figurer de façon bien lisible le risque de paludisme pour les pays concernés et l'indication d'avoir à demander un avis à un médecin avant le départ pour s'en protéger.

5.1.2 Quels sont les obstacles à la délivrance de ces conseils et ordonnances et comment les surmonter ?

Méconnaissance de la nécessité d'une prophylaxie par les voyageurs.

La sensibilisation vis-à-vis du risque de paludisme par les professionnels de santé, les voyagistes et dans les aéroports, doit être renforcée, en particulier au profit des migrants.

Formation médicale à renforcer.

L'enseignement des mesures de prévention du paludisme doit faire partie de la formation initiale des médecins et doit être un objectif prioritaire de la formation professionnelle continue.

Hétérogénéité de l'information.

Il faut s'appuyer sur les recommandations publiées chaque année dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) de l'Institut de Veille Sanitaire (www.invs.sante.fr), sous l'égide du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, devenu le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). L'informatisation obligatoire à terme des cabinets médicaux devrait permettre l'accès à des données fiables et facilement utilisables pour tous les médecins, notamment sur le site internet de l'Institut de Veille Sanitaire.

Obstacles socioéconomiques.

Certaines populations, notamment les familles de migrants, n'ont pas assez recours aux consultations de prévention. Le remboursement de ce type de consultation, ainsi que celui des antipaludiques, permettrait une plus grande accessibilité aux démunis. Dans le choix d'une prévention, cette dimension économique doit être prise en compte, pour éviter de délivrer une ordonnance qui ne pourra pas être assumée financièrement par les voyageurs.

5.2 La prophylaxie anti-vectorielle individuelle chez l'enfant et l'adulte

Trois mesures de protection anti-vectorielle, seules ou en association, ont apporté la preuve de leur efficacité dans la prévention du paludisme, transmis par des anophèles, moustiques à activité nocturne : la moustiquaire imprégnée d'insecticide, la protection vestimentaire avec le port de vêtements imprégnés d'insecticide et les répulsifs cutanés.

5.2.1 La moustiquaire imprégnée de pyréthrinoïdes

Pendant le sommeil, son usage est recommandé quel que soit l'âge. Avant l'âge de la marche, cette mesure est à privilégier chez l'enfant éveillé. Par précaution, il faut laver le jeune enfant avant la mise sous moustiquaire pour enlever le répulsif appliqué précédemment.

5.2.2 Les vêtements imprégnés de perméthrine

Le port de vêtements imprégnés, amples et couvrant le maximum de peau, est recommandé à tout âge.

5.2.3 Les répulsifs cutanés

Les recommandations sont celles de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), publiées dans le BEH n° 24 du 12 juin 2007 (Tableau 4). Le HCSP juge qu'il est possible, en cas de risque de maladie grave, de se rallier aux recommandations des CDC qui autorisent l'utilisation du DEET dès l'âge de 2 mois, à condition de ne pas dépasser certaines concentrations (30 %) et de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi.

Le Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie recommande pour les enfants de moins de 30 mois :

- en dessous de 6 mois, l'abstention de tout répulsif, compte tenu de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique ;
- de 6 à 30 mois : DEET de 10 à moins de 30 %, citriodiol 20 à 30 %, IR 3535 20 % (à partir de 12 mois).

Le répulsif doit être appliqué sur la plus petite surface de peau découverte non lésée, hors yeux, lèvres et mains, à une fréquence maximale d'une fois par jour chez l'enfant de moins de 30 mois.

5.3 La chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie (CP) ne se conçoit qu'en complément des mesures de protection physiques et chimiques contre les moustiques.

5.3.1 Quelles sont les informations indispensables à recueillir pour la prescription d'une CP ?

Certaines concernent le voyageur et précisent les antécédents et les pathologies sous-jacentes, les contre-indications, les interactions médicamenteuses avec d'éventuels traitements en cours, ainsi que les disponibilités financières du voyageur et les possibilités socioéconomiques d'accès aux soins pendant le séjour et au retour. Le coût élevé de quelques chimioprophylaxies (atovaquone-proguanil, méfloquine) en limite l'utilisation chez certains voyageurs (migrants, jeunes, associatifs) et nécessite de les informer avant le départ.

Le médecin prescripteur doit réunir tous les éléments qui permettent d'évaluer le risque réel d'exposition à la transmission du paludisme au cours du voyage.

Il faut savoir contre-indiquer le voyage dans certaines situations : femme enceinte, nourrisson trop jeune pour recevoir la prophylaxie adéquate à une zone de haute résistance.

5.3.2 La chimioprophylaxie est-elle toujours nécessaire ?

Une CP n'est pas nécessaire dans certains pays, régions ou villes dont la liste est régulièrement mise à jour.

Pour toutes les autres destinations, notamment en Afrique intertropicale, la CP est toujours nécessaire et les recommandations suivantes peuvent être faites.

Séjour ≥ 7 jours : une CP est toujours nécessaire

Séjour < 7 jours :

- zone où le risque de transmission est élevé :
une CP est toujours nécessaire ;
- zone où le risque de transmission est faible :
une CP n'est pas indispensable. La décision de ne pas prescrire de CP dépend :
 - (i) des conditions du séjour,
 - (ii) du respect scrupuleux des règles de protection anti-moustique,
 - (iii) et de la possibilité, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre.

5.4 Quels sont les produits et les posologies recommandés ?

cf. Tableaux 5 et 6

Chez la femme enceinte, la chloroquine et le proguanil peuvent être prescrits sans réserve. L'utilisation de l'atovaquone-proguanil et de la méfloquine peut être envisagée au cours de la grossesse. La doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre.

5.5 Place du traitement de réserve

Les recommandations sont de limiter le traitement de réserve :

- aux situations d'isolement mettant les voyageurs à plus de 12 heures d'une structure de soins ;

- aux séjours où les patients ne prennent pas de chimioprophylaxie (séjours rapprochés et répétés, expatriations prolongées) ;

à condition que les enjeux, indications et modalités de ce traitement soient bien compris.

Même s'il est conduit à prendre un traitement de réserve, le voyageur doit être informé de la nécessité d'un avis médical rapide, pour évaluer l'efficacité de ce traitement, voire le compléter ou le changer et pour rechercher une éventuelle autre cause de fièvre que le paludisme.

En dépit de leur sensibilité élevée, les tests rapides pour le diagnostic du paludisme disponibles sur le marché ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic. Plusieurs études ont montré que de nombreux voyageurs ne sont pas en mesure de réaliser correctement ces tests, ou d'en interpréter les résultats.

La place du traitement de réserve doit être très limitée chez l'enfant, ce d'autant qu'il n'a pas été évalué dans cette situation.

Quelles molécules peut-on utiliser pour le traitement de réserve ?

L'efficacité, le mode d'administration et la tolérance de l'atovaquone-proguanil (Malarone[®]) et de l'artéméther-luméfantrine (Riamet[®] et Coartem[®]) en font de bons candidats pour le traitement de réserve de l'adulte.

En raison du risque de contrefaçon ou de dosage inadéquat, le recours à une spécialité achetée hors de France risque de ne pas être adapté au traitement de réserve.

Chez l'enfant, il n'y a pas de traitement de réserve idéal. À partir de 5 kg, on peut prescrire la méfloquine ou l'artéméther-luméfantrine, voire l'atovaquone-proguanil. L'halofantrine n'est plus indiquée du fait de sa cardiotoxicité.

Figure 1. Protocole de diagnostic parasitologique du paludisme.

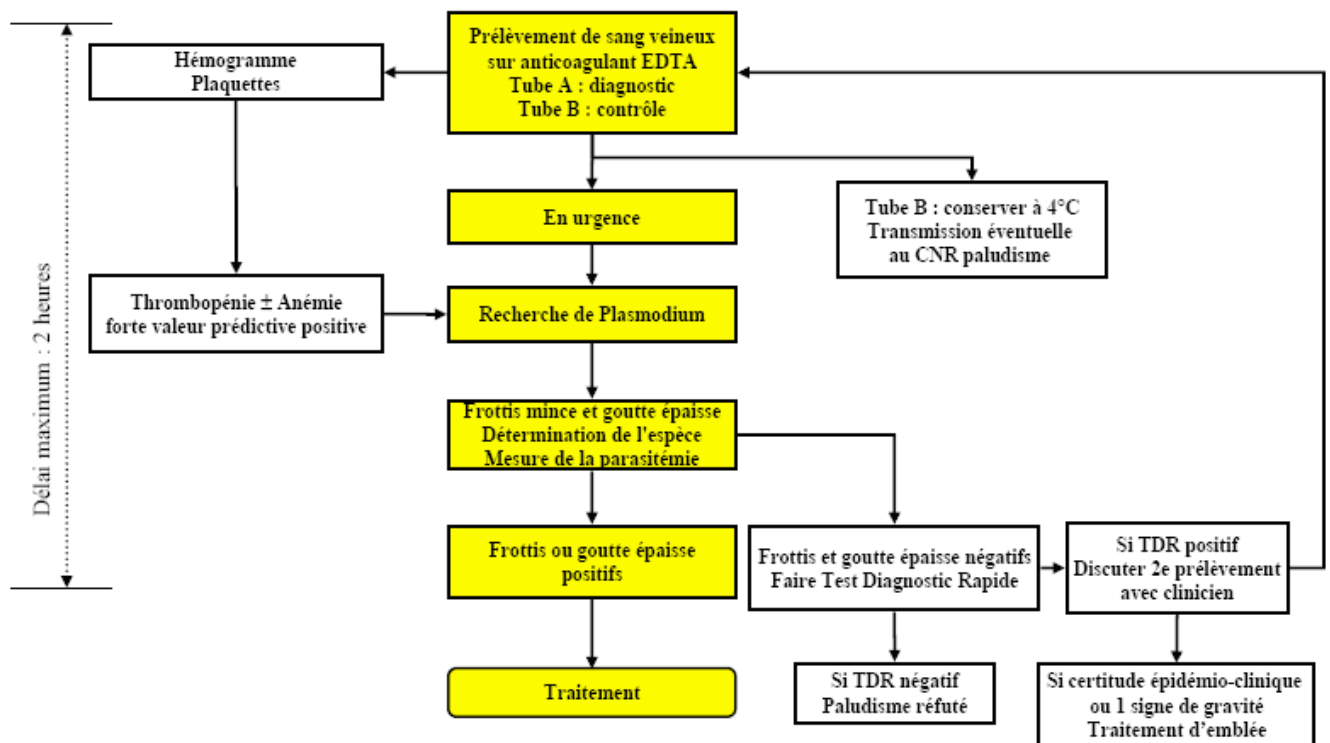


Tableau 1
Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : <ul style="list-style-type: none"> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - si VM ou VNI : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires 	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension 	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	+
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : <ul style="list-style-type: none"> - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Toute hyperlactatémie : <ul style="list-style-type: none"> - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/l 	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> - créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine >17 mmol/l - et diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation 	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire

Tableau 2

Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme non compliqué d'importation à *P. falciparum* avec critères de choix

Antipaludique	Ligne de traitement	Arguments « pour »	Arguments « contre »	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Atovaquone + proguanil Malarone®	1 ^{re} ligne	- Traitement court - Tolérance générale	- Vomissements - Faible biodisponibilité (atovaquone)	- Aucune sauf allergie à l'un des constituants	Nausées et vomissements	- 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 cp au total sur 48 h) - À partir de 40 kg
Artéméther + luméfantrine Riamet® Coartem®	1 ^{re} ligne	- Rapidité d'efficacité - Traitement court - Tolérance générale	- Faible biodisponibilité (luméfantrine)	- Non recommandé si grossesse et allaitement - Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré	- Céphalées, vertiges - Troubles digestifs	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3 j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60 h) - À partir de 35 kg
Quinine - Quinimax® cp à 500 et 125 mg - Quinine Lafran® cp à 500 et 250 mg - Surquina® cp à 250 mg	2 ^e ligne	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long	- Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) - Troubles de conduction de haut degré	- Cinchonisme* : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (≅J2) - Troubles du rythme (surdosage)	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500 mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - Perfusion IV si vomissements (même posologie)
Méfloquine Lariam® cp à 250 mg	2 ^e ligne	Traitement court	Mauvaise tolérance	- ATCD neuro-psychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Traitement par acide valproïque - Insuffisance hépatique sévère - Relais d'halofantrine*** - Non recommandé si grossesse	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) - Troubles neuro-psychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - En pratique : 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si > 60 kg)

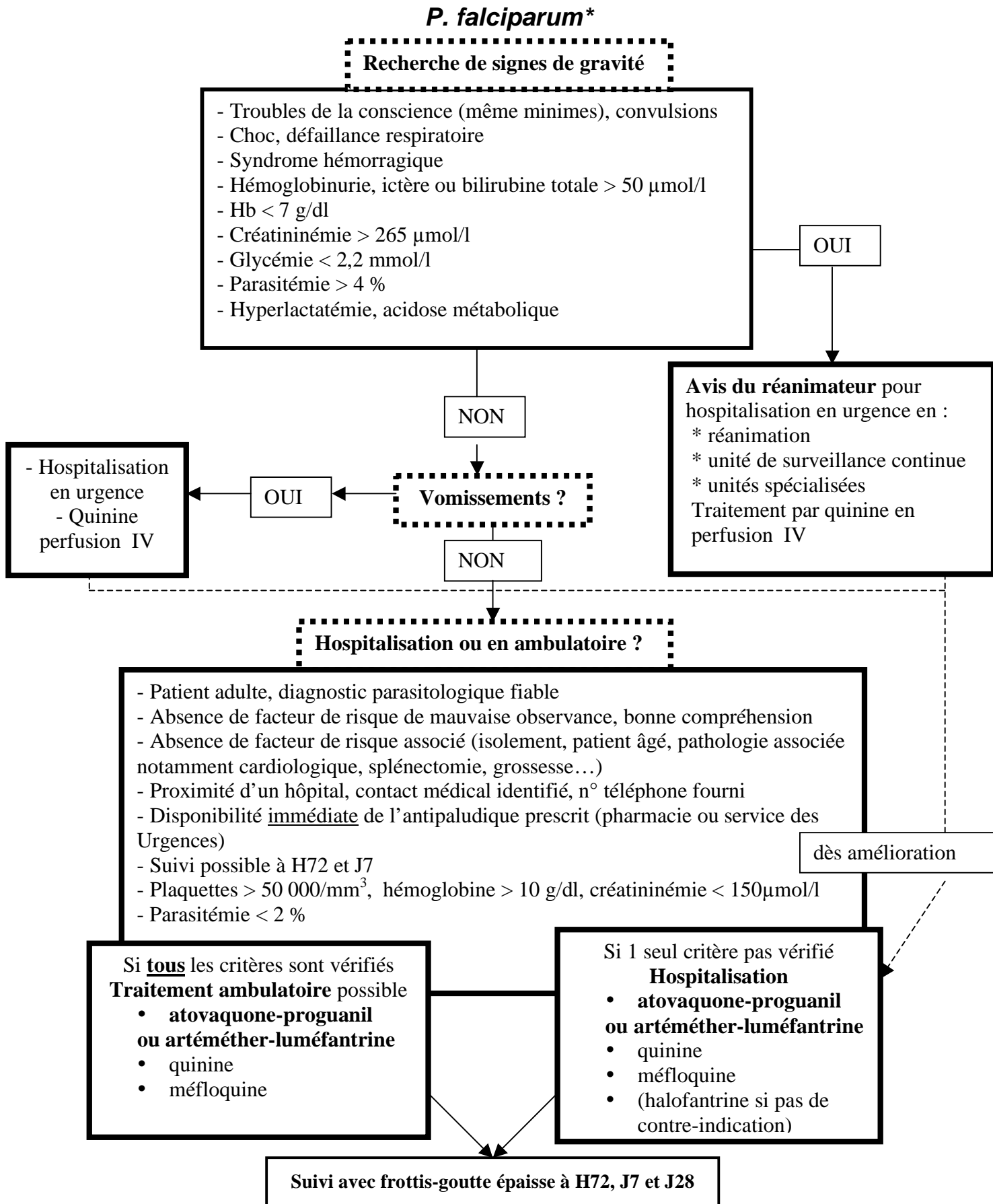
Halofantrine Halfan® cp à 250 mg et suspension à 100 mg/5ml	3 ^e ligne (si situation particulière)	- Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale	- Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles)	- ATCD de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Hypokaliémie, - Médicaments allongeant QT - QTc allongé - Insuffisance cardiaque - Relais de méfloquine*** - Grossesse	- Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rares/graves)	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 ^e cure à J7-J10 chez le non-immun (à dose réduite**) - En milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^e et 3 ^e prise)
---	--	---	--	--	---	--

* la survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine : elle ne doit pas entraîner une réduction de posologie

** posologie non validée, risque accru de cardiotoxicité à dose pleine

*** potentialisation de la cardiotoxicité

Figure 2. Conduite à tenir thérapeutique devant un paludisme d'importation chez l'adulte.



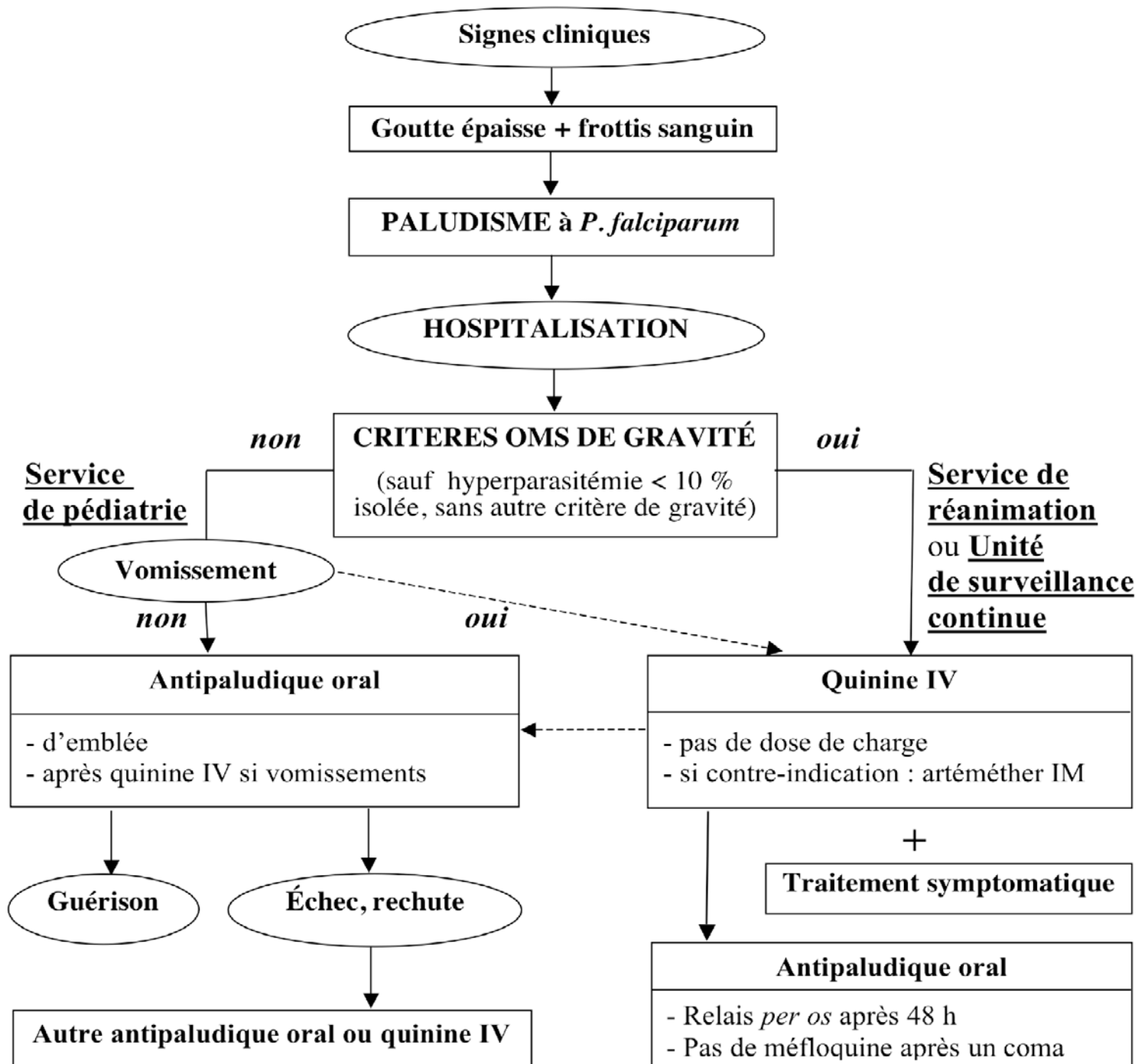
* si biparasitisme ou espèce non précisée, traiter comme un *P. falciparum*

Tableau 3**Traitements oraux du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France**

Molécule	Galénique	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi
Méfloquine	Lariam® Comprimés à 250 mg	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Traitement préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Atovaquone-proguanil	Malarone® Comprimés adulte à 250 mg/100 mg Comprimés enfant à 62,5 mg / 25 mg	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-< 9 kg : 2 cps enfant / j 9-< 11 kg : 3 cps enfant / j 11-< 21 kg : 1 cp adulte / j 21-< 31 kg : 2 cps adulte / j 31-< 40 kg : 3 cps adulte / j ≥ 40 kg : 4 cps adulte / j	Tolérance cardiaque	Pas d'AMM actuelle Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Artéméther-luméfantrine	Riamet® ou Coartem® Comprimés à 120 mg / 20 mg	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5-< 15 kg : 1 cp / prise 15-< 25 kg : 2 cps / prise 25-< 35 kg : 3 cps / prise > 35 kg : 4 cps / prise	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement	Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
Halofantrine	Halfan® Suspension à 100 mg / 5 mL Comprimés à 250 mg	1 ^{ère} cure : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0, H6, H12 2 ^{ème} cure à J7 (si pratiquée, faire une dose réduite)	Galénique adaptée Tolérance digestive	Toxicité cardiaque Nécessité de 2 cures Modalités de la 2 ^e cure mal connues	Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures Ne pas redonner la prise orale si vomissement quel que soit le délai de survenue
Quinine orale	Quinimax® Comprimés à 500 et 125 mg Surquina® Comprimés à 250 mg	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement	Nécessité d'une compliance parfaite

Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés

Figure 3. Modalités du traitement du paludisme à *P. falciparum* chez l'enfant en France.



Antipaludique oral : 1^o intention : méfloquine, atovaquone-proguanil, artéméther-luméfanztrine
 2^o intention : halofanztrine, quinine

Tableau 4
Recommandations de l'AFSSAPS pour l'utilisation des répulsifs cutanés (BEH 2007)

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ^a	20 à 50 %	<i>Mosiguard (spray)</i> <i>Antimosquitospray</i>
	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel)^d</i> , <i>Cinq sur cinq Tropic lotion^e</i> <i>Duopic lotion adulte</i> , <i>Manouka lotion citronelle zones tropicales</i> , <i>Mouskito (spray ou roller)</i> , <i>Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)</i>
	DEET ^b	20 à 35 %	<i>Mouskito Tropic^f (spray ou roller)</i> , <i>Mouskito Travel^f stick</i> , <i>Mouskito Tropical spray^f</i>
	KBR 3023 ^c	20 à 30 %	<i>Insect écran peau enfant</i>
>12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités + <i>Insect écran peau adulte (gel ou spray)</i> , <i>King</i> , <i>Mouskito tropical spray</i> , <i>Pikpa adultes</i> , <i>Repel insect adultes</i>
	+ KBR 3023 ^c	20 à 30 %	<i>Insect écran spécial tropic</i>
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel)</i> , <i>Cinq sur cinq Tropic lotion</i> , <i>Duopic lotion adulte</i> , <i>Manouka lotion citronelle zones tropicales</i> , <i>Mouskito (spray ou roller)</i> , <i>Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)</i> ,

^a sauf si antécédents de convulsions ;

^b sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

^c limiter l'utilisation consécutive à un mois

^d le fabricant le recommande à partir de 4 ans

^e le fabricant le recommande à partir de 36 mois

^f le fabricant le recommande à partir de 5 ans

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications/ jour. Eviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

Tableau 5
Schémas prophylactiques recommandés chez l'adulte (hors femme enceinte) en fonction des pays de destination

<i>Pays de destination</i>	<i>Schémas prophylactiques</i>	<i>Durée</i>
Pays du groupe 1	Chloroquine 100 mg (Nivaquine®) une prise par jour	Séjour + 4 semaines après
Pays du groupe 2	Chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg (Nivaquine® + Paludrine®) ou Savarine® une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 4 semaines après
	ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs
Pays du groupe 3	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs
	ou Méfloquine 250 mg (Lariam®) une prise par semaine	10 j avant + séjour + 3 semaines après
	ou Monohydrate de doxycycline 100 mg (Doxypalu® , Granudoxy®Gé) une prise par jour, le soir	Séjour + 4 semaines après

Tableau 6
Chimioprophylaxie antipaludique chez l'enfant en France en 2007

<i>Molécule</i>	<i>Présentation</i>	<i>Posologie</i>	<i>Commentaires, durée, indications</i>
Nivaquine® (chloroquine)	Sirop à 25 mg = 5 ml Comprimés sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j ≥ 8,5-16 kg : 25 mg/j ≥ 16-33 kg : 50 mg/j ≥ 33-45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles Séjour + 4 semaines après Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le proguanil)
Paludrine® (proguanil)	Comprimés sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9-16 kg : 50 mg/j ≥ 16-33 kg : 100 mg/j ≥ 33-45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine Séjour + 4 semaines après Pays du groupe 2
Lariam® (méfloquine)	Comprimés sécables à 250 mg	5 mg/kg/semaine 15-19 kg : 1/4 cp/sem > 19-30 kg : 1/2 cp/sem > 30-45 kg : 3/4 cp/sem	Contre-indications : convulsions, pratique de la plongée 10 j avant + séjour +3 semaines après Pays du groupe 3
Malarone Enfants® (atovaquone- proguanil)	Comprimés à 62,5 mg/25 mg	5-< 7 kg : 1/2 cp/j (hors AMM) 7-< 11 kg : 3/4 cp/j (hors AMM) 11-< 21 kg : 1 cp/j 21-< 31 kg : 2 cp/j 31-≤ 40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée Séjour + 7 jours après Durée : 3 mois consécutifs maximum Pays du groupe 2 et 3
Malarone® (atovaquone- proguanil)	Comprimés à 250 mg/100 mg	1 cp/j poids > 40 kg	
Doxypalu® (doxycycline) Granudoxy®Gé (doxycycline)	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner Séjour + 4 semaines après Pays du groupe 3

Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés.