



Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007

(révision de la Conférence de Consensus 1999)

TEXTE LONG

Disponible sur internet le 19 novembre 2007

**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 (coordinateur), 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 |
| Fabrice BRUNEEL | Hôpital A. Mignot, Le Chesnay | Réanimation |
| 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

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 : 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 | Institut Pasteur de la Guyane Française, Cayenne | 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 |
| Jean DELMONT | 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 | Médecine des voyages |
| 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 |

SECRETARIAT

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

La France est la nation européenne où l'on observe le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation, avec environ 6 500 à 7 000 cas estimés par an entre 2001 et 2004. Si ce nombre a diminué avec 6 100 cas en 2004 [1], il reste stable ces 2 dernières années avec 5 300 cas en 2005 et 5 270 en 2006. Le nombre de décès reste également stable ces dernières années, de l'ordre d'une vingtaine par an (donnée du Registre national des causes médicales de décès).

Les questions posées lors de la conférence de 1999 restent toujours pertinentes mais leur actualisation s'impose, en raison des modifications des aspects épidémiologiques du paludisme d'importation et de la mise à disposition de nouvelles modalités diagnostiques et thérapeutiques. Enfin, améliorer nettement la prévention reste un objectif majeur.

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

D'après le Centre National de Référence du Paludisme (CNRP), le délai médian entre la date d'arrivée en France et l'apparition des symptômes est de 5 jours. Il est de 10 jours entre la date d'arrivée en France et le diagnostic de paludisme à *Plasmodium falciparum* [1]. Le délai médian de recours aux soins est de 3 jours pour les patients présentant une forme simple et augmente d'un jour pour ceux présentant une forme grave [1]. Si la plupart des cas de paludisme d'importation à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois suivant le retour d'une zone d'endémie, environ 3 % des cas s'observent au-delà de cette période, exceptionnellement au-delà de 6 mois [2,3], principalement chez des sujets originaires des zones d'endémie, dont des femmes enceintes [4].

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 de confusions 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. Toute symptomatologie, surtout fébrile, au retour d'une zone d'endémie doit faire suspecter un paludisme et impose un diagnostic parasitologique d'urgence.

1.1 Les aspects socio-démographiques du paludisme d'importation et leurs conséquences sur le recours aux soins

Le nombre de personnes voyageant dans un pays d'endémie palustre (une centaine de pays sont concernés) et rentrant en France ne cesse d'augmenter, pour atteindre environ 3 650 000 en 2004 (données de la Direction Générale de l'Aviation Civile). Ces voyageurs, touristes, professionnels ou migrants en visite dans leur pays d'origine sont à haut risque de paludisme d'importation.

Entre 1998 et 2004, la proportion de patients originaires d'un pays d'endémie palustre présentant un paludisme d'importation est passée de 54 % à 70 % [1,5]. Ces personnes sont essentiellement originaires d'Afrique sub-saharienne ou des Comores. Parmi ceux-ci, environ 80 % sont installés en France et 20 % sont des primo-arrivants.

Cette forte proportion de migrants est probablement la conséquence du manque de messages préventifs reçus par cette population, des prix élevés des chimioprophylaxies disponibles et des facteurs d'exposition à la transmission. Ces migrants sont un groupe à risque de développer un paludisme non seulement pendant le séjour dans leur pays d'origine mais aussi à leur retour en France [6,7]. C'est notamment à l'intention de ces voyageurs migrants de 1^{re} ou de 2^e génération que l'effort d'information doit être renforcé. Ils doivent être

sensibilisés aux moyens de prévention disponibles et aux symptômes du paludisme susceptibles d'apparaître au retour de leur voyage, en insistant sur la nécessité d'une consultation rapide. Ces messages pourraient être diffusés par leurs associations, leurs organismes d'accueil, les voyagistes, les médias (rubrique « santé » des magazines, internet, etc.), les agences sanitaires, les pharmaciens, les médecins généralistes, les pédiatres, les médecins du travail et permettraient de diminuer le délai de recours aux soins.

Le message à délivrer est simple : « toute fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs ou neurologiques, après le retour d'un séjour en zone d'endémie palustre, nécessite un avis médical urgent ; il faudra alors mentionner le voyage récent ».

1.2 Les aspects épidémiologiques et cliniques

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...).

En 2004, adultes et enfants confondus, 82 % des cas de paludisme d'importation étaient dus à *Plasmodium falciparum*. Les pays de contamination étaient essentiellement des pays d'Afrique de l'Ouest (54 %) (Côte d'Ivoire, Mali, Sénégal...), d'Afrique Centrale (25 %) (Cameroun...) et des Iles de l'Océan Indien (10 %) (Comores et Madagascar). L'incidence mensuelle maximale des cas, chez les adultes et les enfants, était retrouvée pendant les mois de juillet à octobre et à moindre taux en janvier. Chez les enfants, la répartition des pays de contamination était un peu différente. La contamination se produisait essentiellement aux Comores et en Afrique francophone (Côte d'Ivoire, Mali, Cameroun, Bénin, Sénégal surtout). Il s'agissait le plus souvent d'enfants nés en France, se rendant, pendant les vacances, dans la famille restée au pays d'origine [5,8,9].

L'âge médian des patients était de 32 ans (2 mois-80 ans) et le *ratio* était de 2 hommes pour 1 femme [5]. Les adultes (> 15 ans) représentaient 84 % des cas. En pédiatrie, le paludisme d'importation à *P. falciparum* concernait plutôt de grands enfants (âge moyen de 5 à 8 ans selon les études) [8,9].

La prise d'une chimioprophylaxie était déclarée par 40 % des patients mais l'observance était très souvent mauvaise, comme le prouvait le dosage des antipaludiques sanguins le jour du diagnostic de paludisme, retrouvant des taux nuls dans 78 % des cas [10].

En 2004, adultes et enfants confondus, les formes simples représentaient 93 % de la totalité des paludismes vus en France. Le nombre des formes graves notifiées au CNRP n'a pas diminué entre 2001 et 2004 avec 106 cas en 2001, 132 en 2002, 133 en 2003 et 127 en 2004 (pour 2 800 à 3 000 cas de paludisme à *P. falciparum* notifiés par an, soit environ 4,5 % des cas de paludisme à *P. falciparum*). Entre 2001 et 2004, les formes asymptomatiques et les paludismes viscéraux évolutifs représentaient respectivement 1,7 % et 0,7 % des paludismes déclarés. Les densités parasitaires médianes étaient de 0,5 % d'hématies parasitées pour les formes simples et de 6 % pour les paludismes graves. La létalité des formes graves en France était de 12,6 % entre 2001 et 2004. En 2004, les 11 décès déclarés au CNRP, directement imputables au paludisme à *P. falciparum*, concernaient 10 patients européens et un africain. Aucun décès n'était rapporté chez l'enfant. L'âge médian (extrêmes) de ces patients était de 58 ans (31-71) et leur parasitémie médiane au moment du diagnostic était de 11 %. Une absence de chimioprophylaxie ou une prévention inadaptée à la zone de séjour est toujours retrouvée chez les patients décédés [2,5].

Chez l'adulte, 22 % à 64 % des voyageurs présentent des symptômes divers au retour d'une zone tropicale et 8 % sont assez malades pour demander des soins médicaux [11]. En France, le paludisme explique 8 % à 20 % des motifs de consultation au retour d'une zone tropicale et *P. falciparum* est en cause dans 90 % des cas [12,13].

La difficulté du diagnostic de paludisme d'importation est souvent associée à l'absence de recueil systématique de la notion d'un séjour en zone tropicale [14]. Il a été proposé de poser systématiquement cette question à tout patient [15]. Classiquement, le paludisme est évoqué devant un tableau de « fièvre au retour de zone tropicale ». Chez 20 % des patients, la fièvre est la seule manifestation clinique [16]. Bien que la fièvre soit un symptôme majeur, elle peut être absente et la température initiale constatée est inférieure à 38 °C chez certains patients [12,14,17]. La plupart des cas de paludisme d'importation liés à *P. falciparum* ont une fièvre progressivement croissante, évoluant sur quelques jours. La présence de frissons, classiquement associée au diagnostic de paludisme, est absente dans la moitié des cas [12]. D'autres symptômes sont fréquents mais non spécifiques et souvent à l'origine d'un retard diagnostique : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit), syndrome grippal (asthénie, céphalées, myalgies, lombalgies, toux). Les troubles neurologiques, confusion, prostration, somnolence, vertiges, désorientation, coma, sont associés aux formes graves. La splénomégalie est inconstante [18]. Les signes et symptômes cliniques, pris isolément ou de façon associée, ont de faibles valeurs prédictives et ne permettent ainsi en aucun cas ni de poser, ni d'éliminer le diagnostic de paludisme [19].

De ce fait, devant tout patient symptomatique après le retour de zone d'endémie, des tests parasitologiques doivent être réalisés en urgence afin d'affirmer ou d'éliminer cette hypothèse diagnostique.

On dispose de peu d'études en milieu pédiatrique [8,9,20-35]. Comme chez l'adulte, les accès simples à *P. falciparum* surviennent en général dans le mois qui suit le retour (dans les 10 premiers jours surtout) mais ils peuvent être plus tardifs.

La symptomatologie clinique n'est pas spécifique mais la fièvre est présente dans plus de 90 % des cas. Les troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), la toux peuvent être des facteurs d'égarement du diagnostic. L'hépatosplénomégalie est très inconstante.

Le retard du diagnostic est particulièrement préoccupant en pédiatrie. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le début du traitement varie selon les études de 4,5 à 9,5 jours. Une étude prospective française récente l'a évalué à 4,7 jours à partir du début des symptômes [22]. Dans 31 % des cas on notait un retard du diagnostic médical. Ce retard était essentiellement lié à l'absence de prise en compte par le médecin du risque de paludisme au retour de zone d'endémie, conduisant à un diagnostic erroné d'infection virale. Ces données confirment les résultats d'autres études internationales [20,23-29,33-35]. Ainsi, le message que toute fièvre dans les 2 mois après le retour d'une zone d'endémie doit faire penser au paludisme quels que soient les symptômes associés, doit être largement rappelé aux médecins prenant en charge des enfants mais aussi aux familles de ces enfants avant leur voyage et de façon plus générale à l'ensemble des professionnels en charge de la petite enfance (équipes des PMI, crèches...).

Le paludisme congénital est exceptionnel en France (environ 1 cas/an). Il résulte de la contamination transplacentaire du fœtus. Il est le plus souvent latent, décelé par la présence transitoire de plasmodies dans le sang du cordon ou dans le sang périphérique de l'enfant. Il est parfois symptomatique, pouvant se révéler 5 à 60 jours après la naissance par un tableau d'infection materno-fœtale sans spécificité clinique ou biologique, dont l'évolution est parfois fatale. Les critères de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne s'appliquent pas au nouveau-né. Il faut évoquer ce diagnostic devant un syndrome infectieux chez un nouveau-né dont la mère a séjourné en zone d'endémie palustre pendant sa grossesse.

1.3 Le diagnostic biologique du paludisme

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence. Il est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium* à l'examen microscopique. L'objectif fixé par la conférence de consensus de 1999 et par les recommandations de l'OMS [36] est d'obtenir un délai de résultat inférieur à deux heures. D'après les données rapportées par le CNRP et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), le délai de rendu du diagnostic de paludisme en 2004 par les laboratoires de biologie médicale était de moins de 2 heures dans 71 % des cas en pratique quotidienne normale (93 % dans les laboratoires hospitaliers, 68 % dans les laboratoires d'analyse médicale de ville) et dans 91 % des cas en activité de garde (98 % à l'hôpital et 88 % en ville). A l'opposé, les résultats sont rendus en plus de 12 heures par 3 % des laboratoires en pratique quotidienne normale et par 1 % en activité de garde [37].

Le diagnostic parasitologique du paludisme impose de respecter les procédures techniques qui ont un impact direct sur la qualité et sur les performances de l'analyse. Il se heurte à deux difficultés :

- 1) les paludismes à faible parasitémie, difficiles à identifier ;
- 2) la rareté relative de cette maladie que beaucoup de biologistes ne rencontrent qu'occasionnellement au cours de leur pratique professionnelle en France métropolitaine.

En 2004, parmi 3 341 laboratoires, les deux tiers (67 %) n'ont diagnostiqué aucun cas de paludisme, alors que 28 % ont identifié entre 1 et 5 cas et seulement 5 % plus de 5 cas [37]. La nécessité d'une autoévaluation annuelle des biologistes assurant le diagnostic est à souligner [38]. Le contrôle national de qualité de l'AFSSAPS propose régulièrement des lames parasitées à identifier et contribue à entretenir le niveau de compétence des biologistes qui ont une expérience limitée dans le diagnostic du paludisme.

1.3.1 Le prélèvement

La prise de sang doit être faite immédiatement, sans attendre un frisson ou un pic thermique. Compte tenu de la durée du cycle érythrocytaire des plasmodies (48 à 72 heures), les parasites ont toute chance d'être observés dans le sang 1 à 2 jours après le début de la fièvre, en l'absence de traitement antipaludique. Le prélèvement est fait par ponction veineuse sur tube EDTA. Le prélèvement au bout du doigt est un bon recours en cas d'impossibilité d'abord veineux mais ne permet pas l'étude de la chimiosensibilité. Le prélèvement doit être transporté sans délai au laboratoire, en raison de l'urgence vitale du diagnostic d'une part et de l'altération progressive des formes parasitaires à température ambiante d'autre part.

1.3.2 Les techniques

Les deux techniques classiquement utilisées pour affirmer le diagnostic de paludisme et qui figurent à la nomenclature officielle des actes de laboratoire sont le frottis sanguin et la goutte épaisse. En 2007, ces techniques sont les références indispensables au diagnostic. Il est recommandé d'associer systématiquement ces deux méthodes pour le diagnostic microscopique d'un paludisme. La valeur prédictive négative de l'examen microscopique d'un frottis sanguin et/ou goutte épaisse n'est pas de 100 %, ce qui impose de répéter l'examen après 6-12 heures si le premier prélèvement est négatif et si la suspicion de paludisme reste forte [39]. L'examen d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse doit être pratiqué par des biologistes ayant suivi une formation spécifique, complète et continue. En 2006, le frottis sanguin est utilisé par plus de 99 % des laboratoires et la goutte épaisse dans 40 % des cas (55 % en 2004). Le frottis est utilisé seul dans 37 % des cas et n'est malheureusement associé à la goutte épaisse que dans 40 % des cas (55 % des cas en 2004) (données CNRP). L'utilisation de la goutte épaisse est donc en baisse, alors qu'à l'inverse la recherche sur bandelette de l'antigénémie HRP-2 (spécifique de *P. falciparum*) et d'antigènes

pan-malariques comme la *p*LDH ou la *p*Aldolase est de plus en plus utilisée [37]. En 2006, ces dernières méthodes étaient utilisées par 44 % des laboratoires (données CNRP).

Le frottis sanguin

C'est la technique de très loin la plus utilisée en laboratoire polyvalent. Elle consiste à étaler une goutte de sang sur une lame en un frottis mince et à le colorer par le May-Grünwald Giemsa, ou des colorations alternatives plus rapides (Giemsa, éosine-bleu de méthylène...). Les performances, en termes de sensibilité et de spécificité, dépendent directement du respect strict des conditions de séchage, de fixation et de coloration pour éviter les artéfacts.

- Avantages
 - la technique est rapide ;
 - l'œil des biologistes et des techniciens est habitué à lire des frottis sanguins et est sensible à une « anomalie » ;
 - l'identification des espèces (taille, forme, contenu des hématies, etc.) est bonne ;
 - le calcul de la parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées est facile.
- Inconvénients
 - la lecture est longue et on ne peut parler de négativité qu'après étude d'un minimum de 50 000 hématies correspondant à environ 200 champs au grossissement x 1 000 ;
 - la sensibilité est de l'ordre de 100-150 parasites/ μ l et dépend de l'expérience du biologiste ;
 - des différences dans l'estimation de la parasitémie peuvent être constatées selon l'expérience de l'examineur, le niveau de cette parasitémie (les plus faibles étant les plus susceptibles d'être variables) et le moment du prélèvement au cours du cycle érythrocytaire parasitaire.

La goutte épaisse

Il s'agit d'une technique permettant d'augmenter d'un facteur 20 à 30 le volume de sang par unité de surface observée et donc d'améliorer théoriquement la sensibilité. La technique de fixation-hémolyse-coloration rapide [40] est recommandée. Comme les hématies sont lysées, la parasitémie est alors estimée par le nombre de parasites comptés pour 500 leucocytes observés. La connaissance du nombre d'éléments nucléés sur un hémogramme simultané permet d'en déduire la numération des parasites par μ l. La goutte épaisse est rendue négative après observation de 100 champs microscopiques selon les normes OMS.

- Avantages
 - la goutte épaisse permet une concentration des parasites et présente une sensibilité de 10 à 20 parasites/ μ l ;
 - elle permet une numération relativement précise ;
- Inconvénients
 - sa lecture par un biologiste qui n'en a pas l'habitude est délicate ;
 - elle était classiquement longue à obtenir du fait de l'étape de séchage à l'air mais des méthodes de séchage rapide permettent d'accélérer cette étape (étuve, lampe, micro-onde, séchoir) et toute la préparation peut être réalisée en 10 à 30 minutes ;
 - l'identification des espèces est difficile pour des lecteurs peu entraînés.

Les tests de diagnostic rapide (antigénémie palustre)

Ces méthodes sont destinées à la recherche dans le lysat de sang de protéines spécifiques des hématozoaires. Il existe de nombreux tests et les principaux détectent soit l'antigène HRP-2, soit la protéine LDH. L'Histidine Rich Protein 2 (HRP-2) est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*, exportée par le parasite dans le cytoplasme du globule rouge et libérée au moment de la rupture des schizontes. D'autres protéines détectées ne sont pas spécifiques de *P. falciparum* : lactico-déhydrogénase pan-malarique (*p*LDH) produite par tous les stades érythrocytaires, asexués et sexués, des parasites et aldolase [41]. Il existe cependant des

isomères de *pLDH* spécifiques d'espèce, utilisés dans les tests de diagnostic rapide. Les tests actuellement commercialisés sont des tests combinés, qui associent la détection de deux ou trois protéines, comprenant le plus souvent l'antigène HRP-2, associé à un isomère de *pLHD* spécifique de *P. vivax*, ou à l'aldolase ou à la *pLDH*, non spécifiques d'espèce. Un test commercialisé associe la recherche de la *pLDH* spécifique de *P. falciparum* et la *pLDH* commune aux 4 espèces.

Pour le diagnostic de *P. falciparum* chez les voyageurs provenant des zones d'endémie, les résultats d'une méta-analyse récente montrent que les tests rapides qui recherchent l'antigène HRP-2 sont plus performants en termes de sensibilité que les tests recherchant les *pLDH* parasitaires, spécifiques ou non spécifiques d'espèce. Les tests qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à deux autres protéines sont plus performants pour les autres espèces que ceux qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à une seule autre protéine [42]. La détection des espèces plasmodiales à l'aide des protéines *pLDH* ou de l'aldolase pan-malarique est plus performante pour *P. falciparum* que pour *P. vivax*. Elle est par contre franchement insuffisante pour *P. ovale* et *P. malariae* [41,42].

- Avantages
 - rapidité et facilité de mise en œuvre, y compris en garde ;
 - recherche simultanée de *P. falciparum* et d'autres espèces d'hématozoaires ;
 - la sensibilité est supérieure à 95 % à partir de 100 parasites par μl [43].
- Inconvénients
 - détection prolongée de l'antigène HRP-2 après la clairance parasitaire, en moyenne une à deux semaines, voire plus [44,45]. Si ce phénomène peut expliquer la plupart des faux positifs, il peut cependant permettre un diagnostic rétrospectif de paludisme à *P. falciparum*. La clairance des *pLDH* est par contre beaucoup plus rapide et reflète mieux la viabilité des parasites [44]. Par ailleurs, il est positif en présence de gamétocytes isolés ;
 - fréquence des faux positifs avec certains tests, chez les patients positifs pour le facteur rhumatoïde [46,47] ;
 - existence de faux négatifs : faibles parasitémies, phénomène de prozone ou mutation/délétion du gène codant l'antigène HRP-2, diversité génétique de l'antigène HRP-2 [42, 48] ;
 - nécessité de bonnes conditions de conservation des tests avant utilisation, en évitant les températures élevées et l'humidité [36] ;
 - simplicité de mise en œuvre, pouvant être parfois responsable de dérive, imposant une procédure de réalisation claire et dont la compréhension doit être évaluée [49].

La méthode à l'acridine orange

Le QBC (Quantitative Buffy Coat) malaria[®] [50-52] est une technique très rapide et spécifique, avec un seuil de détection de l'ordre de 10 parasites/ μl . Très performante dans les mains de lecteurs entraînés, elle ne permet cependant pas le calcul de la parasitémie, ni le diagnostic d'espèce. Le coût de l'équipement et des réactifs est élevé.

L'amplification génique

La PCR est proposée depuis une quinzaine d'années pour le diagnostic du paludisme lié aux différentes espèces plasmodiales [53,54]. Les méthodes les plus récentes utilisent la PCR en temps réel qui permet d'obtenir un résultat en quelques heures [55-58]. Ces méthodes sont très sensibles et spécifiques et peuvent détecter des parasitémies très faibles, de l'ordre d'un parasite par μl , voire moins [56,58,59]. La PCR est plus sensible que l'examen microscopique et les tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux [57,59,60].

- Avantages
 - excellente sensibilité, supérieure à celle du frottis mince et des tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux. Elle permet de dépister de très faibles

parasitémies chez des patients fébriles et négatifs par les autres méthodes de diagnostic ;

- excellente valeur prédictive négative [59] ;
 - capacité de différencier *P. falciparum* et les autres espèces d'hématozoaires ;
 - méthode de référence pour la confirmation des infections mixtes ;
 - possibilité d'une quantification de l'ADN plasmodial ;
 - possibilité d'utilisation de cette méthode pour la recherche de marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques [61] ;
 - capacité de documenter les faux positifs des tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux.
- Inconvénients
 - nécessite un matériel spécifique non accessible à tous les laboratoires. Actuellement réservée à des laboratoires spécialisés et inaccessible en garde, la nuit ou les jours fériés ;
 - risque de faux positif par contamination (comme toute PCR) par des ADN d'amplifications antérieures, ce qui impose un circuit d'analyse sécurisé ;
 - difficulté à rendre le résultat en moins de deux heures (à l'exception de certaines techniques en temps réel) ;
 - coût encore supérieur aux autres méthodes de diagnostic.

La PCR est en 2007 une méthode promise à un grand avenir mais qui ne peut cependant pas remplacer les méthodes classiques du diagnostic du paludisme à *P. falciparum* au laboratoire. Elle est cependant d'un apport appréciable dans les situations particulières exposées plus haut.

Les autres examens

L'accès palustre s'accompagne fréquemment d'anomalies hématologiques, dont la plus fréquente est une thrombopénie, chez l'adulte comme chez l'enfant [62-64]. La thrombopénie s'accroît avec l'intensité de la parasitémie [64]. La découverte d'une thrombopénie chez un patient fébrile doit systématiquement amener le clinicien et le biologiste à évoquer la possibilité d'un paludisme et en fonction du contexte épidémiologique, entraîner une reprise de l'interrogatoire sur les antécédents de séjour en zone d'endémie, avec le cas échéant la réalisation et la lecture d'un frottis et d'une goutte épaisse. Elle doit inciter le biologiste à prolonger la lecture d'un frottis qui paraît initialement négatif et à recourir si nécessaire aux méthodes diagnostiques les plus sensibles (goutte épaisse, recherche d'antigènes, PCR).

Les autres anomalies biologiques [65], comme la présence d'une anémie, l'absence d'hyperleucocytose, ou l'augmentation de la protéine C réactive, ne sont pas spécifiques. Leur apparition est parfois retardée et elles ne peuvent donc pas correspondre à des examens de première intention.

La sérologie (recherche d'anticorps spécifiques) n'a aucune place dans le diagnostic précoce du paludisme [66].

1.3.3 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, y compris lorsqu'un traitement antipaludique présomptif a déjà été engagé. La difficulté de confirmation parasitologique en cas de paludisme secondairement avéré à *P. falciparum* est généralement liée à de très faibles parasitémies. Elle dépend de la sensibilité des différentes méthodes utilisées (Tableau 1) et de l'expérience des biologistes en matière d'examen microscopique. La positivité de la recherche d'antigène HRP-2 est un élément utile au diagnostic, y compris pour un diagnostic rétrospectif plusieurs jours après la mise sous traitement spécifique d'un

patient fébrile [44,45]. La positivité de la recherche de l'antigène HRP-2 doit faire reprendre les lames, demander une relecture prolongée des frottis et de la goutte épaisse et doit amener à réaliser une goutte épaisse si elle n'a pas été faite. La méthode de référence dans le cas de frottis et goutte épaisse négatifs, d'antigénémie positive et de forte suspicion de paludisme, est actuellement la PCR, méthode la plus sensible et dont la valeur prédictive négative est très élevée [59].

1.3.4 Conclusion

La confirmation parasitologique du diagnostic de paludisme est recommandée dans tous les cas de suspicion clinique ou épidémiologique de paludisme. La démarche diagnostique idéale devrait associer la réalisation des examens microscopiques (frottis sanguin et goutte épaisse), suivie si nécessaire par un test rapide (HRP-2 + *p*LDH), afin de compenser l'absence de technique de référence [67]. Cependant, elle ne doit pas faire retarder la mise en route du traitement spécifique dans un contexte clinique grave et épidémiologique évocateur. Pour un laboratoire non spécialisé, on peut proposer la démarche diagnostique telle que représentée sur la figure 1.

Tableau 1

Seuils de détection pouvant être atteints au laboratoire dans le paludisme d'importation à *P. falciparum* avec une sensibilité de 95 % par des techniciens et observateurs entraînés

| Méthode | | Seuils de détection de la parasitémie pour <i>P. falciparum</i> ¹ | | Références |
|---|---|--|-------------------|--------------------|
| | | Nombre de parasites/μl | pour 100 hématies | |
| Microscopiques | Frottis mince (20 minutes / 200 champs) | 100 | 0,002 | 41 |
| | Goutte épaisse (n champs / 500 leucocytes) | 10- 50 | 0,0002- 0,001 | 41 |
| | QBC malaria | 10- 50 | 0,0002- 0,001 | 41, 68, 69 |
| Tests rapides sur bandelette ² | Antigène HRP-2 ³ (<i>P. falciparum</i>) | 100 | 0,002 | 41, 70, 71, 72 |
| | <i>p</i> LDH ⁴ (pan-malarique ± <i>pf</i> LDH ⁴ (<i>P. falciparum</i>)) | 100- 500 | 0,002- 0,01 | 41, 43, 72, 73, 74 |
| | Aldolase ⁵ (pan-malarique) | 500 | 0,01 | 41 |
| Génomiques | PCR | 5 | 0,0001 | 41, 59 |

¹ Les faibles parasitémies susceptibles de poser un problème de détection dans le paludisme importé sont le plus souvent de l'ordre de 50 à 5 000 parasites/μl (0,001 à 0,1 %).

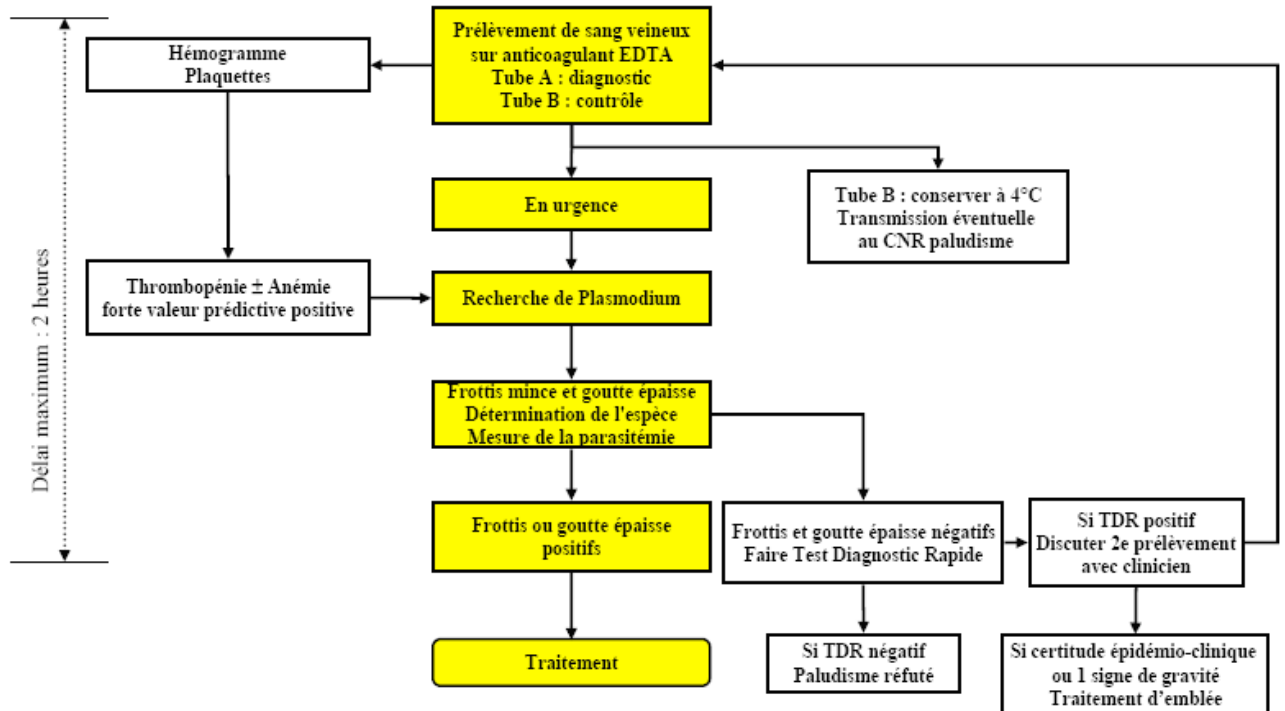
² Il existe des différences de sensibilité des tests de diagnostic rapide en fonction des réactifs et en fonction des lots pour un même réactif. L'OMS recommande d'obtenir des tests de diagnostic rapide permettant de diagnostiquer 95 % des infections présentant une parasitémie $\geq 100/\mu\text{l}$ (WHO. Malaria Rapid diagnosis: making it work, WHO 2003, available on website www.wpro.who.int/rdt). Les parasitémies à *P. falciparum* $< 100/\mu\text{l}$ sont détectées avec des niveaux moindres de sensibilité.

³ L'association à l'antigène HRP-2 d'antigènes pan-malariques comme la *p*LDH et/ou l'aldolase dans les tests combinés n'augmente pas significativement le niveau de sensibilité pour *P. falciparum*.

⁴ La *p*LDH pan-malarique peut être associée à l'antigène HRP-2 ou à la *pf*LDH. Les *p*LDH ont une clairance plus rapide que l'antigène HRP-2 après la disparition de la parasitémie [72,75].

⁵ En pratique, l'aldolase (pan-malarique) est toujours utilisée en association à l'antigène HRP-2.

Figure 1. Protocole de diagnostic parasitologique du paludisme



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

2.1 Pertinence des critères de gravité OMS 2000

2.1.1 Chez l'adulte

Définition de l'OMS

La définition du paludisme grave, établie en 1990 par l'OMS [76], a été révisée en 2000 [77,78]. Cette définition permet l'évaluation rapide et l'orientation d'un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* et est aussi essentielle à la réalisation des grands essais cliniques.

Le paludisme grave de l'adulte 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 2.

Ces critères de gravité sont souvent présents dès l'examen initial mais peuvent survenir secondairement et l'on considère alors qu'ils sont imputables au paludisme s'ils surviennent dans les 72 premières heures (accord professionnel).

Intérêts et limites de la définition 2000 de l'OMS

Par rapport à la version initiale de 1990, la définition de 2000 a été améliorée sur deux points. Elle sépare maintenant clairement la situation de l'enfant de celle de l'adulte, point fondamental devant les différences cliniques et physiopathologiques existantes entre ces deux populations [76,77]. Par ailleurs, cette définition fournit pour chaque critère une évaluation de sa fréquence et de sa valeur pronostique, plus ou moins significatives selon le nombre de croix (+ à ++++) dans les deux populations. Néanmoins, les définitions de certains critères restent imprécises. C'est particulièrement le cas chez l'adulte de la défaillance respiratoire, qui n'est pas clairement définie, tant sur le plan clinique que radiologique. De même, la définition de la défaillance neurologique est relativement floue dans le texte d'origine, où l'on retrouve à la fois « *un score de Glasgow modifié inférieur à 10* » (Tableau 2) mais aussi « *toute altération de la conscience ou anomalie neurologique* » [77,78]. Ceci explique probablement que selon les contextes, ces critères ont pu être interprétés, simplifiés, précisés, voire modifiés, notamment dans les deux grandes études réalisées chez l'adulte en Asie [79,80]. Dans ces études, l'atteinte neurologique était définie par un score de Glasgow (non modifié) inférieur à 11, la défaillance respiratoire par une polypnée supérieure à 32/minutes et l'hyperparasitémie était retenue pour un taux supérieur à 10 %.

La pertinence de ces critères de définition appliqués au paludisme grave d'importation, pris en charge dans un contexte de soins européen, reste controversée. En effet, cette définition est issue d'études réalisées en milieu tropical (Afrique sub-saharienne, Asie) et l'application de ces critères au paludisme d'importation apparaît imparfaite [81]. Certains auteurs ont ainsi proposé des critères de « paludisme de réanimation », s'appuyant sur les dysfonctions d'organes, en panachant la définition de l'OMS et la définition du sepsis grave [82,83].

Pour tenter d'évaluer plus rigoureusement la pertinence de ces critères dans le paludisme grave d'importation, la plus importante série de paludisme grave d'importation de l'adulte a colligé, de 1988 à 1999, 188 cas de paludisme grave admis dans une unité de réanimation infectieuse [84]. Il s'agissait de 93 cas de paludisme grave, strictement définis selon les critères OMS de 1990 (mortalité : 11 %) et de 95 cas de paludisme de gravité intermédiaire, nécessitant néanmoins une prise en charge initiale en réanimation (mortalité nulle). Parmi les 93 patients les plus graves, l'analyse des facteurs pronostiques du décès (à l'admission en réanimation) suggérait que les critères OMS les plus pertinents étaient le coma, l'état de choc, la détresse respiratoire et l'acidose métabolique. Les autres paramètres statistiquement significatifs étaient l'indice de gravité simplifié II (SAPS II) [85], le score de Glasgow, le fait d'être sous ventilation mécanique, le pH et le lactate artériel, ainsi que le taux de prothrombine. Les critères insuffisance rénale, hyperparasitémie, ictère et saignement (tels

que définis par l'OMS 2000), étaient fréquemment retrouvés mais de valeur pronostique plus modeste. Enfin, les critères hypoglycémie, anémie, convulsions répétées et hémoglobinurie macroscopique, étaient peu fréquents et peu pertinents [84] (niveau 4). Ces données soulignent donc la pertinence des défaillances neurologique, hémodynamique et respiratoire, ainsi que de l'acidose métabolique en y incluant l'hyperlactatémie. Ce dernier facteur est probablement un bon indice objectif de gravité, comme le suggère une étude hollandaise, qui retrouve un risque 36 fois plus élevé d'avoir un paludisme grave quand le lactate est plus élevé que la limite supérieure de la normale [86] (niveau 4). Ces données suggèrent donc que ces 4 défaillances, même débutantes, signalent la gravité (ou la gravité potentielle) et imposent une prise en charge initiale en réanimation (grade C).

Concernant la défaillance rénale, l'hospitalisation en réanimation s'impose surtout sur le plan technique, devant la nécessité potentielle d'une épuration extra-rénale. Quand la défaillance rénale est isolée, l'issue est en règle favorable. Quand la défaillance rénale s'intègre dans un tableau de défaillances multiviscérales, le pronostic est lié aux autres défaillances.

Le critère « saignement anormal », au sein duquel on pourrait intégrer les troubles de l'hémostase et la thrombopénie, peut recouvrir des niveaux variables de gravité. En effet, lors du paludisme grave, une hémorragie sévère est toujours difficile à traiter et impose *de facto* la prise en charge en réanimation, alors que les hémorragies mineures (épistaxis, muqueuses) sont souvent bénignes. L'anémie et l'hypoglycémie profondes (en dehors du contexte particulier de la grossesse) ainsi que l'hémoglobinurie sont rares chez l'adulte et sont donc des critères de gravité peu pertinents [77, 84]. Quand ils sont présents, ils sont souvent associés à d'autres défaillances qui imposent déjà la réanimation. Quand ils sont isolés, ces critères doivent faire rechercher un autre diagnostic ou une complication, notamment l'anémie profonde (hémorragie, fièvre bilieuse, rupture de rate) et l'hémoglobinurie (fièvre bilieuse) [87].

La pertinence des critères OMS ictère et hyperparasitémie (> 4 %) au cours du paludisme d'importation est très mal connue et donc controversée. Ces deux critères étaient d'ailleurs des critères mineurs dans la définition OMS 1990 [76]. Une série française rapportant 32 cas de paludisme grave (mortalité 16 %) confirmait leur fréquence (ictère 59 % ; hyperparasitémie 69 %) mais l'effectif ne permettait pas d'analyse statistique de leur valeur pronostique [88] (niveau 4). Une autre série française rapportant 42 cas, soulignait que 23 patients (55 %) ne présentaient à l'admission qu'un ou plusieurs critères OMS parmi ictère et/ou hyperparasitémie et/ou prostration. Parmi ces patients, 5 (22 %) se sont secondairement nettement aggravés, avec deux décès [89] (niveau 4). Néanmoins, il semble qu'isolément, ces critères, aux seuils définis par l'OMS, n'apparaissent pas pertinents en termes de prédiction de mortalité. Et quand ils sont associés à d'autres défaillances, ils passent au second plan. On ne dispose pas d'étude permettant de dégager le meilleur seuil (en termes de prédiction de mortalité) de la parasitémie ou de la bilirubinémie. Dans une étude [89], la médiane (interquartiles) de la parasitémie à l'admission chez les 10 patients décédés était de 18,2 % (11-27), contre 3,5 % (0,1-15) chez les 83 survivants. Concernant la bilirubine, la médiane (interquartiles) chez les décédés était de 153 $\mu\text{mol/l}$ (90-225), pour 53 $\mu\text{mol/l}$ (30-116) chez les survivants [84] (niveau 4). Chez l'adulte non immun, une parasitémie de plus de 4 % est considérée par l'OMS comme suffisamment dangereuse pour justifier une prise en charge de type forme grave [77]. 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.

Au total, le Tableau 3 tente de synthétiser l'ensemble de ces données, pour fournir une définition du paludisme grave d'importation de l'adulte d'utilisation plus adaptée à la prise en charge des patients dans un contexte de soins européens (accord professionnel). 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 dans le contexte européen.

Qui hospitaliser en réanimation ?

Tout paludisme à *P. falciparum* de l'adulte qui présente au moins un des critères du Tableau 3 (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 [90] (grade A). 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.

- a) En unité de réanimation « lourde », seront initialement pris en charge les patients présentant une ou plusieurs des défaillances suivantes comme définies dans le Tableau 3 : 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 %) (accord professionnel).
- 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...) (accord professionnel). 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 aussi être 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 (accord professionnel).

Tableau 2

Paludisme grave de l'adulte : définition 2000 de l'OMS (tableau d'origine avec précisions issues du texte intégral) [77,78]

| Pronostic | Critères cliniques ou biologiques | Fréquence |
|--------------------|--|-----------|
| (?) [§] | Prostration : en règle, extrême faiblesse | +++ |
| + | Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié* < 10 | ++ |
| +++ | Détresse respiratoire : définition clinique seulement chez l'enfant | + |
| ++ | Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h | + |
| +++ | Etat de choc : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire | + |
| +++ | Cedème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l'enfant | + |
| ++ | Saignement anormal : définition purement clinique | + |
| + | Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l | +++ |
| + | Hémoglobinurie macroscopique | + |
| + | Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15 % | + |
| +++ | Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l | ++ |
| +++ | Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/l | ++ |
| +++ | Hyperlactatémie : lactates veineux plasmatiques > 5 mmol/l | ++ |
| ++ | Hyperparasitémie : notamment parasitémie ≥ 4 % chez le non immun | + |
| ++ | Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l + diurèse < 400 ml/j | +++ |

[§] Pas de données disponibles

* Le score de Glasgow modifié maximal est de 14 au lieu de 15 par suppression de l'item "réponse motrice non orientée à la douleur"

Tableau 3

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte en France métropolitaine

| Pronostic | Critères cliniques ou biologiques | Fréquence |
|-----------|--|-----------|
| +++ | Toute défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 | +++ |
| +++ | Toute défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires | + |
| +++ | Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : - 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 purement 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 : - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l) | ++ |
| +++ | Toute hyperlactatémie : - 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 : - 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

2.1.2 Chez l'enfant

Les critères de gravité de l'OMS sont les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte, hormis les troubles de conscience, l'insuffisance rénale et le choc, définis selon l'âge de l'enfant (niveau 1) (Tableau 4) [77,91]. Leur fréquence et leur pertinence pronostique ont été validées par l'OMS à partir de travaux effectués en zone d'endémicité modérée à élevée (niveau 1) [77]. Chez l'enfant, les formes graves se manifestent fréquemment sous la forme d'une anémie grave, de troubles de conscience, de convulsions ou d'une détresse respiratoire. Celle-ci est surtout le témoin d'une acidose métabolique, plus rarement d'un œdème pulmonaire dû au *Plasmodium* (niveau 1) [77]. En l'absence de spécificité des symptômes neurologiques, l'existence d'une rétinopathie associée (hémorragies, pâleur, atteinte vasculaire) permettrait de les attribuer au paludisme (niveau 1) [92].

Les critères de grande valeur pronostique chez l'enfant sont le coma, la détresse respiratoire, le choc et l'hypoglycémie (niveau 1) [77]. La définition 2000 de l'OMS ajoute des critères de faible signification pronostique mais repérant mieux tous les cas à risque (niveau 4) [93]. Dans une étude, la lactatémie > 5 mmol/l et l'excès de base < - 8 mmol/l ne prédisaient pas mieux le pronostic que les critères cliniques (coma, dyspnée, prostration, malnutrition) associés à la mesure de la glycémie (niveau 1) [94]. Dans une autre étude, un temps de recoloration cutanée allongé, témoin d'une hypovolémie, était significativement corrélé au risque de décès (niveau 1) [95]; cependant, le mécanisme et la prise en charge de l'hypovolémie chez l'enfant font encore l'objet de débats [96,97]. Dans les formes graves, d'autres facteurs notés à l'admission ont été trouvés prédictifs du décès : bactériémie chez le nourrisson (niveau 4) [98], thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ chez l'enfant non immun (niveau 2) [99], hyperkaliémie (niveau 2) [100] et défaillances multiviscérales chez le grand enfant, de présentation et de gravité comparables à celles de l'adulte (niveau 2) [101,102].

Parmi les séquelles neurologiques, les séquelles cognitives, méconnues en l'absence de suivi prolongé, majorent le fardeau lié au paludisme en zone d'endémie (niveau 4) [103].

Chez l'enfant vivant hors région d'endémie, la pertinence des critères de gravité OMS 2000 n'a pas été évaluée. En France, une hypotension artérielle est définie selon les normes suivantes : 1 mois - 5 ans : PAS < 75 mmHg, 6 - 12 ans : PAS < 83 mmHg, 13 - 18 ans : PAS < 90 mmHg. Selon les données du CNRP, l'incidence des formes graves pédiatriques (hyperparasitémiées isolées exclues) est faible en France (environ 20 cas par an) et la létalité, inférieure à 5 % (soit moins d'un décès/an en moyenne), est inférieure à celle de l'adulte (niveau 4) [21]. Le retard au diagnostic n'est pas supérieur à celui des formes non compliquées (niveau 4) [21]. Environ 20 % des paludismes graves de l'enfant sont admis en réanimation. Entre 1996 et 2003, parmi 712 enfants avec une parasitémie > 4 %, 646 avaient une hyperparasitémie isolée (sans autre critère OMS de gravité) et ont guéri, la plupart avec un traitement antipaludique oral (données CNRP). Ainsi, l'hyperparasitémie isolée apparaît de faible valeur pronostique chez l'enfant, en France.

En conclusion, en l'absence de données sur la pertinence clinique des critères de gravité OMS 2000 dans le paludisme d'importation chez l'enfant, les recommandations pour l'orientation d'un enfant présentant une forme grave sont proches de celles de 1999 [21] : chez l'enfant voyageur, il ne faut pas banaliser une convulsion fébrile d'apparence isolée, ni rattacher une adynamie ou une somnolence à la seule fièvre (accord professionnel). 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 trouble de conscience, de convulsions, de dyspnée ou d'hypotension, ou bien une hypoglycémie (grade A). 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

(accord professionnel). Il serait nécessaire de développer un score pronostique propre à l'enfant non immun.

Tableau 4

Fréquence et valeur pronostique des critères 2000 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissant le paludisme grave chez l'enfant (adapté de [77,91])

| Critères | Fréquence | Valeur pronostique |
|--|-----------|--------------------|
| Cliniques | | |
| - Coma (score de Glasgow ^a < 11) | +++ | +++ |
| - Troubles de conscience* (score de Glasgow < 15 et > 10) | +++ | +++ |
| - Convulsions répétées* (> 1 / 24 heures) | +++ | + |
| - Prostration* | +++ | + |
| - Syndrome de détresse respiratoire* (battement continu des ailes du nez, dépression inspiratoire franche de la base du thorax, dyspnée d'acidose de Küssmaul) | +++ | +++ |
| - Ictère* | + | ++ |
| - Défaillance cardio-circulatoire (PAS < 60 mmHg avant 5 ans, PAS < 80 mmHg après 5 ans, signes d'insuffisance circulatoire périphérique) | + | +++ |
| - Saignement anormal* | +/- | +++ |
| - Œdème pulmonaire (radiologique : majoration des structures interstitielles, syndrome interstitiel périhilaire, images alvéolaires avec bronchogramme aérien, images en aile de papillon, lignes de Kerley B avec ou sans épanchement pleural)* | +/- | +++ |
| - Hémoglobinurie macroscopique | +/- | + |
| Biologiques | | |
| - Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l) | +++ | +++ |
| - Acidose métabolique* (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou excès de base < - 10, acidémie : pH < 7,35) | +++ | +++ |
| - Anémie grave* (Hb < 5 g/dl ou Ht < 15 %) | +++ | + |
| - Hyperlactatémie (> 5 mmol/l) | ++ | +++ |
| - Hyperparasitémie (≥ 4 % chez le sujet non immun, ou ≥ 20 % chez le sujet semi-immun) | + | +/- |
| - Insuffisance rénale* (diurèse < 12 ml/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge) | + | ++ |

^a score de Glasgow (3-15)

* Critères ajoutés ou modifiés en 2000

Question 3 : modalités du traitement d'une forme non compliquée de paludisme à *Plasmodium falciparum*

3.1 Définitions - Généralités

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. 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. Les formes non compliquées représentent environ 95 % des paludismes rapportés en France métropolitaine [1]. L'objectif du traitement est la guérison sans rechute, en évitant les complications iatrogènes.

Critères de choix d'un antipaludique

Le choix d'un antipaludique dépend :

1. des médicaments disponibles, de leurs contre-indications et effets secondaires attendus, du lieu du séjour infectant ;
2. du terrain ;
3. de la présence de vomissements au moment de la prise en charge ;
4. de la prise récente par le patient d'un traitement antipaludique à visée prophylactique ou thérapeutique, notamment par des spécialités non disponibles en France métropolitaine (efficacité incertaine, risque de toxicité cumulative, contrefaçons...) (Annexe 1) ;
5. des antécédents du patient et des éventuelles intolérances antérieures aux antipaludiques ;
6. et de son coût.

3.2 Antipaludiques disponibles en France métropolitaine pour l'adulte

3.2.1 Atovaquone-proguanil

Présentation

Malarone® (Laboratoire GlaxoSmithKline, comprimés à 250 mg d'atovaquone, 100 mg de chlorhydrate de proguanil).

Efficacité

L'atovaquone est une hydronaphtoquinone, inhibitrice des fonctions mitochondriales de *Plasmodium*. Lorsqu'elle est utilisée isolément, le *Plasmodium* développe rapidement des mécanismes de résistance en relation avec des mutations ponctuelles sur le gène du cytochrome b. En combinaison avec un antimétabolite comme le proguanil, une synergie d'action liée à l'amplification de l'activité antipaludique de l'atovaquone protège cette molécule des résistances. Cette association doit donc être considérée comme une monothérapie.

Plusieurs essais cliniques ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'atovaquone-proguanil dans le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* [104-106]. La plupart ont été conduits en Afrique tropicale, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, avec des taux de guérison proches de 100 % et une efficacité au moins égale à celle des molécules testées en comparaison, dont la méfloquine, l'halofantrine et la quinine. Leurs résultats ont permis de déterminer la dose optimale pour le traitement d'un adulte.

Quelques échecs thérapeutiques de l'association atovaquone-proguanil ont été rapportés en Europe et en Amérique du Nord, associés à la mise en évidence de deux points de mutation du codon 268 du gène du cytochrome b des isolats de *P. falciparum* [107-109].

Posologie

Elle est de 4 comprimés par jour, en une prise unique, au cours d'un repas, pendant 3 jours consécutifs, à 24 heures d'intervalle.

Toxicité, effets indésirables et contre-indications

Le profil de tolérance est favorable. Les effets indésirables les plus rapportés sont des troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, qui peuvent majorer les troubles digestifs hauts, fréquents au cours du paludisme. Des allergies cutanées (prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse) ont été plus rarement rapportées [104].

Il existe des interactions médicamenteuses avec la rifampicine, la rifabutine, le métoclopramide, la tétracycline et les anticoagulants oraux.

Le médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn) ou hépatique sévères, de même qu'en cas d'antécédent d'hypersensibilité à l'un de ses composants. L'atovaquone et le proguanil ne sont pas tératogènes chez le rat. Le proguanil est sans danger chez la femme enceinte. On ne dispose pas de données suffisantes sur l'innocuité de l'atovaquone seule ou en association chez la femme enceinte ou allaitante. L'atovaquone-proguanil pourra être utilisé chez la femme enceinte si nécessaire. L'allaitement est déconseillé pendant un traitement avec cette association.

Mode d'administration et indications

Le médicament est à prendre avec une boisson lactée ou une prise alimentaire contenant un corps gras, pour améliorer sa biodisponibilité, compte tenu de la mauvaise absorption intestinale de l'atovaquone. En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, la dose doit être renouvelée, précédée de l'administration d'un antiémétique tel que la métopimazine ou le dompéridone.

L'atovaquone-proguanil est utilisé pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum*, en l'absence de troubles digestifs hauts incompatibles avec la prise d'un traitement par voie orale.

Elle est disponible à l'hôpital et en officine pharmaceutique.

3.2.2 Méfloquine

Présentation

Lariam[®] (Laboratoires Roche, comprimés sécables à 250 mg).

Efficacité

L'efficacité de la méfloquine dans le traitement du paludisme d'importation non compliqué à *P. falciparum* a été démontrée dans plusieurs études et la méfloquine est souvent utilisée comme comparateur lorsque de nouveaux traitements sont proposés [110,111]. La résistance de *P. falciparum* à la méfloquine a été décrite en Asie du Sud-Est dans les années quatre-vingt. En cas de paludisme au retour des zones frontalières du nord de la Thaïlande, une alternative lui sera préférée. Dans le Bassin Amazonien, des cas de sensibilité diminuée ont également été rapportés [112]. La méfloquine reste très efficace en Afrique [112,113], même si des souches de sensibilité diminuée sont parfois identifiées (17 isolats sur 103 isolés en 2005 par le CNRP, sans regroupement géographique particulier) [10]. En 2005, aucun échec n'a été rapporté chez 212 patients traités par la méfloquine en France, en sachant tout de même que 144 ont été perdus de vue après traitement.

Posologie

La dose totale est de 25 mg/kg, administrée en moins de 24 heures. Elle est répartie en deux ou trois prises pouvant être espacées par un intervalle de 6 à 12 heures. A titre indicatif, au dessus de 60 kg, le schéma est une prise de 3 comprimés, puis 2 comprimés 6 à 8 heures plus tard, puis 1 comprimé 6 à 8 heures plus tard. De 46 à 60 kg, le schéma est une prise de 3 comprimés, puis 2 comprimés 6 à 8 heures plus tard.

Toxicité, effets indésirables et contre-indications

Dans une étude multicentrique conduite en France en 2001, l'incidence des effets secondaires entraînant un arrêt du traitement antipaludique chez 474 patients était 5 fois plus importante avec la méfloquine qu'avec les autres traitements [114]. Les effets digestifs (nausées et vomissements) sont fréquents. Parmi 3 673 patients traités en Thaïlande, 7 % vomissaient dans la première heure,

notamment les enfants de moins de 6 ans, les adultes de plus de 50 ans, ou en cas de vomissements préexistants, de fièvre et/ou de parasitémie élevée [115].

Les effets indésirables les plus marquants de la méfloquine chez l'adulte sont les réactions neuropsychiatriques. Il peut s'agir de vertiges, de troubles du sommeil, d'irritabilité mais aussi de complications sévères : convulsions, états psychotiques, états maniaques, attaques de panique [116-119]. L'incidence rapportée des effets neuropsychiatriques modérés à sévères (de 1/200 à 1/1700) n'a pas été réajustée. Les antécédents convulsifs et neuropsychiatriques sont des facteurs de risque et contre-indiquent l'utilisation de la méfloquine. Ces effets secondaires semblent être dose-dépendants [120,121], avec une susceptibilité individuelle particulière, notamment chez la femme [122]. Les effets secondaires cardiaques sont rares mais imposent une surveillance particulière, clinique et ECG, en cas de traitement par quinine faisant suite à un traitement par méfloquine. Cependant, il a été recommandé de ne pas utiliser la méfloquine en cas d'antécédents cardiovasculaires [123]. Un délai de 12 heures après arrêt de la quinine est à respecter lorsque ce traitement est poursuivi par la méfloquine.

Il existe des interactions médicamenteuses avec le valproate de sodium, la quinine IV et les bêtabloquants.

3.2.3 Quinine

Présentations

- Quinimax[®] (Laboratoires Sanofi-Synthélabo), comprimés sécables à 125 mg et 500 mg, contenant 100 % d'alcaloïdes-base ; solution injectable pour usage en perfusion intraveineuse à 125 mg d'alcaloïdes-base/1 ml (ampoules de 1 ml, 2 ml et 4 ml).
- Quinine chlorhydrate Lafran[®] (Laboratoires Lafran), comprimés à 250 mg et 500 mg, contenant 83,3 % de quinine-base.
- Surquina[®] (Laboratoires Innotech International), comprimés à 250 mg de quinine-base, sous forme de chlorhydrate, ampoules à 245 mg/1ml de quinine-base (ampoules de 1ml et 2 ml), sous forme de chlorhydrate.

Efficacité

La quinine reste efficace sur la très grande majorité des souches de *P. falciparum* [10]. Les échecs d'un traitement bien conduit et bien observé sont liés à des résistances, qui sont pour l'instant limitées à l'Asie du Sud-Est et à l'Amazonie [112]. En cas de paludisme au retour de ces régions, des antibiotiques à activité antipaludique (doxycycline ou clindamycine) doivent être associés, pour une durée totale de 7 jours. En Afrique, les souches de sensibilité diminuée à la quinine sont rares [10] et les échecs d'un traitement bien conduit exceptionnels. La voie IV doit être utilisée en cas de vomissements, avec relais *per os* dès que possible.

Posologie

Elle est de 8 mg/kg de quinine ou alcaloïdes-base, toutes les 8 heures (3 fois/jour) *per os*, ou toutes les 8 heures par voie IV, pendant 7 jours. Il est prudent de ne pas dépasser 2,5 g par 24 heures.

Toxicité, effets indésirables et contre-indications

La quinine *per os* à dose thérapeutique est rarement responsable d'effets indésirables graves. Il est indispensable de respecter les posologies, les modalités d'administration et les contre-indications. Les effets secondaires, qui peuvent entraîner un défaut d'observance, comprennent [121] :

- une amertume des comprimés ;
- des manifestations de cinchonisme : acouphènes, hypoacousie, vertiges, céphalées, nausées, troubles de la vision ;
- un risque d'hypoglycémie particulièrement chez la femme enceinte et en injection intraveineuse ;
- des manifestations allergiques et rarement des anémies hémolytiques, qui peuvent se compliquer d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique) [124].

La toxicité cardiaque est dose-dépendante et commence à apparaître avec des taux sériques supérieurs à 15 mg/l [123]. Les accidents graves (torsades de pointes) sont exceptionnels et surviennent en cas d'administration intraveineuse mal conduite (la quinine doit s'administrer uniquement en perfusion lente d'au moins 4 heures ou en perfusion continue ; jamais en bolus ou en injection IV directe).

La quinine est sans danger pendant la grossesse aux doses habituelles. L'allaitement est possible pendant le traitement.

3.2.4 Halofantrine

Présentation

Halfan[®] (Laboratoire GlaxoSmithKline), comprimés sécables à 250 mg ; suspension buvable, flacon de 45 ml avec cuillère-mesure (100 mg/5 ml).

Efficacité

L'halofantrine est efficace sur la très grande majorité des souches de *P. falciparum* [10].

Posologie

La dose totale est de 24 mg/kg, à répartir en 3 prises espacées de 6 heures, à prendre à distance des repas gras. Une deuxième cure est recommandée à J7. L'administration d'une deuxième cure à demi-dose a été proposée.

Toxicité, effets indésirables et contre-indications

Du fait de sa potentielle toxicité cardiaque [123,125,126], l'halofantrine n'est plus recommandée chez l'adulte en France. Ses indications doivent donc être très limitées. Elle ne doit être utilisée que dans des situations particulières, en hospitalisation uniquement, avec une surveillance cardiologique.

Elle est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

La **chloroquine** peut éventuellement être utilisée dans les très rares paludismes à *P. falciparum* encore sensibles à cet antipaludique (zone Caraïbes).

L'association **sulfadoxine-pyriméthamine** ne doit plus être envisagée pour le traitement du paludisme d'importation à *P. falciparum* en métropole (accord professionnel).

3.2.5 Les nouvelles associations : les Combinaisons Thérapeutiques de l'Artémisinine (CTA), ou bithérapies comprenant un dérivé de l'artémisinine

Artéméther-luméfantrine

Présentation

Riamet[®], Coartem[®] (Laboratoires Novartis Pharma), comprimés à 20 mg d'artéméther, 120 mg de luméfantrine.

Efficacité

L'artéméther-luméfantrine est une association fixe comprenant un dérivé de l'artémisinine. Il appartient à la classe des combinaisons thérapeutiques de l'artémisinine (CTA). Leur recommandation comme traitement de première intention dans la plupart des pays d'endémie s'inscrit dans un objectif d'efficacité thérapeutique, de contrôle de l'émergence et de l'extension des résistances de *P. falciparum*. L'artéméther est une lactone de type sesquiterpène, dérivée par hémisynthèse d'une plante, l'armoise (*Artemisia annua*). Il agit par l'alkylation des métabolites de l'hémoglobine et la production de radicaux libres de l'oxygène. Ses valeurs plasmatiques maximales sont atteintes rapidement. Sa demi-vie est de l'ordre de 2 heures et son métabolisme aboutit à la formation de la dihydro-artémisinine, qui en est la forme active. La luméfantrine est un mélange racémique produit par synthèse à partir du fluorène. Elle appartient à la famille des aryl-amino-alcools. Sa demi-vie est de 4-5 jours. Elle est peu métabolisée chez les caucasiens mais son

métabolite, la desbutyl-luméfántrine, est 8 fois plus actif *in vitro* que la molécule parente. Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole digestive du *Plasmodium* où ils s'accumulent comme les autres lysosomotropes.

Les données issues d'essais thérapeutiques conduits vis-à-vis de la pyriméthamine-sulfadoxine, de la méfloquine, ou de l'halofantrine, ont objectivé un profil d'efficacité très favorable, la plupart du temps supérieur sur le niveau de clairance parasitaire, tant en situation de paludisme endémique [127-129] que chez le patient non immun et infecté au cours d'un voyage [130]. Dans les régions où des souches multirésistantes de *P. falciparum* sont courantes, le taux de succès dans la population locale était comparable à celui de l'association artésunate-méfloquine [131].

Posologie, mode d'emploi

Le médicament doit être administré avec un aliment solide ou une boisson contenant un corps gras. Un cycle thérapeutique de trois jours, comportant en tout 6 prises administrées sur 60 heures est recommandé comme suit :

- au moment du diagnostic initial (H0) ;
- puis 8 heures après (H8) ;
- et à H24, H36, H48 et H60, soit deux fois par jour (matin et soir) pendant deux jours.

La posologie chez l'adulte, ou à partir de 35 kg, est de 4 comprimés par prise (cycle complet de 24 comprimés).

Le produit dispose d'une AMM et d'un agrément aux collectivités depuis mars 2007.

Toxicité, effets indésirables et contre-indications

La neurotoxicité chez l'animal de certains dérivés liposolubles de l'artémisinine et la crainte d'une cardiotoxicité de la luméfántrine ont conduit à la réalisation de plusieurs études dont les résultats sont concordants pour affirmer l'absence d'effets indésirables neurologiques ou cardiaques préoccupants de l'association, dans le respect des contre-indications [132,133]. Une étude multicentrique conduite en Europe, chez 165 patients adultes non immuns, a produit des résultats concordants, avec le profil de tolérance rapporté dans les études conduites chez le patient semi-immun [134]. Les principaux effets indésirables sont des céphalées, des vertiges, une toux, un prurit, un exanthème, des arthromyalgies. Un allongement asymptotique de l'intervalle QTc, sans imputabilité directe du médicament, a été rapporté.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à l'un des principes actifs, une insuffisance rénale ou hépatique sévères, le premier trimestre de la grossesse, un allongement congénital familial de l'espace QTc, un antécédent de mort subite dans l'anamnèse familiale, une cause clinique ou médicamenteuse susceptible d'être associée avec un allongement de l'intervalle QTc.

Place des autres CTA

Les autres CTA (artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine) ne sont pas disponibles en France. Elles ne sont par ailleurs pas indispensables, du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques et surtout de l'absence de transmission du parasite en France métropolitaine et donc de l'absence du risque de sélection de résistances. En revanche, leur intérêt est majeur dans les départements et territoires d'outre-mer endémiques pour le paludisme à *P. falciparum*.

3.2.6 Antibiotiques à activité antipaludique utilisés en association

Certains antibiotiques ont une activité antipaludique. Dans le traitement du paludisme d'importation non compliqué à *P. falciparum*, en France, ils sont utilisables en association avec la quinine,

1. soit pour des paludismes acquis dans des zones où une diminution de la sensibilité à la quinine est suspectée (Asie du Sud-Est, Amazonie) ;
2. soit pour diminuer la durée du traitement par la quinine pour les paludismes contractés en Afrique tropicale (3 jours au lieu de 7 jours), notamment lorsque la présence de vomissements nécessite un recours initial à la voie parentérale [135,136] (B2).

Clindamycine

L'utilisation de la Dalacine® (Laboratoire Pfizer) (gélules à 75 mg, 150 mg, 300 mg ; ampoules pour perfusion intraveineuse à 600 et 900 mg), hors AMM, en association à la quinine, est validée par des études randomisées en zone endémique [135,137] et dans le paludisme d'importation en France [138,139] (A2). La clindamycine est en général bien tolérée, est utilisable chez la femme enceinte et l'enfant. De plus, la forme intraveineuse permet son utilisation associée à la quinine dans les accès simples en présence de vomissements, puis un relais *per os*, pour une durée totale de 3 jours.

Doxycycline

L'utilisation de la doxycycline, sous forme de monohydrate (générique, Vibramycine N® Laboratoires CS; comprimés à 100 mg), hors AMM, en association à la quinine est validée par des études menées en zone endémique [140-142]. La doxycycline est en général bien tolérée et sa demi-vie (20 heures environ) permet une seule prise de 200 mg par jour. La doxycycline est cependant contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans. La durée totale du traitement est de 7 jours.

Azithromycine [143, 144]

Elle n'a actuellement pas d'indication dans cette situation.

3.2.7 Interaction des antipaludiques entre eux

- la prise préalable de méfloquine (thérapeutique ou prophylactique) contre-indique formellement l'usage de l'halofantrine (potentialisation de la cardio-toxicité) ;
- un traitement préalable par halofantrine nécessite un délai d'un mois avant l'administration de l'association artéméther-luméfantrine ;
- la prise préalable de méfloquine en prophylaxie ne contre-indique pas l'utilisation de quinine à dose curative ;
- la prise préalable de méfloquine à dose curative impose des précautions à l'usage de la quinine, du fait de la majoration des risques cardiaques (surveillance électrocardiographique étroite) et convulsifs ;
- il est possible d'utiliser la méfloquine ou l'halofantrine après utilisation de quinine en respectant un délai de 12 heures après la fin de la perfusion de quinine.

3.3 Schémas thérapeutiques chez l'adulte

Pour la grande majorité des cas de paludisme d'importation, le choix entre les 5 produits utilisables en France repose sur l'existence de contre-indications éventuelles (Tableau 5), la fréquence et l'importance des effets secondaires, notamment ceux potentiellement sévères, les modalités de prise du médicament et son coût (Fig. 2).

Ainsi, à efficacité globalement comparable entre ces 5 produits (résistances rares et géographiquement très limitées), l'analyse bénéfice-risque conduit à proposer l'association atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfantrine comme 1^{re} ligne de traitement (accord professionnel). La quinine et la méfloquine sont proposées en 2^e ligne, en raison principalement d'un traitement long pour la quinine (7 jours) et d'une tolérance médiocre, avec des effets secondaires neuropsychiques parfois graves pour la méfloquine (risque de 1/200 à 1/1 700) [114]. Enfin, l'halofantrine ne peut être recommandée chez l'adulte qu'en 3^e ligne et dans le cadre d'une hospitalisation, en raison d'une toxicité cardiaque qui, bien que rare, peut être sévère voire mortelle [32,145,146,147].

En présence de vomissements, le recours initial à la quinine en perfusion intraveineuse est nécessaire, relayée dès la sédation des troubles digestifs par un antipaludique oral à dose curative, soit la quinine, soit l'un des 3 autres produits (atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantrine ou méfloquine) (accord professionnel). L'association 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), avec relais *per os*, pendant une durée totale de 3 jours, est une alternative

thérapeutique validée chez l'adulte dans le paludisme d'importation (B2) [138,139]. Elle a l'avantage d'un traitement complet en 3 jours et de pouvoir être prescrite chez la femme enceinte. La quinine en perfusion intraveineuse s'utilise à la même dose que par voie orale, soit 8 mg/kg, diluée dans du sérum glucosé à 5 %, administrée en perfusion lente sur 4 heures, répétée toutes les 8 heures, ou en perfusion continue à la seringue électrique.

En cas de vomissements après une prise d'un traitement oral (à l'exclusion de l'halofantrine), la recommandation est de redonner cette prise à la même posologie si les vomissements surviennent dans la première heure. Au-delà, malgré l'absence de données pharmacologiques, on considère que l'absorption est suffisante.

3.4 Les critères de la prise en charge en ambulatoire chez l'adulte et l'enfant

Toute suspicion de paludisme doit être considérée comme une urgence diagnostique et thérapeutique.

Une fois le diagnostic établi et dans un contexte général de limitation d'accès aux lits d'hospitalisation, doit se poser la question de l'indication d'une hospitalisation ou non. Il y a peu de données dans la littérature qui permettent de s'appuyer sur des critères validés autorisant ou non un traitement en ambulatoire. Les 2 études sur le sujet n'apportent, en fait, pas de réponse définitive [148,149]. Cette absence de critères validés se traduit par des attitudes très hétérogènes dans les différents pays industrialisés prenant en charge des paludismes d'importation, les pourcentages de patients hospitalisés allant de 15 à 83 % [16,17,150,151]. Les dernières recommandations au Royaume-Uni font état de la nécessité d'une hospitalisation systématique d'au moins 24 heures [152]. En France, cette hétérogénéité est également retrouvée, les données du CNRP montrant que près de 3/4 des patients sont hospitalisés [153].

En dehors du paludisme grave, où l'hospitalisation ne se discute pas, les indications d'hospitalisation dans le paludisme simple sont souvent subjectives, allant de l'intensité des symptômes exprimés par les patients (ce qui justifie que des accès liés à des espèces non *falciparum* puissent être hospitalisés), jusqu'à des critères socio-économiques (patients aux ressources limitées ou crainte d'une mauvaise compréhension des modalités de traitement). Le cas des migrants de première génération, qui représentent près des 2/3 des paludismes d'importation en France métropolitaine, illustre ces difficultés à poser l'indication d'une hospitalisation. Si l'expression clinique du paludisme est habituellement moins marquée dans cette population et pourrait justifier un recours large au traitement ambulatoire, les difficultés socio-économiques à l'origine d'un retard au traitement peuvent être un argument légitime pour l'hospitalisation [154,155]. Dans cette dernière situation, l'hospitalisation peut être évitée en débutant le traitement à l'hôpital avec une observation minimale de 2 heures, en fournissant aux patients la totalité du traitement dans les services d'urgences ou les consultations de médecine tropicale sans rendez-vous, comme cela est expérimenté dans plusieurs centres (accord professionnel). 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).

En pratique, 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 (accord professionnel) :

- 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 [156], 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 anxigène 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).

Les antipaludiques recommandés pour le traitement ambulatoire sont les mêmes que ceux mentionnés à la question 3. L'halofantrine n'est pas recommandée (pas de surveillance possible). Il faut privilégier les associations atovaquone-proguanil ou artéméter-luméfántrine qui, dans l'état actuel des molécules disponibles en France, apparaissent les mieux tolérées (en dehors de la possibilité de vomissements qu'il faut signaler au patient), par rapport à la méfloquine ou à la quinine, dont les effets secondaires peuvent conduire pour le premier à une symptomatologie gênante sans recours, pour le second à une interruption prématurée du traitement [114,145].

Il n'existe aucune étude sur la prise en charge ambulatoire du paludisme d'importation à *P. falciparum* **chez l'enfant**. Seule une étude espagnole de 2001, portant sur 49 enfants dont le statut immun n'est pas spécifié, rapporte un taux d'hospitalisation de seulement 20 % [157]. Chez l'enfant et particulièrement chez le jeune enfant, la rapidité d'évolution des symptômes et la fréquence des troubles digestifs ne permettent 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 les critères précités de prise en charge ambulatoire de l'adulte soient respectés (accord professionnel).

Dans tous les cas, l'ensemble des comprimés nécessaires pour terminer le traitement doit être dispensé à la famille à la sortie et un suivi téléphonique de la prise du traitement et du retour en consultation doit être organisé (grade C).

3.5 Cas particuliers

3.5.1 Femme enceinte

Compte tenu des complications possibles, une surveillance obstétricale est recommandée et donc toute femme enceinte ayant un paludisme doit être hospitalisée. Parmi les antipaludiques actuellement disponibles, seule la quinine a fait la preuve d'une parfaite innocuité. En l'absence de données suffisantes de pharmacovigilance pour un médicament nouveau mais en l'absence également de données inquiétantes dans les études précliniques, l'association atovaquone-proguanil n'est pas contre-indiquée mais seulement non recommandée pendant la grossesse (utilisation possible en l'absence d'alternative). Si l'innocuité de la méfloquine à dose préventive est maintenant parfaitement établie, ce

niveau de garantie n'est pas acquis à dose curative et il est préférable de ne pas utiliser la méfloquine chez la femme enceinte [145,146,152,158,159]. En l'absence de données de pharmacovigilance suffisantes, l'artéméther-luméfantrine n'a pas actuellement d'indication chez la femme enceinte au cours du paludisme d'importation. L'halofantrine est, quant à elle, formellement contre-indiquée.

3.5.2 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.

3.6 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.

3.7 Modalités de la surveillance

Souvent négligée, la surveillance d'un accès palustre est très importante pour s'assurer de la bonne évolution immédiate pendant la phase critique des premiers jours, de l'absence de rechute à plus long terme et par ailleurs de la tolérance de l'antipaludique.

Un bilan clinique et biologique incluant un frottis-goutte épaisse est recommandé à H72, J7 et J28. Le contrôle quotidien de la parasitémie n'a pas d'intérêt en pratique courante (son augmentation paradoxale en tout début de traitement n'a aucun caractère péjoratif). Si une parasitémie, nettement diminuée (< 25 % de la parasitémie initiale) mais encore détectable est acceptable à H72 (notamment sous l'association atovaquone-proguanil), elle doit être impérativement négative à J7. L'OMS recommande également un contrôle à J28. Ce point semble particulièrement important dans la mesure où les rechutes observées sont volontiers tardives (jusqu'à J35), en particulier avec les médicaments à longue demi-vie d'élimination. Ces rechutes peuvent alors être détectées lors de ce contrôle systématique, à une période où, en cas de troubles, l'hypothèse diagnostique risque de ne pas être évoquée, en raison du long délai par rapport au séjour infectant et du traitement de la 1^{re} crise. Ces rechutes, rares, peuvent être liées à une absorption insuffisante de l'antipaludique (par exemple atovaquone-proguanil non pris au cours d'un repas, halofantrine notamment chez l'enfant), à une mauvaise observance (quinine arrêtée avant les 7 jours du traitement du fait d'une mauvaise tolérance par exemple) ou, beaucoup plus rarement, à une résistance. Les patients doivent être informés de cette possibilité d'échec du traitement et de la nécessité de consulter rapidement en cas de reprise de la fièvre.

A l'issue d'un traitement curatif, il est important de signaler au patient que le paludisme n'est pas une maladie immunisante et que tout nouveau séjour en zone impaludée nécessitera impérativement un recours à la prévention.

Tableau 5
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) |

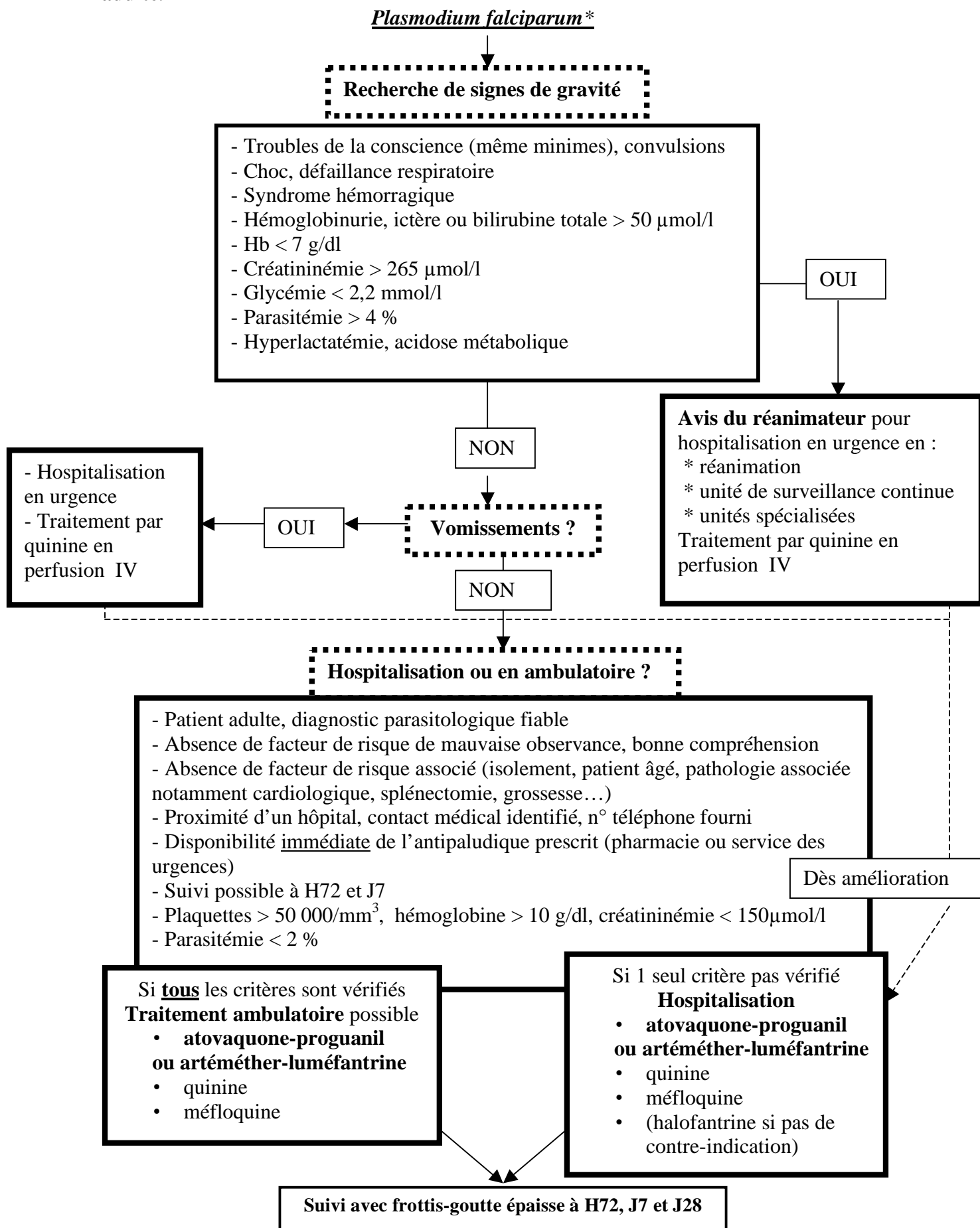
| | | | | | | |
|---|---|---|--|--|--|---|
| Halofantrine Halfan® cp à 250 mg et suspension à 100mg/5ml | 3 ^e ligne (si situation particulière) | - Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale | - Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles) | - ATCD de troubles 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.



3.8 Schémas thérapeutiques chez l'enfant

3.8.1 Antipaludiques disponibles en France métropolitaine (Tableau 6)

La méfloquine (Lariam®)

Il n'existe pas de forme galénique de la méfloquine adaptée au petit enfant. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du dictionnaire Vidal®, l'utilisation de la méfloquine doit être évitée en traitement curatif avant 3 mois et au-dessous de 5 kg. Les comprimés quadrisécables à 250 mg, lorsqu'ils ne peuvent être avalés, doivent être écrasés avant administration. Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent toujours être écrasés. La dose recommandée est de 25 mg/kg, administrée en 2 prises espacées de 12 heures (15 mg/kg, puis 10 mg/kg) (grade A) [160-172]. Trois prises espacées de 8 heures, avec ajustement au quart de comprimé près, pourraient permettre d'améliorer encore la tolérance [173, 174]. Lorsque les prises orales sont données avec ou au décours d'un repas, l'absorption de la méfloquine augmente et ses concentrations sanguines aussi [167, 175, 176]. L'efficacité est dépendante de la concentration maximale en méfloquine et surtout du temps passé au-dessus des concentrations sub-inhibitrices pour les parasites (de l'ordre de 400 à 600 ng/ml) (niveau 1) [175-178]. Les facteurs prédictifs de rechute sont le sexe masculin, l'âge de moins de deux ans, la présence de vomissements fébriles dans les 24 heures qui précèdent le traitement, la constatation de vomissements dans les 30 minutes qui suivent une prise, la gravité du paludisme (anémie avec hémocrite < 30 %, parasitémie élevée $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$ ou 2 %), la survenue d'une diarrhée après les premières 24 heures qui suivent le traitement (niveau 2) [179]. Des vomissements, favorisés par l'amertume des comprimés, surviennent dans 20 à 30 % des cas dans l'heure suivant une prise. Dans ces cas, la dose doit être redonnée (grade A) [160,162-164,167,168,170,176,180-183]. L'incidence des vomissements peut être réduite par le fractionnement des prises (grade A) [115,165]. L'adjonction systématique d'un antiémétique de type dompéridone dans les 15 à 30 minutes précédant la prise est recommandée (accord professionnel). Le bénéfice apporté par la réduction de la fièvre sur la survenue de vomissements précoces est controversé [115,184]. La notion d'antécédent de convulsions contre-indique ce produit.

L'atovaquone-proguanil (Malarone®)

La Malarone® est disponible sous forme de comprimés adulte (dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil) et de comprimés pédiatriques (dosés à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil). La Malarone® a surtout été étudiée en zone d'endémie, mais peu de données sont disponibles au-dessous de 10 kg [185-187]. Chez l'enfant voyageur, elle est proposée dans les pays anglo-saxons depuis plusieurs années à partir de 5 kg [152, 187- 189]. Elle dispose maintenant d'une AMM dans le traitement curatif du paludisme à *P. falciparum* de l'enfant à partir de 5 kg. Aucune évaluation de son utilisation en curatif n'a été publiée chez l'enfant non immun à ce jour. Le schéma de traitement comporte une prise quotidienne pendant 3 jours successifs. La dose unitaire journalière est proche de 20 mg/kg d'atovaquone et de 8 mg/kg de proguanil, soit :

- de 5 kg à < 9 kg : 2 comprimés à 62,5 mg/25 mg Enfants
- de 9 kg à < 11 kg : 3 comprimés à 62,5 mg/25 mg Enfants
- de 11 kg à < 21 kg : 1 comprimé à 250 mg/100 mg
- de 21 kg à < 31 kg : 2 comprimés à 250 mg/100 mg
- de 31 kg à < 40 kg : 3 comprimés à 250 mg/100 mg
- à partir de 40 kg : 4 comprimés à 250 mg/100 mg

Il faut écraser les comprimés chez les enfants de moins de 6 ans.

La prise orale doit être effectuée au cours d'un repas ou d'une collation lactée (grade C) [185,188,190]. La tolérance est actuellement jugée bonne, les principaux effets secondaires

sont les vomissements, la toux, les céphalées, les douleurs abdominales [106,185,191-194]. Il ne semble pas exister de toxicité cardiaque. Lorsque des vomissements surviennent dans l'heure qui suit la prise orale, celle-ci doit être redonnée (grade C) [188,191].

L'association artéméther-luméfantrine ou co-artéméther (Riamet[®], Coartem[®])

Cette association (comprimés à 120 mg d'artéméther et 20 mg de luméfantrine) est conforme aux recommandations de l'OMS pour le traitement du paludisme en zone d'endémie. Celles-ci privilégient en effet l'utilisation des thérapies combinées à base de dérivés de l'artémisinine [36]. Son efficacité a été démontrée chez l'enfant [195-200]. Elle dispose maintenant d'une AMM chez l'enfant à partir de 5 kg, aux posologies suivantes :

- de 5 kg à < 15 kg : 1 comprimé par prise ;
- de 15 kg à < 25 kg : 2 comprimés par prise ;
- de 25 kg à < 35 kg : 3 comprimés par prise ;
- à partir de 35 kg : 4 comprimés par prise ;

Les doses sont administrées pendant 3 jours à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60.

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

L'artéméther-luméfantrine doit être prise avec un repas riche en graisses (du lait par exemple) (grade B). En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise, elle doit être redonnée (grade B). Les principaux effets secondaires retrouvés sont la toux, l'anémie, l'anorexie, la diarrhée, les douleurs abdominales [196,200]. Des vomissements peuvent survenir dans 11 à 17 % des cas [196]. Il ne semble pas exister de toxicité cardiaque [201].

L'halofantrine (Halfan[®])

Elle existe sous forme de suspension buvable dosée à 100 mg/5ml. Le RCP du Vidal[®] ne donne pas de limite d'âge mais ne précise pas les doses au-dessous de 10 kg. La posologie recommandée est de 3 prises de 8 mg/kg toutes les 6 heures (grade B) [202-208]. La pharmacocinétique de l'halofantrine est mal connue en pédiatrie. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans l'absorption du produit (niveau 1) [204,209,210]. Les vomissements, la diarrhée, fréquents dans le paludisme de l'enfant, peuvent réduire l'absorption [204, 209]. L'efficacité de l'halofantrine dépend de sa concentration sanguine, de même que ses effets secondaires. Il est recommandé de donner le produit à distance des repas afin de ne pas risquer de surdosage.

L'halofantrine est un médicament quinidine-like, capable de déclencher des troubles du rythme ventriculaire à type de torsade de pointes ou de fibrillation ventriculaire (niveau 1) [125,211-218]. Son utilisation nécessite la réalisation préalable d'un ECG. Toute anomalie de celui-ci contre-indique l'halofantrine. Sous traitement, l'ECG doit être surveillé avec mesure de l'intervalle QT corrigé (QTc). Un ECG est recommandé par l'OMS avant la 2^e cure, de même que la comparaison de la durée de l'espace QT avec l'ECG réalisé avant la 1^{re} cure. L'effet sur le QTc est directement lié à la concentration sanguine d'halofantrine [201,219,220]. Celle-ci est maximale 12 heures après une cure de 24 mg/kg, surtout après une seconde cure à même dose. Le respect des contre-indications doit donc être strict. Les enfants ayant des antécédents familiaux de troubles du rythme cardiaque, des antécédents cardiaques personnels (quels qu'ils soient et pas seulement un syndrome du QTc long congénital), les enfants prenant des médicaments allongeant le QTc, ou ayant bénéficié d'une prophylaxie par méfloquine [221] (qui majore les effets cardiaques de l'halofantrine), ne doivent pas recevoir d'halofantrine. En cas de vomissements suivant une prise, quel que soit leur délai de survenue, la dose ne doit pas être redonnée.

Le traitement complet comporte deux cures à 7 jours d'intervalle chez le sujet non immun, ce qui constitue un inconvénient à l'utilisation de l'halofantrine. Chez l'adulte, une seule étude a montré qu'une deuxième cure à dose réduite (1 comprimé à 250 mg) était bien tolérée et

efficace [222]. Les modalités d'une deuxième cure à posologie réduite ne sont pas définies en pédiatrie. Il serait souhaitable de disposer de plus de données sur cette deuxième cure chez l'enfant. Certaines équipes ne font qu'une seule cure, sous réserve d'une information et d'une surveillance clinique et parasitologique 3 à 4 semaines après la cure, pour dépister les rechutes qui surviennent dans environ 20 % des cas. Les facteurs de rechute sont le jeune âge, un accès se produisant précocement après le retour, des troubles digestifs et une parasitémie élevée (niveau 4) [180, 223-226].

La quinine

Par voie orale, elle se présente sous plusieurs formes commerciales, avec des pourcentages variables de quinine-base. Elle n'est pas adaptée à l'enfant pesant moins de 9 kg, même pour le Quinimax[®], qui est disponible en comprimés sécables à 125 mg. La posologie recommandée est de 8 mg/kg de quinine-base ou d'alcaloïdes-base, toutes les 8 heures pendant 7 jours (grade A) [152,174,187,227,228]. L'amertume de la quinine est un obstacle à son utilisation chez le nourrisson et le jeune enfant. Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent toujours être écrasés. La quinine intra-rectale [229,230] n'est pas indiquée en France où d'autres voies d'administration sont possibles (accord professionnel).

Dans les formes non compliquées, la quinine par voie intraveineuse n'est indiquée qu'en cas de vomissements et uniquement pendant la durée de ce symptôme (grade C). Dans le RCP du Vidal[®], le dosage de la forme injectable de Quinimax[®] à 500 mg/4ml est réservé à l'adulte, le dosage à 250 mg/2 ml n'est pas adapté à l'enfant de moins de 30 kg et le dosage à 125 mg/1 ml est réservé à l'enfant de 16 à 30 kg. Les posologies intraveineuses dans cette indication sont les mêmes que par voie orale. Les risques d'intoxication grave liés à l'utilisation intraveineuse nécessitent qu'elle soit utilisée uniquement dans des unités pédiatriques habituées à cette prescription, ou en unités de surveillance continue, sous couvert de règles de prescriptions très strictes, détaillées dans des protocoles, d'une surveillance sous moniteur cardiaque, d'un dosage à la 24^e heure et d'un relais rapide par voie orale (accord professionnel).

La chloroquine (Nivaquine[®])

L'extension de la chloroquino-résistance de *P. falciparum* dans toutes les zones d'endémie à l'exception de la zone Caraïbe, ne permet plus d'envisager la chloroquine comme traitement de première intention d'un paludisme à *P. falciparum* (accord professionnel).

3.8.2 Indications thérapeutiques

Situation actuelle

Depuis la conférence de consensus de 1999, les pratiques ont changé. La méfloquine est de plus en plus utilisée et reste le traitement de choix dans les services qui ont abandonné l'halofantrine. L'halofantrine est beaucoup moins prescrite qu'avant : 42 % des paludismes simples de l'enfant déclarés en 2006 (données du CNRP). L'atovaquone-proguanil est donnée hors AMM dans plusieurs services de pédiatrie. Enfin, la quinine orale est rarement utilisée.

Recommandations (accord professionnel)

Le traitement ne doit être entrepris qu'à l'occasion d'une hospitalisation.

Les médicaments de première ligne sont :

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

Les données pédiatriques concernant ces deux derniers traitements sont toutefois très limitées dans le cadre du paludisme d'importation. Des études sont souhaitables pour les évaluer chez l'enfant voyageur impaludé.

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 (notamment chez le petit enfant) 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.

En cas de vomissements persistants sous traitement oral, il faut prendre le relais par la quinine injectable jusqu'à ce que les vomissements s'arrêtent. Le relais ultérieur pourra ensuite être pris avec l'un des traitements oraux (accord professionnel).

Les modalités du traitement du paludisme chez l'enfant sont résumées dans la Figure 3.

Chez le nouveau-né, un avis spécialisé est requis du fait de la rareté du paludisme et de l'absence d'étude pharmacocinétique des antipaludiques. Le traitement peut être oral d'emblée en cas de parasitémie asymptomatique. En cas de paludisme congénital symptomatique, le traitement repose sur la quinine en perfusion intraveineuse aux mêmes posologies que chez l'enfant plus âgé [36,227], puis après amélioration sur l'halofantrine en cure unique (accord professionnel).

Suivi du traitement

Le traitement doit être conduit ou débuté à l'hôpital.

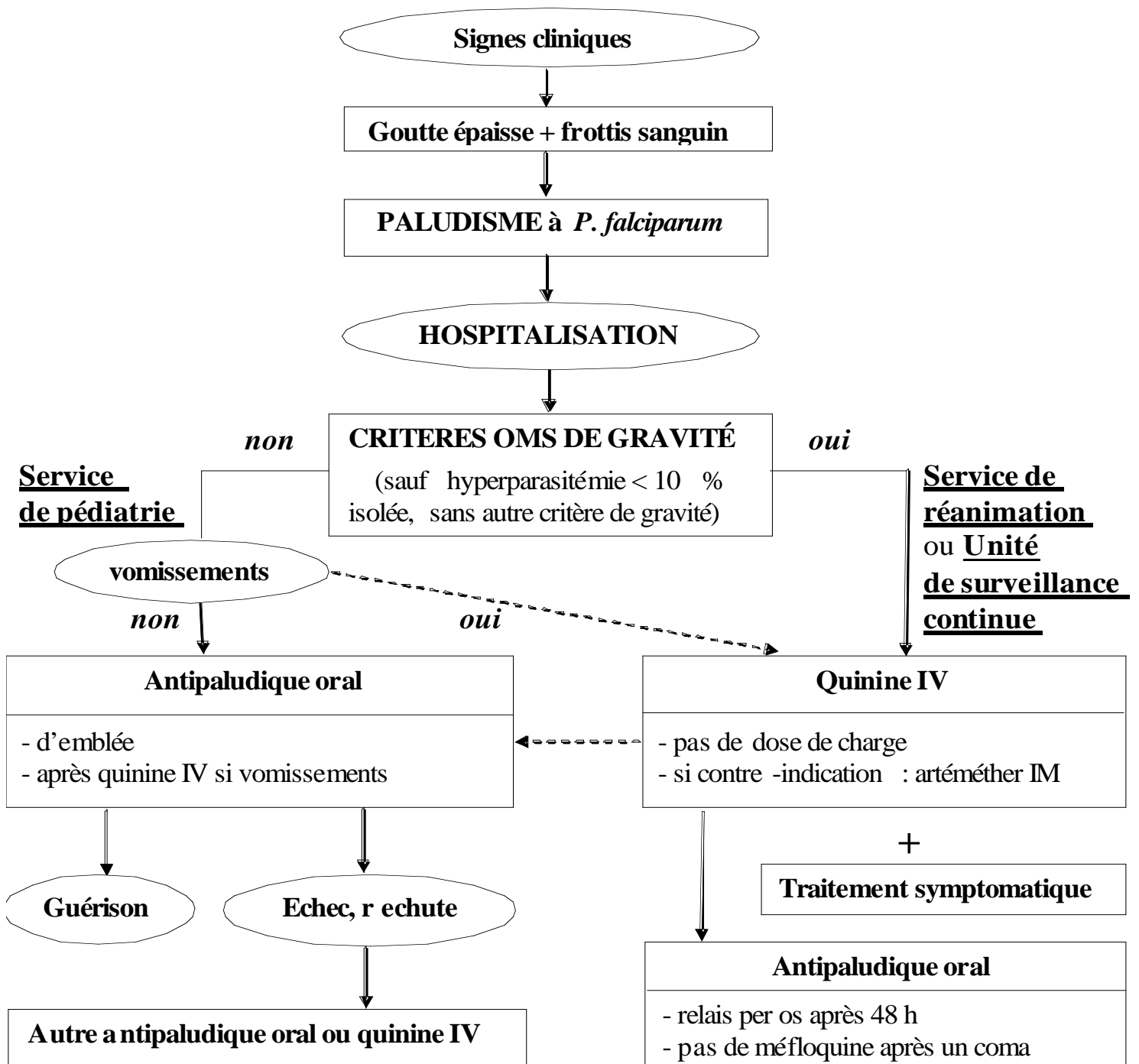
Il est recommandé de réaliser un contrôle parasitologique à H72 (J3) après le début du traitement (J0) afin de dépister un échec thérapeutique précoce (ETP) (niveau 1, grade A) défini ainsi par l'OMS :

- aggravation ou apparition de critères de gravité à J1, J2 ou J3 avec une parasitémie,
- ou parasitémie à J2 \geq parasitémie à J0 quelle que soit la température,
- ou présence d'une température axillaire $\geq 37,5$ °C à J3 avec parasitémie,
- ou parasitémie à J3 ≥ 25 % de la parasitémie à J0.

Si le contrôle à J3 confirme un ETP, il est recommandé de traiter à nouveau mais avec une autre molécule, en respectant les contre-indications et précautions d'emploi. La persistance de la fièvre à J3 sans critère d'ETP doit faire rechercher une co-infection. Le contrôle à J7 ne sera réalisé qu'en cas de positivité persistante à J3. Un examen clinique, complété parfois par un contrôle parasitologique, est recommandé un mois (J28) après le traitement (accord professionnel).

Dans tous les cas, les familles doivent être informées du risque de rechute dans les semaines qui suivent un paludisme traité et de la nécessité de consulter rapidement en cas de fièvre.

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



**Antipaludique oral : 1^e intention : méfloquine, atovaquone -proguanil, artéméther -luméfantrine
2^e intention : halofantrine , quinine**

Tableau 6**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 vomissements 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 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 vomissements dans l'heure |
| Artéméther-luméfántrine | 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 vomissements 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 ^{ème} cure mal connues | Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures Ne pas redonner la prise orale si vomissements 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

3.9 Détection des chimiorésistances, dosage des médicaments : conséquences thérapeutiques

3.9.1 Définitions

Les échecs thérapeutiques lors du traitement du paludisme non compliqué sont multifactoriels. La résistance du parasite aux médicaments est un facteur important, de même que la quantité de médicament effectivement présente dans le sang. Pour la majorité des voyageurs présentant un paludisme d'importation, la prémunition ou des antécédents de paludisme n'interviennent pas dans l'efficacité thérapeutique et ne doivent pas être pris en compte. L'augmentation du risque d'échec thérapeutique impose que la détection des résistances du parasite et le dosage des médicaments dans le sang du malade soient réalisés en cas de doute. Le résultat de ces examens ne présente pas un caractère d'urgence et ne sera utilisé qu'en cas d'anomalie détectée dans le suivi du patient. L'efficacité thérapeutique ne peut être évaluée qu'*in vivo* par des tests bien codifiés [231]. Détecter une chimiorésistance consiste à surveiller le patient à J0, J3, J7 et J28 au moins, à rechercher les marqueurs parasitaires phénotypiques et génotypiques de résistance et à doser dans le sang du malade les médicaments utilisés.

L'OMS distingue 3 types d'échec thérapeutique [232] :

- échec clinique précoce (J0 à J3) ;
- échec clinique et parasitologique tardif (J4 à J28) ;
- échec parasitologique tardif (J7 à J28).

Cette classification prend tout son intérêt lors d'enquêtes épidémiologiques en zone de transmission mais n'est qu'un indicateur dans la prise en charge de malades présentant un paludisme d'importation.

3.9.2 Médicaments susceptibles de rencontrer une résistance

La résistance aux antipaludiques augmente du fait de la sélection de parasites porteurs de mutations ponctuelles, ou ayant un nombre élevé de copies des gènes qui confèrent une sensibilité diminuée [36]. Avec *P. falciparum*, une résistance a été observée avec quasiment tous les antipaludiques utilisés en pratique courante (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, halofantrine, sulfadoxine-pyriméthamine, atovaquone, proguanil) sauf avec l'artémisinine et ses dérivés à ce jour [36]. La fréquence des résistances à ces médicaments varie en fonction de l'origine géographique de la contamination et évolue rapidement dans le temps. Compte tenu de ce caractère évolutif, une résistance doit être évoquée en cas d'absence de normalisation de la température et de persistance d'une parasitémie supérieure à 25 % de la parasitémie initiale après 3 jours de traitement, à condition de s'être assuré de sa prise correcte. La durée maximale de la surveillance devrait théoriquement être différente en fonction de la pharmacocinétique des médicaments utilisés (plus longue pour l'artéméthér-luméfantrine et la méfloquine, qui ont de longues demi-vies) [233]. En pratique, une surveillance pendant au moins 28 jours est recommandée.

3.9.3 Contexte de la recherche d'une chimiorésistance

La recherche *in vitro* de la résistance aux antipaludiques est indiquée chez les patients ayant un paludisme sous chimioprophylaxie correctement suivie, ou chez les patients en échec clinique et parasitologique d'un traitement curatif. Dans des situations épidémiologiques particulières et sous réserve de l'utilisation de marqueurs moléculaires, elle présente un intérêt individuel pour adapter le traitement. Une surveillance épidémiologique systématique des résistances potentielles lors de paludismes au retour d'outre-mer présente un intérêt collectif, puisqu'elle permet théoriquement d'adapter les schémas de prophylaxie en fonction des zones de résistance, à partir d'une cartographie de répartition des résistances. Certains laboratoires

participant au réseau de surveillance du CNRP réalisent systématiquement cette recherche à partir du 2^e tube de sang prélevé à l'admission du malade. La grande majorité des laboratoires n'ont malheureusement pas cette démarche et la recherche de la chimiorésistance, qui tend à une meilleure représentativité nationale en 2007, n'avait pas toujours dans le passé l'acuité épidémiologique souhaitable.

3.9.4 Méthodes de détection de la chimiorésistance

Le phénotype de résistance d'un parasite à un médicament est obtenu par culture *in vitro* de l'échantillon de sang, en présence de différentes concentrations du médicament. Cette technique impose la transmission rapide d'un tube de sang à un laboratoire de référence et le résultat ne sera obtenu au mieux qu'après 72 heures. Le taux de succès de cette méthode est supérieur à 90 % quand le prélèvement est immédiatement placé à 4 °C et mis en culture dans les 24 heures. Il existe des limites à l'interprétation de ce phénotype *in vitro* et la corrélation avec l'échec thérapeutique n'est pas toujours observée, en particulier chez des patients semi-immuns. Malgré ces limites, les données obtenues *in vitro* permettent de compléter utilement les données cliniques d'efficacité des différents produits [109].

Le génotypage des parasites permet de rechercher des mutations connues, appelées marqueurs moléculaires, qui peuvent être associées à la résistance à certains médicaments. Les principaux marqueurs moléculaires recherchés pour *P. falciparum* sont des mutations sur le codon 76 du gène *Pfcr1* pour la résistance à la chloroquine et sur un profil de 5 codons sur les gènes *Pfdhfr* et *Pfdhps* (quintuple mutant) pour la résistance respectivement aux antifoliques et aux antifoliniques. Une méta-analyse des données publiées entre 1995 et 2006 confirme la valeur prédictive d'échec thérapeutique de ces deux derniers marqueurs. En revanche, les mutations du codon 86 du gène *Pfmdr1* ne sont pas significativement associées à la résistance mais le nombre de copies du gène pourrait avoir un impact sur la sensibilité à la méfloquine et à la quinine [234]. La présence d'une mutation au codon 268 du gène *Pfcytb* a été retrouvée dans tous les cas de résistance *in vitro* ou d'échecs thérapeutiques tardifs observés malgré une concentration plasmatique thérapeutique d'atovaquone [235]. Il n'y a pas de marqueurs actuellement validés pour les autres antipaludiques. Cette recherche de mutation peut se faire à partir d'échantillons de globules rouges congelés ou frais, séparés du plasma par centrifugation, ou même à partir de gouttes de sang conservées sur papier-filtre [236,237]. Les méthodes de PCR en temps réel, plus performantes, devraient remplacer les autres méthodes [61,238,239]. La place de la recherche des marqueurs moléculaires dans la prise en charge individuelle des patients présentant un paludisme d'importation en France n'est pas clairement définie en 2007. Il est proposé d'élargir cette recherche à tout patient présentant une évolution clinique ou parasitologique défavorable et aux sujets provenant de zones où sont décrits des taux élevés de résistance [zones du groupe 3, mises à jour annuellement dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH)] afin de mieux documenter l'importance de cette information.

3.9.5 Dosage des antipaludiques

Une proportion mal définie des échecs prophylactiques et thérapeutiques est causée par un taux sanguin insuffisant du médicament. La mauvaise compliance, la durée insuffisante de la prophylaxie ou du traitement, ainsi que des troubles d'absorption digestive peuvent être en cause. Un repas gras augmente de façon significative la biodisponibilité de médicaments tels que l'atovaquone [240], la luméfantine [241] et la méfloquine [242]. Le goût amer et les effets indésirables auditifs limitent la compliance à un traitement oral par la quinine et des variations individuelles d'absorption digestive sont possibles [243]. Afin de documenter correctement un échec thérapeutique, il est utile de réaliser un dosage du médicament au 3^e ou au 7^e jour du traitement et au moment de l'échec thérapeutique. De même, la réalité de l'échec

d'une chimioprophylaxie pourrait être confirmée, dès le diagnostic, par un dosage de chloroquine, de cycloguanil, de méfloquine ou d'atovaquone. Le dosage de la plupart des antipaludiques est effectué principalement sur plasma, par chromatographie liquide à haute performance, ou par des bio-assays [244,245]. Actuellement, seul le dosage plasmatique de la quinine est de pratique courante dans les traitements utilisant cette molécule, en particulier par voie veineuse, ou chez le jeune enfant. Il permet d'apprécier à la fois l'obtention de taux efficace (10 à 15 mg/l) et le risque d'effets secondaires lié à des taux sanguins trop élevés. Le dosage des autres antipaludiques n'est pas largement disponible en 2007 et devrait être développé dans l'avenir, en tenant compte des nouveaux schémas thérapeutiques.

3.9.6 Conséquences des résistances

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 (particulièrement pour les formes les plus sévères). Il associe un traitement étiologique, un traitement symptomatique et une surveillance rigoureuse.

Le traitement étiologique a pour objectif d'obtenir le plus rapidement possible la disparition des parasites présents dans le sang. Il nécessite l'utilisation de schizonticides puissants et rapidement efficaces. Dès que le diagnostic de paludisme grave est posé, l'instauration de ce traitement doit se faire dans l'heure.

4.1.1 Le traitement anti-parasitaire spécifique par la quinine

Formulation

La quinine injectable reste l'antipaludique schizonticide de référence dans cette indication [246]. 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 [247].

Présentation

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. Le Quinimax[®] est une association de quatre sels d'alcaloïdes : gluconate de quinine et de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et de cinchonidine. Il contient 125 mg d'alcaloïdes-base/1 ml. L'intérêt de cette spécialité est que 1 mg de Quinimax[®] correspond à 1 mg d'alcaloïdes-base, ce qui évite toute nécessité de conversion et tout risque de confusion.
- 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.

Mode d'administration

La voie intraveineuse est la seule qui doit être utilisée à la phase initiale en cas de paludisme grave. La voie intraveineuse directe est absolument à proscrire, en raison d'un risque élevé de mortalité [248]. La quinine doit être utilisée en perfusions lentes d'au moins quatre heures, ou en perfusion continue à la seringue électrique, diluée dans du sérum glucosé à 5 ou 10 %, ou dans du chlorure de sodium à 0,9 % [77].

Protocole d'utilisation

La conférence de consensus de 1999 sur le paludisme d'importation [249], comme l'OMS en 2000 [77], recommandent l'utilisation d'une dose de charge de quinine en présence d'un paludisme grave chez l'adulte. Cette recommandation a pour but d'obtenir une concentration plasmatique schizonticide efficace le plus rapidement possible après le début du traitement, afin de prévenir le décès qui survient habituellement dans les 48 premières heures d'hospitalisation [250]. En 2004, la méta-analyse Cochrane reprenant 4 essais (144 patients) n'a pu montrer de supériorité statistiquement significative de la dose de charge en termes de mortalité compte tenu de la petite taille de l'effectif, mais cette modalité permettait une clairance parasitaire et une défervescence thermique plus rapides [251]. Aucune nouvelle donnée ne permet de remettre en cause cette recommandation, mais la toxicité cardiaque doit être rigoureusement surveillée.

Dans ces conditions, l'utilisation de la dose de charge au cours du paludisme grave d'importation reste indiquée (accord professionnel). Quand certains critères de gravité (Tableau 3) sont isolés (hyperparasitémie < 15 %, ictère), l'analyse bénéfice-risque doit faire discuter de l'intérêt de la dose de charge.

Chez l'adulte, 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 poursuivre 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) [252], par halofantrine [253] ou par méfloquine [152] (si la dernière prise date de moins de 12 heures), ainsi qu'un allongement de l'espace QT corrigé (QTc) > 25 % [152], contre-indiquent la dose de charge. Une dysfonction hépatique (cholestase, insuffisance hépatocellulaire) nécessite une réduction d'un tiers de la dose de charge [152]. 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 1500-1800 mg et la dose d'entretien 2500-3000 mg/j (accord professionnel). Les seules contre-indications absolues à l'emploi de la quinine sont les antécédents avérés de fièvre bilieuse hémoglobinurique [87], d'hypersensibilité à la quinine et les troubles du rythme/conduction graves [254] (ces situations relevant idéalement d'un traitement parentéral par dérivés de l'artémisinine).

Surveillance spécifique

Le but de la surveillance spécifique est d'améliorer l'efficacité thérapeutique et d'éviter les effets toxiques de la quinine.

1. Quininémie

La quininémie (ou quinine plasmatique totale) doit être supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la souche plasmodiale en cause [250]. La conférence de consensus de 1999 avait recommandé que la quininémie soit contrôlée dès la fin de la dose de charge, avec une concentration au pic plasmatique (Cmax) attendue entre 10 et 15 mg/l (30 à 45 mmol/l) et avant chaque modification de posologie [249]. Une concentration supérieure à 20 mg/l serait potentiellement toxique [255].

Cette surveillance systématique a été remise en cause [254]. En effet, la quinine plasmatique totale (en raison de l'augmentation des protéines de l'inflammation) n'est pas un bon reflet de la quinine libre, qui seule pénètre à l'intérieur de l'érythrocyte [256]. Ainsi, la quininémie peut être supérieure au seuil théoriquement toxique, alors que la fraction libre est basse [252]. Par ailleurs, la toxicité cardiaque n'est pas directement corrélée à la quinine plasmatique totale, ni à la quinine libre mais plus à la concentration au sein des cellules myocardiques [257,258].

Pour ces raisons, de nombreux auteurs anglo-saxons considèrent que la surveillance systématique de la quininémie n'est pas utile au cours du paludisme grave [152,254].

Cependant, dans une étude française portant sur 15 patients, malgré une application stricte du protocole recommandé par la conférence de consensus de 1999, des taux plasmatiques > 15 mg/l ont été observés chez 5 patients, avec des effets cardiotoxiques graves, dont un arrêt cardiaque, survenu au cinquième jour de traitement, chez 2 patients [259].

Ainsi, malgré les incertitudes qui persistent sur la relation entre quinine plasmatique et toxicité, un contrôle quotidien de la quinine plasmatique totale pendant une durée minimale de 72 heures est recommandé notamment dans les 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. Le contrôle de la 72^e heure est indispensable pour évaluer un sous-dosage ou un surdosage (accord professionnel). 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 (accord professionnel) [257,260]. Au cours de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale, la surveillance de la quininémie est indispensable durant toute la durée du traitement. Au cours de l'insuffisance rénale, le dosage de la 3-hydroxy-quinine (métabolite actif et aussi toxique que la quinine dont le taux augmente au cours de l'insuffisance rénale) pourrait être plus pertinent (grade C) [261].

2. Surveillance électrocardiographique

La cardiotoxicité de la quinine est liée essentiellement à ses effets sur la repolarisation ventriculaire, avec allongement de l'espace QTc [262]. Elle survient pour une quininémie au dessus de 15-20 mg/l. Lors du paludisme grave traité par quinine, on observe un allongement du QTc > 5 % dans 65 % des cas mais les troubles du rythme graves sont exceptionnels [253,259], parfois tardifs [262] et non corrélés à la quininémie [258]. Il convient d'être particulièrement vigilant en présence des facteurs de risque suivants : sujet âgé, cardiopathie sous-jacente, hypokaliémie, prise concomitante d'un médicament allongeant l'espace QT, d'un diurétique ou d'un antihypertenseur [253]. 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 (grade C). Une interruption du traitement par quinine ne sera envisagée que sur l'apparition de troubles du rythme et/ou de la conduction graves et sur un allongement du QTc de plus de 25 % (accord professionnel).

3. *Glycémie*

La quinine est responsable d'une hypersécrétion d'insuline avec possibilité d'hypoglycémies parfois sévères, en particulier chez la femme enceinte [259, 263]. Le risque d'une hypoglycémie passant inaperçue chez des patients comateux ou sédatisés, parfois non corrélée à la quininémie [152,254], nécessite un contrôle de la glycémie toutes les heures durant la dose de charge, puis toutes les quatre heures pendant la durée du traitement IV (grade C).

4. *Parasitémie*

La surveillance de la parasitémie est souhaitable jusqu'à sa négativation (accord professionnel). La parasitémie peut augmenter durant les 24 premières heures d'un traitement bien mené. Cette augmentation n'a pas de valeur péjorative [264]. Une réduction significative de la parasitémie initiale (> 1 log) est observée à H48 [77].

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

Ces molécules sont des schizonticides d'action plus rapide que la quinine. En zone d'endémie, au cours du paludisme grave de l'adulte, la principale étude clinique comparant l'artéméter (3,2 mg/kg le 1^{er} jour puis 1,6 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours, administré par voie IM) à la quinine, a montré en 1996 que ces deux traitements étaient équivalents (niveau 1) [79]. En 2001, une méta-analyse colligeant 1919 cas de paludisme grave a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre l'artéméter et la quinine, en termes de réduction de mortalité, de durée du coma, de durée de la fièvre et de séquelles neurologiques. En revanche, il existait une différence en faveur de l'artéméter sur la clairance parasitaire, et sur les évolutions défavorables agrégeant mortalité et séquelles neurologiques (niveau 1) [265]. En 2005, une étude randomisée colligeant 1461 patients, en Inde et en Asie, a montré que l'artésunate IV (2,4 mg/kg initialement, puis à 12 et 24 heures, puis 2,4 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours) était supérieur à la quinine en termes de mortalité (15 % *versus* 22 % ; p = 0,002) et de tolérance (moins d'hypoglycémie, p = 0,009) (niveau 1) [80]. Compte tenu de ces données, les dérivés de l'artémisinine et notamment l'artésunate, très séduisant en termes de pharmacodynamie, sont largement utilisés pour traiter les accès graves en zone d'endémie. L'ensemble de ces données suggère que les DA en monothérapie par voie parentérale, et notamment l'artésunate IV, seraient au moins aussi efficaces et mieux tolérés que la quinine au cours du paludisme grave d'importation (accord professionnel).

Les experts de l'OMS, en 2006, privilégient le traitement par artésunate IV y compris chez l'adulte non immun [36]. En Angleterre, l'artésunate IV peut être ponctuellement utilisé dans le traitement du paludisme grave mais doit être prescrit après avis d'expert qui jugera, si les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques, de l'opportunité de la prescription d'un traitement non encore homologué [152].

En France, au cours du paludisme grave d'importation, nous ne disposons d'aucune donnée clinique sur les DA, notamment en comparaison avec la quinine. L'artésunate n'est pas disponible et l'artéméter IM ne peut être obtenu que dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. En conséquence, les indications en France des DA restent très limitées au cours du paludisme grave : allergie à la quinine, fièvre bilieuse hémoglobininurique [87], trouble sévère de la conduction cardiaque, voire retour d'une zone de quinino-résistance. Dans les années à venir, il serait donc vivement souhaitable de pouvoir en disposer plus facilement pour traiter le paludisme grave d'importation de l'adulte. Néanmoins, l'utilisation à plus grande échelle des DA dans cette indication se doit d'être rigoureusement évaluée.

4.1.3 Les thérapeutiques symptomatiques des défaillances viscérales et la surveillance

Défaillance neurologique

Un coma peut survenir brutalement durant les 48-72 premières heures, même si le traitement est bien conduit [77]. L'état de conscience doit donc être surveillé de façon rapprochée par le score de Glasgow durant cette période. Une aggravation brutale de l'état de conscience doit faire éliminer en premier une hypoglycémie (accord professionnel). Il est important de ne pas intuber trop tardivement les patients ayant des troubles de la conscience, afin de limiter au maximum les risques d'inhalation. Seule la voie orotrachéale est utilisable du fait du risque hémorragique lié à la thrombopénie, souvent profonde (accord professionnel).

Chez le patient comateux, la réalisation d'une ponction lombaire peut être envisagée, en respectant les contre-indications, pour éliminer une méningite bactérienne associée [36].

A la phase initiale du coma, une sédation par une association de midazolam, qui possède aussi une action anticonvulsivante et d'un morphinique est souvent nécessaire pour assurer le confort du patient. La surveillance par un score de sédation peut être utile. L'objectif est de garder le patient calme et stimuable (accord professionnel).

Chez le patient comateux, la prévention de l'œdème cérébral et des lésions secondaires repose sur les mesures habituelles : surélever la tête à 30°- 45°, maintenir une PaCO₂ entre 35 et 40 mmHg, une SpO₂ supérieure à 95 %, éviter l'hypotension ou l'hypertension artérielle, maintenir la natrémie autour de 145 mmol/l, garder une température centrale inférieure à 38 °C par le paracétamol et/ou des moyens physiques et contrôler strictement les glycémies entre 5 et 8,3 mmol/l (accord professionnel).

L'imagerie cérébrale au cours du neuroludisme de l'adulte est souvent normale [84,266]. La réalisation d'une imagerie cérébrale par tomodensitométrie (TDM), dans le contexte de l'urgence, ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) si l'état du patient est suffisamment stable, est indiquée en cas de signes neurologiques focalisés, d'aggravation mal comprise des troubles de conscience, d'un coma inexplicé au delà du 5^e jour et pour explorer des séquelles neurologiques (accord professionnel).

Le monitoring de la pression intracrânienne (PIC) par un capteur intracérébral est contre-indiqué, compte tenu du risque hémorragique (accord professionnel). Un monitoring non invasif par Doppler trans-crânien pourrait présenter un intérêt en permettant de déceler des atteintes de la perfusion cérébrale.

L'administration de mannitol en cas d'œdème cérébral n'a jamais été évaluée chez l'adulte [267]. Néanmoins, un traitement ponctuel par mannitol est probablement justifié si l'œdème cérébral est menaçant, avec risque d'engagement (accord professionnel).

Les convulsions cliniques sont rares chez l'adulte [84,268] mais aucune étude n'a évalué l'incidence des convulsions infracliniques au cours du paludisme grave d'importation. Un EEG et une imagerie cérébrale doivent donc être réalisés au moindre doute et en cas de signe focal ou de coma mal expliqué. Le traitement curatif des convulsions fait surtout appel aux benzodiazépines et au phénobarbital selon les recommandations habituelles (accord professionnel). La fosphénytoïne est contre-indiquée compte tenu de sa cardiotoxicité potentielle en association avec la quinine. En revanche, un traitement anti-convulsivant préventif systématique n'est pas recommandé (grade A) [269].

Défaillance cardio-circulatoire

Même si certains auteurs discutent l'existence d'une hypovolémie vraie au cours du paludisme grave [270,271], une déshydratation est souvent présente à l'admission (fièvre, vomissements, diarrhée, polypnée) et doit donc être corrigée par les cristaalloïdes.

Si l'état de choc persiste malgré ce traitement, son profil hémodynamique est le plus souvent hyperkinétique, similaire à celui rencontré au cours des états septiques graves bactériens, en

particulier chez les sujets non immuns [84, 272, 273]. En revanche, dans les études menées jusqu'ici, une dysfonction myocardique est rarement retrouvée. En règle générale, les formes avec choc sévère sont toujours associées à une atteinte pulmonaire et à une acidose métabolique marquée. Dès lors, l'état de choc doit être pris en charge très précocement, selon les recommandations récentes [274,275]. Le remplissage vasculaire repose sur les cristalloïdes ou les colloïdes. Bien que séduisante lors du paludisme grave de l'enfant [276], dans l'attente d'études complémentaires chez l'adulte, l'utilisation de l'albumine n'est pas recommandée (grade C). Les amines pressives sont souvent nécessaires et la plus utilisée est la noradrénaline, compte tenu du profil hyperkinétique le plus fréquent. Quelle que soit la méthode utilisée (invasive ou non), le monitoring régulier de ce traitement est primordial, avec les objectifs habituels de pressions artérielle moyenne et veineuse centrale, de différentiel de pression pulsée, de saturation veineuse centrale en oxygène, couplés à la surveillance de la lactatémie et de la diurèse (accord professionnel).

L'hémisuccinate d'hydrocortisone à 200-300 mg/j peut être utilisé comme au cours du choc septique chez les patients non répondeurs au test au synacthène [275] mais l'existence d'une insuffisance surrénale relative n'a jamais été évaluée au cours du paludisme grave (accord professionnel).

Même si le paludisme grave avec défaillances multiviscérales constitue une indication théorique à l'utilisation de la protéine C activée et bien que quelques cas aient été rapportés dans la littérature [277, 278], la thrombopénie souvent inférieure à 30 000/mm³ et les hémorragies en contre-indiquent fréquemment l'utilisation [279]. Cette prescription doit donc se discuter au cas par cas (accord professionnel).

Enfin, en présence d'un choc et/ou d'une acidose métabolique, une co-infection bactérienne est présente dans 30 à 50 % des cas et contribue à la gravité [84,272]. Il s'agit surtout de bactériémies et de pneumonies avec, en cas de prise en charge initiale en réanimation en Afrique ou en Asie, un risque majoré de microorganismes multirésistants. Dans ces situations, une antibiothérapie probabiliste intraveineuse à large spectre (céphalosporines de 3^e génération, pipéracilline-tazobactam...) très précoce est indispensable (grade B).

Défaillance respiratoire

Le paludisme grave à *P. falciparum* est une cause reconnue d'œdème pulmonaire lésionnel. Néanmoins, la défaillance respiratoire peut aussi être aggravée par une pneumopathie d'inhalation et/ou une pneumonie bactérienne et/ou un remplissage excessif et/ou une hypoalbuminémie et/ou une dysfonction ventriculaire gauche [280].

La prise en charge ventilatoire de l'œdème pulmonaire lésionnel au cours du paludisme grave est non spécifique et repose sur les recommandations récentes de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë (accord professionnel) [281].

Défaillances rénale, hépatique, hématologique et désordres métaboliques

L'insuffisance rénale aiguë oligoanurique par nécrose tubulaire aiguë au cours du paludisme grave est multifactorielle. Il est probable que l'hypovolémie ne soit pas le principal mécanisme physiopathologique [282]. Si l'oligurie ou l'anurie persistent après réhydratation, une « relance » de la diurèse par un remplissage agressif et/ou du furosémide intraveineux et/ou de faibles doses de dopamine n'est pas recommandée (grade C) [283].

La mise en place précoce d'une épuration extra-rénale améliore le pronostic [284] (grade C), l'hémodialyse ou l'épuration extra-rénale continue étant supérieures à la dialyse péritonéale [285] (grade B).

L'hypophosphorémie est fréquente et doit être corrigée, notamment parce qu'elle peut participer à la dysfonction diaphragmatique.

Une insuffisance hépatocellulaire aiguë est rare au cours du paludisme grave [286]. Sa survenue doit faire rechercher une hépatite virale aiguë concomitante (accord professionnel). Des transfusions de concentrés globulaires sont indiquées selon les recommandations habituelles.

En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée (accord professionnel). Une thrombopénie, même profonde, s'accompagne d'un risque hémorragique faible au cours du paludisme [77].

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 $20\ 000/\text{mm}^3$.

Surveillance

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, comme pour tout sepsis sévère.

4.1.4 Place des antibiotiques et des traitements adjuvants (pentoxifylline, chélateurs du fer, anti-TNF, EPO, exsanguinotransfusion)

Antibiotiques spécifiques

Parmi les antibiotiques ayant une activité antiplasmodiale, seules la doxycycline et la clindamycine sont utilisées en clinique. Ces antibiotiques, qui n'ont qu'une action parasitostatique, ne doivent jamais être utilisés seuls en traitement curatif. Dans le cadre du paludisme grave, l'association à la quinine de la doxycycline (100 mg/12 h chez l'adulte) ou de la clindamycine (10 mg/kg/8 h chez l'enfant et la femme enceinte) a été recommandée, soit par voie intraveineuse (pour la clindamycine), soit de façon systématique par voie orale dès que celle-ci devient possible [152], uniquement en cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à la quinine [249].

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude prouvant l'intérêt de ces antibiotiques dans le paludisme grave. 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) (accord professionnel).

Exsanguino-transfusion

L'exsanguino-transfusion (EST) a été proposée chez les patients avec une parasitémie très élevée afin de faire baisser rapidement le pourcentage d'érythrocytes parasités [287]. Des résultats parfois spectaculaires ont été rapportés [288,289] mais des complications graves, en particulier pulmonaires et neurologiques, ont également été décrites [290]. Certains auteurs ont proposé l'utilisation de l'EST [287,291], ou de l'érythrocytaphérèse, mieux tolérée sur le plan hémodynamique [292], devant la persistance d'une parasitémie élevée, associée à d'autres critères de paludisme grave, malgré un traitement spécifique correctement conduit. Une méta-analyse réalisée en 2002 à partir de 8 études ne montre pas d'amélioration de la survie grâce à l'EST mais ne permet pas de conclure définitivement en raison de l'absence d'études randomisées de puissance suffisante [293]. Il n'existe actuellement aucun argument qui justifie l'utilisation de l'EST dans le paludisme grave d'importation, dans la mesure où les traitements spécifiques et symptomatiques sont correctement conduits (grade C).

Corticoïdes à fortes doses

Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-œdémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée [294] (grade A).

Chélateurs du fer

Les chélateurs du fer modifient le métabolisme parasitaire et préviennent la peroxydation lipidique provoquée par les radicaux libres [295]. Parmi les nombreux chélateurs du fer qui ont une activité antiplasmodiale *in vitro*, la desferrioxamine est le seul composé utilisable chez l'homme, ayant une action clinique dans le paludisme grave [296]. Cependant, une méta-analyse réalisée en 2000 concluait à l'insuffisance des études pour recommander la desferrioxamine au cours du paludisme grave [297].

Cyclosporine A

Expérimentalement, de faibles doses de cyclosporine A sembleraient prévenir la survenue d'un paludisme grave. Mais dans la seule étude randomisée, en double aveugle, réalisée chez l'adulte, elle n'a montré aucun effet sur la létalité [298].

Pentoxifylline

Elle module la réponse immunitaire au cours du paludisme grave, avec diminution des taux plasmatiques de TNF- α et d'IL-6 [299]. Dans une étude réalisée chez l'enfant, elle a permis de réduire la durée du coma [300]. Par contre, dans une autre étude réalisée chez l'adulte, elle n'a eu aucune efficacité [301].

N-acétyl cystéine

Elle agirait en rétablissant la déformabilité érythrocytaire et inhiberait la libération de TNF- α . Une première étude a montré sa bonne tolérance clinique, avec normalisation plus rapide de l'hyperlactatémie [302].

Anticorps anti-TNF

Le TNF- α est un élément clef dans la physiopathologie du paludisme grave et il existe une corrélation entre ses taux circulants et le pronostic [303]. En Gambie, une étude pilote chez l'enfant, utilisant des anticorps monoclonaux associés à l'artéméther, n'a pas montré d'amélioration du pronostic, avec de plus, une élévation significative du nombre de séquelles neurologiques [304]. Une autre étude pilote, réalisée en Thaïlande chez l'adulte et utilisant des fragments Fab polyclonaux anti-TNF- α , associés à l'artésunate, montrait une amélioration plus rapide en particulier du coma et de la fièvre, avec moins d'effets secondaires [305].

Erythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO), utilisée initialement pour ses effets sur l'érythropoïèse, fait partie de la famille des cytokines de type I. Elle passe la barrière hémato-encéphalique avec un effet neuroprotecteur, justifiant son utilisation dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Dans le paludisme grave, elle n'a été étudiée que chez l'animal. Utilisée par voie systémique au début des manifestations neurologiques chez la souris infectée par *Plasmodium berghei* ANKA, l'EPO recombinante humaine protège plus de 60 % des souris du décès, avec moins d'hémorragies périvasculaires cérébrales [306]. Sans effet sur la parasitémie, l'apoptose cérébrale et la régulation de NO, elle agirait par immunomodulation de la sécrétion du TNF- α et de l'IFN- γ . Il n'existe pas à ce jour de données chez l'homme.

En conclusion, aucun de ces traitements ne saurait être recommandé aujourd'hui dans le traitement du paludisme grave d'importation, même si certains, comme les anticorps anti-TNF- α et l'EPO, ouvrent des perspectives intéressantes.

4.2 Prise en charge du paludisme grave de l'enfant

La prise en charge doit se faire en milieu de réanimation pédiatrique

4.2.1 Traitement antiparasitaire

Deux classes thérapeutiques sont disponibles par voie parentérale et sont équivalentes pour l'OMS : les sels de quinine et les dérivés de l'artémisinine (grade A) [36].

1. La quinine

La quinine intraveineuse reste le traitement de référence du paludisme grave de l'enfant (grade A) [36]. L'OMS recommande la réalisation d'une dose de charge, chez l'enfant comme chez l'adulte, pour atteindre rapidement des quininémies efficaces, ce qui accélère la clairance parasitaire et le retour à l'apyrexie (grade A) [36,77]. Cependant, la dose de charge n'apporte pas de bénéfice démontré en termes de survie ou de séquelles par rapport à la posologie standard, selon une méta-analyse récente (niveau 1) [251]. Par ailleurs, la dose de charge comporte un risque de surdosage (quininémie > 20 mg/l chez 8 % des nourrissons), d'allongement pathologique du QRS, d'oculotoxicité et de décès chez les nourrissons (niveau 4) [307]. En France, la dose de charge discutée en 1999 en raison de l'absence de bénéfice démontré et du risque de toxicité [249], n'est toujours pas recommandée chez l'enfant (accord professionnel).

La coexistence de présentations de sels de quinine ayant des teneurs en base différentes expose aux risques de sous-dosage ou de surdosage, prévenus par la rédaction de protocoles et par la mise à disposition au sein d'un hôpital d'une seule présentation de quinine injectable. Le Quinimax[®], dont la teneur en alcaloïdes-base est de 100 %, a une biodisponibilité équivalente par voie veineuse et orale et doit être privilégié. La réalisation de dilutions est source d'erreurs de prescription, ce qui impose des précautions rigoureuses. Chez l'enfant malnutri, le risque de surdosage n'a pas été confirmé (niveau 2) [308], d'où l'absence de nécessité de modifier les posologies (grade C) [36].

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 plasmatique doit être effectué à partir de la 24^e heure (accord professionnel) [249]. En l'absence d'étude pharmacocinétique chez le nouveau-né, le traitement repose sur la quinine aux mêmes posologies que chez l'enfant plus âgé (grade C) [36, 307].

Si l'utilisation de la quinine IV est impérative en présence de signes de gravité notamment cliniques, elle est plus discutable en leur absence. Selon les données de 1996-2003 du CNRP, la plupart des 646 enfants avec hyperparasitémie, sans autre critère de gravité, ont reçu un traitement oral exclusif, sans quinine : 85 % des enfants avec des parasitémies de 4 à 10 %, 3/4 des enfants avec des parasitémies de 10 à 20 % et 2/3 des enfants avec plus de 20 % de parasitémie. Tous ont guéri avec ce seul traitement. Ces données suggèrent qu'une hyperparasitémie entre 4 et 10 %, sans autre signe de gravité, peut être traitée par un antipaludique oral (grade C) [36], de préférence dans une unité de surveillance continue (accord professionnel). Chez l'enfant de moins de 30 mois, une surveillance particulièrement attentive est justifiée car le risque d'aggravation est plus élevé (niveau 4) [309,310].

Le relais par voie orale est effectué dès que l'état de l'enfant le permet par l'un des antipaludiques oraux précédemment décrits (Tableau 6). La quinine est donnée à la même posologie (sauf chez le nourrisson, les comprimés de Quinimax[®] n'étant pas

adaptés aux poids inférieurs à 9 kg) pour un total de 7 jours. Pour les autres antipaludiques, il est d'usage de faire une cure complète. Le relais par la méfloquine, l'halofantrine (sous surveillance de l'ECG) ou l'artéméther-luméfantrine s'effectue 12 heures après l'arrêt de la quinine. Le relais par atovaquone-proguanil ne nécessite pas de délai. En cas de coma, le traitement par voie IV est maintenu au minimum 24 heures après le réveil. Après un coma, l'OMS déconseille le relais par méfloquine, en raison du risque de séquelles neuropsychiatriques plus élevé (grade C) [36]. La poursuite de la chimioprophylaxie est inutile après un traitement curatif, en raison de l'absence de formes hypnozoïtes de *P. falciparum* (grade C) [249].

En zone d'endémie, d'autres voies d'administration de la quinine se sont montrées équivalentes à la voie veineuse dans le paludisme grave, tant sur le plan pharmacologique que clinique (niveau 1) [77]. Plusieurs travaux récents l'ont confirmé, tant pour l'administration intramusculaire, même en dose de charge (niveau 1) [311], que pour la voie intra-rectale (niveau 1) [230, 312]. Ces voies d'abord ne sont pas recommandées en France (accord professionnel). La voie intra-osseuse, en cas d'accès veineux impossible, permet d'administrer, dans le cadre de l'urgence, la quinine comme tous les produits utilisés par voie intraveineuse : solutés, médicaments, transfusions (grade 1) [77].

2. Les dérivés de l'artémisinine

Plusieurs essais en zone d'endémie les ont comparés à la quinine chez l'enfant. Tous ont montré une excellente tolérance et une efficacité équivalente, par voie IV ou IM, à celle de la quinine IV avec dose de charge, avec cependant une tendance au réveil de coma plus tardif, malgré une clairance parasitaire plus rapide (niveau 1) [313]. L'OMS les recommande, au même titre que la quinine avec dose de charge (grade A) [77]. Leur utilisation en monothérapie expose à des rechutes précoces du fait d'une demi-vie courte, d'où l'intérêt d'un relais par un autre antipaludique, notamment la méfloquine, synergique *in vitro* avec l'artémisinine (niveau 1) [314].

En France, seul le Paluther[®] (artéméther) est distribué à l'hôpital et en ATU à titre nominatif. Sa posologie est la même que dans le paludisme simple : 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1, puis 1,6 mg/kg/j en injection intramusculaire unique de J2 à J5. L'artéméther n'est utilisé en France que dans le paludisme grave et en cas de résistance ou de contre-indication formelle à la quinine (antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou d'allergie notamment), en raison des réserves liées à la neurotoxicité observée en expérimentation animale (grade C) [307].

L'artésunate intraveineux, dont la supériorité sur la quinine a été montrée récemment chez l'adulte, est en cours d'étude chez l'enfant et n'est pas disponible en France.

3. Autres antipaludiques

Des auteurs ont montré, au Burundi, que la méfloquine administrée par sonde nasogastrique pouvait constituer, en l'absence d'antipaludique de référence, une alternative efficace dans le paludisme grave (niveau 2) [315]. Ce schéma n'est pas recommandé en France (accord professionnel).

4. Antibiotiques

Leur place reste limitée, qu'il s'agisse de la doxycycline (après l'âge de 8 ans) ou de la clindamycine, qui sont utilisées dans le paludisme grave en association avec la quinine lors d'une résistance supposée à la quinine (grade A) [249].

4.2.2 Traitement symptomatique

En cas d'hypovolémie, le remplissage vasculaire doit intégrer le risque d'œdème pulmonaire lésionnel et/ou de majoration d'une hypertension intracrânienne. L'acidose est un facteur de gravité qui peut être associé à un choc hypovolémique et/ou à une atteinte neurologique [270,316,317]. Dans le cadre de l'acidose, une étude randomisée chez l'enfant a mis en évidence un bénéfice clinique, en termes de survie, de l'utilisation de l'albumine à 4,5 %, par rapport au sérum physiologique, en particulier chez les enfants présentant un coma [318]. Une autre étude a confirmé l'intérêt de l'utilisation de l'albumine par rapport à une macromolécule de synthèse [276]. Ces données, bien que limitées, suggèrent la supériorité de l'albumine à 4 % comme soluté de remplissage, en cas de choc associé à un coma (Niveau 2, Grade B) [152,319]. En dehors de cette situation, l'hypovolémie doit être corrigée par du sérum physiologique (grade B) [152,319].

Dans les hypertensions intracrâniennes d'origine palustre, l'utilisation du mannitol n'a pas formellement démontré son efficacité et doit être prudente [320]. Elle sera en général précédée des mesures de réanimation habituelles pour la prise en charge d'une HTIC.

Chez l'enfant présentant un coma, le traitement préventif des convulsions par le phénobarbital a été remis en question dans un essai randomisé *versus* placebo [321]. Ce traitement préventif a permis de réduire les crises convulsives (OR : 0,32) mais il a été associé à une augmentation de la mortalité (OR : 2,39) en rapport avec des arrêts respiratoires. De ce fait, la prévention des convulsions par un traitement barbiturique ne peut s'envisager que chez un enfant préalablement intubé (niveau 2, grade A).

Les indications transfusionnelles doivent tenir compte de la tolérance, de la profondeur de l'anémie et de l'importance de la parasitémie. Elles sont posées au cas par cas et ne sont pas systématiques [322].

Outre l'hypoglycémie, particulièrement importante à dépister à l'arrivée et pendant tout le traitement, des troubles hydro-électrolytiques, hyper- ou hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie et hyponatrémie, sont fréquents chez l'enfant présentant un accès grave [323-325]. Ces anomalies doivent être évaluées et corrigées sous surveillance étroite.

Les bactériémies doivent être recherchées systématiquement. Les données disponibles en zone d'endémie montrent qu'elles peuvent compliquer près de 8 % des formes graves, voire 12 % chez le nourrisson (niveau 4) et tripler leur létalité en zone d'endémie [98]. Certains proposent une antibiothérapie systématique, à large spectre, jusqu'à l'exclusion d'une infection bactérienne [152,326]. Au moindre doute, une antibiothérapie probabiliste à large spectre devra être administrée (accord professionnel).

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 (CP).

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

5.1.1 Qui doit conseiller cette prévention ?

Tous les médecins généralistes et les pédiatres hospitaliers, libéraux ou exerçant en PMI, sont amenés à donner des conseils aux futurs voyageurs. Ce sont eux qui connaissent avec le plus de précision l'état de santé de ces sujets et sont donc à même de personnaliser les conseils et d'apprécier l'observance que l'on peut attendre. Ce sont également eux qui seront contactés en cas de difficultés au retour du séjour.

Le médecin du travail a une place privilégiée pour les conseils concernant les déplacements professionnels.

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 à des cas difficiles : vaccination contre d'autres maladies tropicales, terrains particuliers, voyages particuliers (tour du monde...). Les conseils téléphoniques ne peuvent être que limités et doivent s'adresser aux médecins traitants.

Une CP ne doit pas être prescrite par téléphone. La délivrance des médicaments antipaludiques ne peut se faire que sur ordonnance (arrêté du 7 janvier 1999) et la prescription d'une chimioprophylaxie est un acte personnalisé qui ne peut être effectué qu'au cours d'une consultation médicale.

Le pharmacien participe à l'information et a un rôle important de conseil pour ce qui concerne la protection contre les piqûres de moustiques. S'il peut contribuer aux conseils sur le choix d'une CP et l'intérêt de son observance, il n'est plus autorisé, depuis janvier 1999, à délivrer des antipaludiques, même en prévention, sans ordonnance.

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 cette prescription et comment les surmonter ?

Méconnaissance de la nécessité d'une CP par les voyageurs

En France, comme dans le reste de l'Europe, la survenue d'un paludisme à *P. falciparum*, chez l'adulte ou l'enfant, témoigne presque toujours d'une chimioprophylaxie absente ou inadaptée [21,26]. La sensibilisation vis-à-vis du risque de paludisme par les professionnels de santé, les voyagistes et dans les aéroports doit être renforcée. C'est particulièrement vrai pour les migrants qui représentent actuellement le principal groupe à risque de paludisme d'importation.

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 est nécessaire d'uniformiser les recommandations au niveau national en s'appuyant sur celles publiées chaque année dans le BEH de l'Institut de Veille Sanitaire, sous l'égide du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, devenu le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) [327]. Une uniformisation au niveau européen serait également souhaitable. Depuis 2005, la classification française des pays en groupes 1, 2 et 3 pour la chimiorésistance aux divers antipaludiques ne présente pas de discordance majeure avec la classification de l'OMS (zones I, II, III et IV), en dehors de quelques pays d'Afrique de l'Ouest non côtiers et de Madagascar. Les données actuellement disponibles pour les médecins prescripteurs sont le plus souvent globales et ne permettent pas de prendre en compte le risque réel en fonction des zones visitées, de la saison et des conditions du voyage. La mise à jour de ces données doit être régulière, l'évolution vers plus de précision devrait être un objectif.

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 (www.invs.sante.fr).

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 CP, cette dimension économique doit être prise en compte, pour éviter de délivrer une ordonnance qui ne pourra pas être assumée financièrement par les voyageurs.

Tous ces obstacles font réfléchir à la manière de mieux faire passer les messages : formation et information des médecins (sites internet, EPU, réseaux ville-service hospitalier référent), séances d'information des familles avec animation, aide de traducteurs, voire d'un ethnologue.

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'insecticides, la protection vestimentaire avec le port de vêtements imprégnés d'insecticides et les répulsifs cutanés.

5.2.1 La moustiquaire imprégnée

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.

Les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes ont montré leur efficacité (niveau 1) et sont recommandées (grade A) [328-330]. La toxicité de l'insecticide déposé sur la moustiquaire est considérée comme nulle (niveau 1) [331,332]. La durée d'efficacité d'une moustiquaire imprégnée est de 2 à 6 mois (3 à 4 lavages) mais on trouve de plus en plus fréquemment des moustiquaires efficaces plusieurs années [333]. La moustiquaire peut aussi être ré-imprégnée. Elle peut être utilisée durant la nuit mais aussi durant les périodes de repos des jeunes enfants [334].

5.2.2 La protection vestimentaire

Le port de vêtements couvrants et amples (chemise à manches longues, pantalon et chaussettes) à partir du coucher du soleil assure une efficacité incomplète. L'imprégnation des vêtements par de la perméthrine est recommandée chez l'enfant comme chez l'adulte (grade B) [335]. La durée d'efficacité de l'imprégnation est de l'ordre de 5 lavages. Des vêtements

pré-imprégnés, dont la durée d'efficacité est de plusieurs semaines, ont pu être testés chez l'adulte [336]. La perméthrine appliquée sur les vêtements peut être considérée comme sans danger [337].

5.2.3 Les répulsifs cutanés

Les quatre principes actifs suivants, qui éloignent les moustiques sans toutefois les tuer, ont une efficacité contre les piqûres d'anophèles, sur le terrain, pendant au moins 6 heures, s'ils sont utilisés à des concentrations suffisantes (grade A) [327, 338, 339] :

- le diéthyltoluamide, ou DEET, à une concentration de 20 à 50 % (niveau 1) [340] ;
- le p-menthane-3,8 diol, ou citriodiol, à une concentration de plus de 20 % (niveau 1) [341] ;
- l'icaridine, ou KBR 3023, à une concentration de plus de 20 % ;
- et l'éthyl-butyl-acetyl-amino-propionate, ou IR 3535, à une concentration de plus de 20 % (niveau 2) [342].

L'association de DEET à 20 % et de perméthrine à 0,5 % a aussi montré son efficacité dans le cadre de la prévention du paludisme de l'enfant de plus de 5 ans (niveau 1) [343,344].

L'absorption cutanée de ces substances est variable et leur toxicité chez l'enfant n'a jamais été étudiée. La barrière hémato-encéphalique protège le cerveau des substances toxiques à partir de l'âge d'environ 6 mois [345]. Ainsi, au Canada, l'usage des répulsifs est déconseillé au-dessous de 6 mois [340]. La toxicité neurologique du DEET à forte concentration [346,347] est source de débats [340,348,349]. Aux Etats-Unis, le DEET à 30 % est recommandé au-dessus de l'âge de 2 mois (avis d'expert) [350]. Au Royaume-Uni, le DEET peut être utilisé dès l'âge de 2 mois, à la concentration de 50 % [351]. En France, en l'attente de la législation européenne, un groupe d'experts sur les produits biocides de l'AFSSAPS s'est réuni et a élaboré des recommandations dans le cadre des épidémies de Chikungunya et de dengue. Dans ces circonstances, pour les enfants en-dessous de 30 mois, en raison de l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique et du système enzymatique et/ou de l'absence de données de sécurité chez l'animal juvénile, l'AFSSAPS, par précaution, ne recommande aucun produit. Toutefois, le HCSP juge qu'il est difficile d'interdire tout répulsif aux enfants de moins de 30 mois lorsqu'un risque majeur de contracter une maladie grave existe, que ce soit dans un contexte épidémique ou surtout pour un séjour de courte durée. Il convient alors d'évaluer les risques et les bénéfices attendus et de distinguer l'utilisation temporaire, brève de répulsifs lors d'un court séjour, de celle prolongée, répétée, par des résidents en zone d'endémie/épidémie. Le HCSP, en complément de l'utilisation de moustiquaires et de vêtements imprégnés, juge qu'il est possible 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 [327].

Le citriodiol présente un risque théorique de convulsion mais cet effet n'a jamais été rapporté en 15 ans d'utilisation, ce qui suggère un excellent rapport bénéfice-risque pour la protection des jeunes enfants dès l'âge de 6 mois.

L'icaridine possède une toxicité hépatique chez l'animal.

L'IR 3535 n'a jamais conduit à des effets secondaires graves. Le fabricant ne le recommande cependant pas à une concentration de plus de 20 % chez l'enfant de moins d'un an.

L'application d'insectifuge durant la grossesse n'a été étudiée qu'une seule fois [352]. Dans cette étude, l'absence de toxicité du DEET à 20 %, appliqué chez la femme après le premier trimestre de grossesse, a été montrée pour elle, pour son fœtus et pour le développement neurologique du nourrisson (grade B). Les américains [350] et les britanniques [351] ne restreignent pas l'application de DEET chez les femmes enceintes ou allaitant un enfant de plus de 2 mois, contrairement à la société canadienne de pédiatrie qui le déconseille chez la

femme enceinte ou allaitante [340]. L'IR 3535 est le seul répulsif non contre-indiqué par l'AFSSAPS chez la femme enceinte, à des concentrations de 20 à 35 %, compte tenu de l'absence de notification d'effets indésirables chez le nouveau-né et le nourrisson, après plus de 20 ans d'utilisation pendant la grossesse (avis d'expert) [327]. Le même constat peut être porté pour le citriodiol, avec un recul de 15 ans.

Chez l'adulte, les mêmes répulsifs sont utilisés avec des concentrations pouvant être supérieures (citriodiol de 30 à 50 %, DEET de 30 à 50 %, IR 3535 de 20 à 35 %).

En pratique, les recommandations sont celles de l'AFSSAPS, publiées dans le BEH n° 24 du 12 juin 2007 [327] (Tableau 7). Le HCSP juge possible, comme indiqué ci-dessus, l'utilisation du DEET dès l'âge de 2 mois.

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 de 20 à 30 %, IR 3535 20 % (à partir de 12 mois).

Quel que soit le répulsif, il faut limiter le nombre d'applications (grade A) à une fois par jour en dessous de 30 mois, deux fois par jour entre 30 mois et 12 ans, et trois fois par jour après 12 ans et éviter les applications massives sur de longues périodes. Le répulsif doit être appliqué sur la plus petite surface de peau découverte non lésée. Il ne faut pas enduire les lèvres, les paupières, les doigts, et les zones de peau lésées des enfants. Il est préférable de laver la peau enduite quand le risque de piqûre cesse.

5.2.4 Autres mesures

Les insecticides atmosphériques nécessitent une alimentation électrique continue (diffuseurs utilisant des plaquettes ou du liquide insecticides) et peuvent avoir une efficacité variable selon l'aération de la pièce (serpentins insecticides).

La climatisation d'une pièce close diminue l'activité du moustique. Elle doit être associée à l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée, ou à la diffusion atmosphérique d'un insecticide pyréthrianoïde.

Les dispositifs électroniques à ultrasons, les bracelets, colliers, ou bandes imprégnées d'insectifuge, les pièges à moustiques, la plupart des huiles essentielles, la vitamine B1 orale ont une efficacité limitée ou nulle [353,354].

Tableau 7
Recommandations de l'AFSSAPS pour l'utilisation des répulsifs cutanés [327]

| 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. Éviter 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.

5.3 La chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie 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 ?

Informations concernant le voyageur

Interrogatoire

Il précise les antécédents et les pathologies sous-jacentes, notamment allergiques, cardiovasculaires et neuropsychiques (en particulier, pour les enfants, antécédents de convulsions, fébriles ou non). La présence d'un déficit en G6PD ne contre-indique aucune des chimioprophylaxies prescrites actuellement en France.

Il recherche, vis-à-vis des molécules prescrites en CP, les contre-indications liées à l'âge ou à l'état de grossesse et les interactions médicamenteuses avec d'éventuels traitements en cours, ainsi que les disponibilités financières du voyageur [355].

Il apprécie 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.

Examen clinique

L'halofantrine n'étant pas recommandée en traitement de réserve, la réalisation systématique d'un ECG n'est pas nécessaire.

Informations concernant le voyage

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. Celui-ci dépend :

- des différentes zones traversées ou visitées ;
- de la saison ;
- de la durée du séjour ;
- de la nature du milieu (urbain, rural...) ;
- des conditions matérielles du séjour (notamment hébergement) ;
- et du motif du voyage.

Au terme de ce bilan, le médecin devrait être en mesure d'évaluer le risque réel d'exposition. Il peut parfois être amené à déconseiller certains voyages, notamment pour les nourrissons trop jeunes pour recevoir la prophylaxie adéquate à une zone de haute résistance, les femmes enceintes et certains sujets particulièrement fragiles.

Il faut rappeler ici l'absence de protection du nouveau-né, ou du nourrisson nourri au sein, par la chimioprophylaxie suivie par sa mère (grade C). A l'opposé, l'appréciation d'un risque faible [séjour bref (< 7 jours) en zone de faible transmission], pourra dans certains cas conduire à l'abstention de chimioprophylaxie en renforçant les mesures anti-vectorielles (accord professionnel).

5.3.2 La chimioprophylaxie est-elle toujours nécessaire ?

De façon générale, il est indispensable pour toute prescription de CP, d'évaluer le rapport bénéfico-risque pour le voyageur. Dans les situations où le risque d'effets secondaires graves de l'antipaludique est plus important que le risque d'impaludation (notamment dans la plupart des régions touristiques d'Asie et d'Amérique du Sud, pour des séjours brefs « classiques »), il est licite de ne pas prescrire de CP [356].

Selon la destination

Une CP n'est pas nécessaire dans certains pays, régions ou villes dont la liste est régulièrement mise à jour [327]. C'est notamment vrai en Asie et en Amérique du Sud mais beaucoup moins en Afrique [356].

Lors de séjours dans certains pays où la transmission du paludisme est sporadique (liste mise à jour annuellement dans le BEH [327]), il est admissible de ne pas prendre de CP, à condition de pouvoir consulter en urgence en cas de fièvre durant le séjour et les deux mois qui suivent le retour [357]. La décision ne peut être prise qu'après consultation de spécialistes en médecine des voyages disposant d'informations précises et actualisées sur l'épidémiologie mondiale du paludisme et informés des modalités exactes du voyage.

Selon la durée du séjour

Pour toutes les autres destinations, 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 ?

Le choix doit se porter préférentiellement sur des produits ayant l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication cible. Cinq schémas prophylactiques sont recommandés en fonction de la destination : chloroquine, association chloroquine-proguanil, méfloquine, doxycycline et association atovaquone-proguanil (Tableau 8).

La chimioprophylaxie doit être commencée la veille ou le jour de l'arrivée dans la zone endémique, sauf dans le cas de la méfloquine.

5.4.1 Adultes sains

La chloroquine (Nivaquine®)

Elle a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires et n'est plus utilisée en prophylaxie que dans les rares pays du groupe I (zones sans chloroquinorésistance), à la posologie de 100 mg/j.

La CP est poursuivie 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs et cutanés [358,359]. Un bilan ophtalmologique est nécessaire avant le départ pour les traitements au long cours. Chez les expatriés ayant une acuité visuelle normale, un suivi clinique simple peut être effectué une fois par an. Chez les patients ayant une anomalie ophtalmologique préexistante, un suivi ophtalmologique plus rapproché peut être effectué.

L'association chloroquine-proguanil (Savarine® ou Nivaquine® + Paludrine®)

Le proguanil à la posologie de 200 mg/j, associé à la chloroquine 100 mg/j, peut être utilisé pour les pays du groupe 2 (zones avec chloroquinorésistance).

La CP est poursuivie 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

Les effets secondaires, en règle peu sévères, sont décrits dans 9 à 40 % des cas avec l'association chloroquine-proguanil [359-360]. Les plus fréquemment rapportés sont les diarrhées et les aphtes buccaux [358]. Les aphtes buccaux (liés au proguanil) sont signalés généralement en début de traitement et évoluent le plus souvent favorablement sans arrêt du traitement. Comparés au monohydrate de doxycycline, les événements médicaux gastro-intestinaux (épigastralgies, diarrhées, ulcères buccaux), ou cutanés (photosensibilisation, prurit, rash cutanés), sont plus fréquents avec l'association chloroquine-proguanil, avec comme conséquence une moins bonne compliance et un arrêt de la prophylaxie dans 5 % des cas [358,361]. Cette tendance à une plus grande fréquence d'incidents gastro-intestinaux et cutanés est également relevée dans une autre étude comparative versus doxycycline, méfloquine et atovaquone-proguanil [362].

La méfloquine (Lariam®)

La méfloquine a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires. Elle est utilisée dans les pays du groupe 3 (zones avec prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance), à la posologie chez l'adulte de 250 mg une fois par semaine. Le comprimé quadrisécable permet d'adapter le schéma posologique chez l'enfant de plus de 15 kg. Un test de tolérance en 2 voire 3 prises (au moins 10 jours avant le départ) est recommandé avant le départ en zone d'endémie, puisque la majorité des effets secondaires n'apparaissent qu'après la deuxième prise [327]. La prise hebdomadaire favorise l'observance.

La CP est poursuivie 3 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

La résistance à la méfloquine, d'abord observée en Thaïlande, Cambodge et Birmanie, s'est étendue au Bangladesh (et aux états Indiens limitrophes) et des cas ont été rapportés dans le bassin de l'Amazone [36].

Les effets secondaires surviennent dans 8 à 86 % des cas [363-366]. Les plus préoccupants sont d'ordre neuropsychique (insomnies, hallucinations, vertiges, céphalées, voire crises convulsives). La fréquence des troubles neuropsychiatriques rapportés ou déclarés varie en fonction des études, pouvant atteindre 27 % des cas. Dans une étude récente de tolérance intégrant 4 bras en chimioprophylaxie, chez des sujets non immuns (chloroquine-proguanil, méfloquine, doxycycline et atovaquone-proguanil), la méfloquine provoque une plus grande fréquence d'incidents neuropsychologiques classés comme modérés [362]. L'incidence des effets secondaires neuropsychiatriques sévères reste estimée à environ 1/10 000 à 1/13 000 [367]. Un certain nombre d'observations confirment la possibilité de survenue d'idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicides à la suite d'un traitement prophylactique par Lariam®. Il s'agit d'événements rares. Ce risque peut être réduit par le strict respect des contre-indications, notamment la dépression, par un ajustement au poids (< 45 kg) et par l'arrêt de la méfloquine en cas d'apparition de troubles. Le début du traitement prophylactique 17 jours avant le départ permettrait de détecter l'apparition de la grande majorité (75 %) des effets indésirables, avant l'exposition au risque palustre [327]. L'apparition sous traitement de troubles neuropsychiques, même mineurs (tristesse inexplicée, céphalées, troubles du sommeil, vertiges) doit conduire à interrompre immédiatement la prophylaxie par méfloquine et faire proposer une prophylaxie alternative [327].

L'éventualité de tels accidents fait contre-indiquer en pratique la méfloquine en prophylaxie chez les pilotes d'avion, bien qu'une étude contrôlée, réalisée chez les pilotes en exercice de vol simulé, n'ait pas montré d'altération de leurs performances [366]. Les autres effets secondaires sont digestifs (3,5 à 30 % des cas) et plus rarement cardiaques [364].

Des méta-analyses colligeant les données disponibles sur la tolérance de la méfloquine donnée en chimioprophylaxie montrent qu'elle prévient efficacement le paludisme mais qu'elle a des effets secondaires qui diminuent son acceptabilité [360,368]. La méfloquine est plus mal tolérée que le placebo, avec un nombre d'arrêt de chimioprophylaxie plus fréquent. Par rapport à d'autres protocoles de chimioprophylaxie (chloroquine, chloroquine-proguanil et doxycycline), la tolérance est comparable, avec cependant une tendance plus marquée à une interruption de la chimioprophylaxie avec la méfloquine. La grossesse n'est plus une contre-indication en prophylaxie.

La doxycycline (Doxypalu[®], Granudoxy[®])

La doxycycline a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires. Elle a prouvé son efficacité en chimioprophylaxie, y compris dans les zones de multirésistances [369,370]. Elle est utilisée en chimioprophylaxie dans les pays du groupe 3, à la dose quotidienne de 100 mg chez l'adulte ou l'enfant de plus de 40 kg. L'observance journalière est impérative en raison d'une demi-vie de l'ordre de 18 heures.

La CP est poursuivie 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie.

La doxycycline donnée en chimioprophylaxie est très bien tolérée, que ce soit dans les études menées contre placebo, ou dans les travaux comparatifs avec d'autres protocoles de chimioprophylaxie [362]. Les effets indésirables neuropsychiatriques sont significativement moins fréquents qu'avec la méfloquine [363]. La fréquence des notifications d'effets indésirables évaluée sur 80 000 patients avec le monohydrate de doxycycline est de 0,6 pour 10 000 traitements. Les principaux effets classiquement rapportés en cours de prophylaxie sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), cutanés (rashes, photodermatoses par phototoxicité, photo-onycholyse), neurologiques (vertiges et céphalées) et gynécologiques (candidose vaginale). La classique photosensibilisation à la doxycycline est dose dépendante et beaucoup moins fréquente lors de la prise quotidienne de 100 mg, par rapport à des doses de 200 mg [371].

Dans la surveillance médicale exercée dans les armées françaises, la notification des effets secondaires de la doxycycline lors de son utilisation en chimioprophylaxie retrouve entre 2 et 5 effets indésirables notifiés pour 1000 prophylaxies débutées. On retrouve les effets indésirables cités plus haut, avec une fréquence importante des effets secondaires cutanés qui représentent les trois-quarts des incidents signalés, devant les effets secondaires digestifs et neuropsychiatriques (Boutin JP et col. données non publiées, 2005). Les œsophagites, signalées dans une étude réalisée dans les forces armées américaines [372], sont en fait très rares avec les formes monohydrate, présentées sous forme de comprimé pelliculé et le respect des précautions simples comme la prise de la prophylaxie au milieu d'un repas, avec un verre d'eau et au moins une heure avant le coucher. Comme tout antibiotique, la doxycycline est susceptible de sélectionner des souches bactériennes résistantes.

L'association atovaquone-proguanil (Malarone[®])

Ce produit, disponible en France depuis 2001, est actif sur les stades sanguins des différentes espèces plasmodiales [240].

L'activité sur les formes intrahépatiques de *P. falciparum* permet de préconiser l'arrêt du traitement prophylactique le 7^e jour après avoir quitté la zone d'endémie [373]. Il faut recommander la prise au cours d'un repas, pour s'assurer d'un taux sérique optimum.

Selon l'AMM actuelle, l'association atovaquone (250 mg)-proguanil (100 mg) est indiquée en prophylaxie pour des durées inférieures à 3 mois, dans les pays des groupes 2 et 3. Des résistances à cette association ont déjà été décrites en Afrique, cependant aucun échec prophylactique associé à une résistance n'a été confirmé.

Les données françaises et internationales concernant les effets secondaires de cette association montrent une bonne tolérance [240, 362].

5.4.2 Femmes enceintes

Une femme enceinte doit éviter, dans la mesure du possible, de se rendre en zone impaludée.

Si le séjour ne peut être évité, la chloroquine pour le groupe 1 et l'association chloroquine-proguanil pour le groupe 2, peuvent être prescrites sans réserve. La méfloquine, ou l'association atovaquone-proguanil (en l'absence d'alternative), sont possibles en cas de séjour dans les pays du groupe 3. L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées à la méfloquine n'a apparemment relevé aucun effet malformatif ou foetotoxique de ce médicament donné en prophylaxie. Le nombre de grossesses exposées à l'association atovaquone-proguanil est encore insuffisant pour écarter tout risque [327].

La doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre, car elle expose l'enfant à naître au risque de coloration des dents de lait. Une grossesse doit être évitée pendant cette prophylaxie et pendant les 8 jours suivant la dernière prise.

5.4.3 Enfants

Les produits disponibles en France et les posologies sont indiqués dans le Tableau 9 [374].

Chloroquine (Nivaquine®)

Sa posologie moyenne est de 1,5 mg/kg/j. Elle n'est utilisée seule que dans les rares cas de voyage dans un pays du groupe 1. La présentation en sirop est plus adaptée aux nourrissons et se conserve à température ambiante au maximum 15 jours. La toxicité potentielle impose de garder les boîtes hors de portée des enfants, pour éviter une absorption accidentelle, dangereuse à partir de 25 mg/kg en une prise. Elle est très bien tolérée mais présente une amertume, atténuée par la prise concomitante d'un aliment sucré (écraser et mixer les comprimés avec de la confiture ou de la pâte à tartiner, mélanger le sirop avec du miel).

Proguanil (Paludrine®)

Il n'est utilisé qu'associé à la chloroquine, à la dose moyenne de 3 mg/kg/j, chez l'enfant de moins de 15 ans. L'association fixe chloroquine-proguanil (Savarine®) est réservée à l'adulte et à l'enfant au-dessus de 15 ans, ou de 50 kg. Le proguanil peut entraîner quelques effets secondaires, gastro-intestinaux notamment.

Méfloquine (Lariam®)

Sa demi-vie longue (20 jours en moyenne) permet une prise hebdomadaire, à la dose moyenne de 5 mg/kg chez l'enfant, avec une boisson au coca, ou du chocolat, pour une meilleure acceptabilité. Les effets secondaires en prophylaxie sont rares et en général bénins. Les contre-indications sont les antécédents de convulsions, ou de troubles psychiatriques et en usage préventif, un poids inférieur à 15 kg (environ 3 ans) en France. Dans cette indication, le Lariam® est prescrit en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis dès 6 kg [351,375]. La notion de séjour de plus de 3 mois n'est plus un obstacle à sa prescription. Un test de tolérance (une dose 10 jours et 3 jours avant le départ) est recommandé.

Atovaquone-proguanil (Malarone®)

La forme en comprimés Enfants (62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil) est indiquée en prophylaxie à partir de 11 kg (1 comprimé/10 kg) en France. Aux Etats-Unis, la Malarone® a été récemment proposée à partir de 5 kg : ½ comprimé de 5 à 8 kg, ¾ de comprimé de 8 à 10 kg [376]. Il est conseillé de prendre les comprimés avec un repas ou une boisson lactée et de les écraser chez les enfants de moins de six ans, pour éviter une fausse route. Chez l'enfant au-delà de 40 kg, il faut utiliser la forme adulte. L'efficacité et la tolérance sont excellentes

(niveau 1) [376-378] mais le coût élevé est un obstacle à la prescription chez les familles aux ressources limitées. Le traitement doit être débuté la veille ou le jour du départ et poursuivi jusqu'à 7 jours après le retour de la zone d'endémie. Sa durée d'administration est actuellement limitée à 3 mois en France, compte tenu de la durée des études ayant conduit à sa mise sur le marché. Elle n'est pas limitée dans d'autres pays, Etats-Unis notamment (grade C) [375], plusieurs études ayant montré une bonne tolérance à long terme du proguanil chez l'enfant voyageur et de l'atovaquone pris en prophylaxie par des enfants infectés par le VIH [376].

Doxycycline (Doxypalu® comprimés à 50 ou 100 mg, Granudoxy® comprimés à 100 mg)

Elle est contre-indiquée en dessous de l'âge de 8 ans. Sa posologie est de 1 cp à 50 mg/j en dessous de 40 kg et de 1 cp à 100 mg/j au-dessus de 40 kg, à débiter la veille ou le jour du départ. On conseille une prise le soir au cours du repas, au moins 1 h avant le coucher, pour limiter les effets secondaires digestifs et cutanés (photosensibilisation).

Schémas prophylactiques chez l'enfant

En France, les recommandations officielles, actualisées chaque année en fonction de l'évolution des résistances et des données thérapeutiques, émanent du HCSP (grade A) [327]. Les bases du choix reposent sur trois critères :

- le(s) pays visité(s) ;
- les modalités et la durée du séjour ;
- et enfin le contexte médical : âge, poids, antécédents, traitements.

Pour un pays du groupe 1, la chloroquine peut encore être prescrite seule. Pour un pays du groupe 2, on prescrit l'association chloroquine-proguanil, ou l'atovaquone-proguanil si le séjour dure moins de 3 mois et que l'enfant pèse plus de 11 kg. Pour un séjour dans un pays du groupe 3, on peut choisir la méfloquine en l'absence de contre-indication, l'atovaquone-proguanil en l'absence des réserves ci-dessus, ou la doxycycline. Cette dernière, en raison de son coût faible, est préférée par certains, pour favoriser l'observance chez les familles de bas niveau socio-économique qui se rendent en zone 2 ou 3.

Chez le nourrisson de poids < 9 kg, le choix est limité en France à la chloroquine, ce qui nécessite de renforcer les mesures antivectorielles, moustiquaire imprégnée notamment. Cependant, la prescription, hors AMM, de méfloquine ou d'atovaquone-proguanil représente une alternative à partir de 5 kg (accord professionnel). En cas d'allaitement, il faut vérifier que la mère ne prend pas de produit contre-indiqué, notamment la doxycycline ou l'atovaquone-proguanil (accord professionnel).

5.4.4 Autres situations

Populations migrantes

Ces sujets, lorsqu'ils se rendent en zone impaludée (pays d'origine ou autre), doivent bénéficier de la même chimioprophylaxie que les autres sujets non immuns. La limite est souvent financière, amenant à privilégier les molécules les moins onéreuses à efficacité égale (intérêt de la doxycycline).

Sujet âgé et/ou immunodéprimé

Il n'existe pas de données spécifiques concernant ces populations. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être soigneusement évalué.

Patient infecté par le VIH

Les médicaments antipaludiques n'ont pas d'interférence connue avec l'infection virale. Chez le patient VIH+, le peu de données disponibles ne fait pas apparaître de risque évident d'interactions entre antirétroviraux et antipaludiques, qui doivent être utilisés aux doses

usuelles, en dehors peut-être de l'atovaquone, qui peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'indinavir.

5.5 Durée de la chimioprophylaxie

5.5.1 Courts séjours (< 3 mois)

La chimioprophylaxie doit être maintenue pour tous les sujets pendant la durée du séjour et au retour, selon les modalités du traitement choisi.

5.5.2 Séjours prolongés (> 3 mois) et expatriés

La chimioprophylaxie doit être maintenue le plus longtemps possible. Concernant la méfloquine (utilisée jusqu'à 2 ans et demi chez les Peace Corps) et la doxycycline (utilisée jusqu'à 2 ans dans le traitement de l'acné, ou plus longtemps dans le traitement d'infections chroniques), il n'y a pas d'élément dans la littérature limitant leur utilisation dans le temps [379]. La durée d'utilisation de l'atovaquone-proguanil recommandée dans de nombreux pays européens, dont la France, est d'un maximum de 3 mois mais elle est sans limite de temps aux USA [379]. La durée maximale d'utilisation publiée est de 34 semaines [379] mais l'utilisation prolongée de l'atovaquone-proguanil reste limitée par son coût. La chloroquine et l'association chloroquine-proguanil ne connaissent pas de limite d'utilisation dans le temps mais une surveillance ophtalmologique est nécessaire [379] avant traitement, puis tous les 2 ans.

En cas de longs séjours et d'expatriation, on recommandera aux voyageurs et expatriés une chimioprophylaxie de 6 mois au minimum, puis de prendre contact localement avec un médecin ou un organisme qualifié, pour évaluer la pertinence d'une chimioprophylaxie prolongée, selon le type de séjour et la zone visitée [379]. En zone sahélienne, plutôt que l'absence totale de CP, la prise de la CP peut se limiter à couvrir la saison des pluies, en poursuivant 1 mois après la fin des pluies (CP saisonnière) [379].

5.5.3 En cas de traitement curatif au retour

En cas de traitement curatif bien conduit au retour, il n'est pas nécessaire de poursuivre une chimioprophylaxie. Si le traitement curatif se termine moins de 10 jours après le retour, il persiste un risque théorique de 2^e accès (en cas de piqûre infectante en fin de séjour). Il convient de prévenir le patient de ce risque et d'insister sur la nécessité d'une surveillance avec contrôle du FGE à J7 et J28 après le traitement.

Tableau 8
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 ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas | Séjour + 4 semaines après 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 ou Méfloquine 250 mg (Lariam®) une prise par semaine ou Monohydrate de doxycycline 100 mg (Doxypalu® , Granudoxy®Gé) une prise par jour, le soir | Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs 10 j avant + séjour + 3 semaines après Séjour + 4 semaines après |

Tableau 9
Chimio prophylaxie 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.

5.6 Place du traitement de réserve

5.6.1 A qui peut-il s'adresser ?

En France, 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 (accord professionnel) [327].

La prise de ce traitement s'entend sur le lieu du séjour, en zone d'endémie. Il ne doit pas être envisagé en France, où la confirmation parasitologique est indispensable avant tout traitement, sauf dans certaines situations d'urgence, rares, où l'on serait amené à effectuer un traitement présomptif.

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 [380,381].

Chez l'enfant, les paludismes survenant sous prophylaxie sont volontiers frustes ou atypiques et de diagnostic difficile (niveau 4) [382]. Toute symptomatologie fébrile survenant au cours (après 7 jours de séjour) du voyage (fièvre isolée ou avec signes digestifs, syndrome grippal etc.) doit *a priori* être considérée comme pouvant être d'origine palustre et être investiguée comme telle. De plus, chez l'enfant, il ne faut pas méconnaître une autre cause de fièvre potentiellement grave, ce qui impose un avis médical rapide, même en cas de traitement présomptif (accord professionnel) [327]. Ainsi, 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, ni d'ailleurs les méthodes d'auto-diagnostic (accord professionnel).

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

L'antipaludique utilisé doit agir rapidement, être bien toléré et très efficace sur des souches plasmodiales éventuellement chimiorésistantes qui peuvent circuler dans la région du séjour. Seul un antipaludique administré par voie orale entre dans ce cadre.

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

Le recours à une spécialité achetée hors de France n'est pas adapté au traitement de réserve. Il convient d'attirer l'attention sur le grand nombre de contrefaçons (c'est-à-dire des préparations contenant peu ou pas de substances actives) circulant dans les pays en développement [383, 384]. La liste ci-jointe (Annexe 1) est non exhaustive et strictement informative. Elle n'a pour objectif que de repérer comment un accès fébrile, documenté ou non, dans le cadre d'un rapatriement, a pu être traité et de prévenir une toxicité cumulative en cas d'indication à un traitement de deuxième ligne.

Chez l'enfant, il n'y a pas de traitement de réserve idéal. L'halofantrine n'est plus indiquée du fait de sa cardiotoxicité. A partir de 5 kg, on peut prescrire l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfántrine, de préférence à la méfloquine (accord professionnel). Ces produits remplacent la quinine orale, dont la posologie contraignante et les effets secondaires gênent l'observance.

5.7 Conclusions

La protection contre les piqûres de moustiques est essentielle pour la prévention du paludisme. Aucune chimioprophylaxie n'est aujourd'hui complètement efficace. La prescription d'une chimioprophylaxie est un acte médical qui doit être personnalisé. La survenue d'un paludisme doit toujours être envisagée au retour d'un pays intertropical, même après une chimioprophylaxie bien conduite.

Annexe 1
Spécialités d'antipaludiques disponibles hors France métropolitaine (liste non exhaustive)

| Spécialité | Molécule | Producteur |
|-----------------|---|-------------------------------|
| A + M2® | Artesunate + Méfloquine | Cambodge |
| Alexin® | Dihydroartémisinine | GVS LBS Guyana, Inde |
| Alexin® | Dihydroartémisinine + Sulfadoxine + Pyriméthamine | GVS LBS Guyana, Inde |
| Amalar® | Sulfadoxine + Pyriméthamine | Brow et Burk, Inde |
| Antimal® | Sulfadoxine + Pyriméthamine | Neimeth Pharm, Nigeria |
| Arenax® | Artésunate | Swiss Pharma, Nigéria |
| Arinate® | Artesunate | Dafra Pharma, Belgique |
| Arsiquinoforme® | Formiate de quinine | Sanofi Aventis |
| Arsucam® | Artesunate + Amodiaquine | Sanofi Aventis |
| Arsumax® | Artesunate | Sanofi Aventis |
| Arte-Biosorp® | Artemisinine | Hovid, Malaisie |
| Artecef® | Arteether | Arecef, Pays-Bas, BV Germany |
| Artekin® | Dihydroartémisinine + Piperaquine | Hualijian, Chine |
| Artemax® | Dihydroartémisinine | G.A.P., Grèce |
| Artemedine® | Artemether | Kunming Pharmaceutical, Chine |
| Artemos® | B-artemether | ETDZS, Chine |
| Artenam® | Artemether | Ebewe Pharma, Australie |
| Artenam® | Artemether | Arenco, Belgique |
| Artenex® | Artesunate | Kinapahrma, Ghana |
| Artequin® | Artesunate + Méfloquine | Mepha, Suisse |
| Artésiane® | Artemether | Dafra Pharma, Belgique |
| Artesunate® | Artesunate | Guilin Pharmaceutical, Chine |
| Artesunat® | Artésunate | Mekophar, Chine |
| Arthesis® | Artesunate | NYD, Suisse |
| ASAQ Winthrop® | Artésunate + Amodiaquine | Sanofi aventis/DNDI |
| Askasunate® | Artésunate | Naxpar, Inde |
| AsunateDenk® | Artésunate | Denk Pharma, Allemagne |

| | | |
|----------------------|-----------------------------------|--|
| Camoquin® | Amodiaquine | Park Davis, Sénégal |
| Capsulae Artemetheri | Artemether | Kunming Pharmaceutical, Chine |
| Chloroquine® | Chloroquine | Creat, France |
| Coarsucam® | Artesunate + Amodiaquine | Sanofi Aventis |
| Coartem® | Artemether + Lumefantrine | Novartis, Suisse |
| Combimal® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Ajanta Pharma, Maurice |
| Coartesiane® | Artemether + Lumefantrine | Dafra Pharma, Belgique |
| Cotecxin® | Dihydroartemisinine | Beijing Cotec Pharamceutical, Chine |
| Duo cotecxin® | Dihydroartemisinine + Piperaquine | Beijin Cotec Pharmaceutical, Chine |
| E mal® | Alpha beta arteether | Themis, Inde |
| Evamal® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Evans Medicals, Nigeria |
| Falcimon kit® | Artesunate + Amodiaquine | Cipla ltd, Inde |
| Fansidar® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Roche |
| Flavoquine® | Amodiaquine | Hoescht Marion Roussel groupe Sanofi Aventis |
| Fralomin® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Medrel Pharma, Inde |

| | | |
|----------------------|--|-------------------------------|
| G-Sunate® fort | Artesunate | GVS LBS, Guyane |
| G-vither® | Artemether | GVS LBS, Guyane |
| Gvither forte kit® | Artemether | Gvs labs, Inde |
| Halfan® | Halofantrine | Glaxo Smith Kline |
| Injectio Artemetheri | Artemether | Kunming Pharmaceutical, Chine |
| Lapdap® | Chloroproguanil + Dapsone | Glaxo Smith Kline |
| Lariam® | Méfloquine | Roche |
| Larimal® | Artesunate + Amodiaquine | IPCA, Inde |
| Larither® | Artemether | IPCA, Inde |
| Lever® | Artesunate | Adams Pharma, Chine |
| Malanil® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Aurochem Pharma, Inde |
| Malareich® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Medreich Limited, Inde |
| Malarine® | Artesunate + Méfloquine | Mepha, Cambodge |
| Malarix® | Chlorhydrate de quinine + Chlorhydrate de quinidine + Chlohydrate de cinchonine + Chlorhydrate de cinchonidine | Expha,r Belgique |
| Malarone® | Atovaquone + Proguanil | Glaxo Smith Kline |

| | | |
|------------------------------|--|---------------------------------------|
| Malartin® 200 | Artesunate | Tri Health Hong Kong, Chine |
| Malastop® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Sterop, Belgique |
| Malaxin® | Dihydroartemisinine | Cho Dang Pharmaceutical, Corée du Sud |
| Maloxine® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Expfar, Belgique |
| Maxifen® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Schreechem Pharma, Inde |
| Melofan® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Clarion Medicals, Nigeria |
| Mephaquin® | Méfloquine | Mépha, Suisse |
| Nivaquine® | Chloroquine | Sanofi Aventis |
| Odytazomoka® | Chloroquine | CIPLA, inde |
| Paludrine® | Proguanil | Astra Zeneca |
| Paluject® | Bichlorhydrate de quinine + Bichlorhydrate de quinidine + Bichlorhydrate de Cinchonine + Bichlorhydrate de chinchonidine + Resorcine | Aventis France |
| Palustop® | Chloroquine | PSI, Madagascar |
| Paluther® | Artemether | Sanofi Aventis |
| Plasmotrim® | Artesunate | Mepha, Suisse |
| Quinimax® | Gluconate de quinine + gluconate de quinidine + chlorhydrate de Cinchonine + Chlorhydrate de cinchonidine | Sanofi Aventis |
| Quinine chlorhydrate Lafran® | Chlorhydrate de quinine | Lafran, France |
| Quinine sulfate Lafran® | Sulfate de quinine | Lafran, France |
| Quinnox® | Chloroquine | Clarion Medicals, Nigeria |
| Résorchine® | Chloroquine | Bayer, Allemagne |
| Riamet® | Artemether + Lumefantrine | Novartis, Suisse |
| Savarine® | Proguanil + Chloroquine | Astra Zeneca |
| Siroquine® | Chloroquine | Lapharco, Congo |
| Sulfaxine® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Lapharco, Congo |
| Surquina® | Chlorhydrate de quinine | Innotech International |
| Vitadar® | Sulfadoxine + Pyrimethamine | Brown & Burk, Inde |

Références bibliographiques

1. Legros F, Arnaud A, El Mimouni B, Danis M. Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004. BEH 2006 ; 32 : 235-36.
2. Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed onset of malaria – Implications for chemoprophylaxis in travellers. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1510-6.
3. Leder K, Black J, O'Brien D, Greenwood Z, Kain KC, Schwartz E, et al. Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel surveillance network. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1104-12.
4. D'Ortenzio E, Godineau N, Fontanet A, Houze S, Bouchaud O, Matheron S, et al. Factors associated with prolonged *Plasmodium falciparum* infection in immigrant travelers: a case control study in Northern Paris. Emerg Infect Dis (accepté le 05/10/2007).
5. Legros F, Vaugier I, El Mimouni B, Arnaud A, Danis M. Paludisme d'importation en France métropolitaine : données 2004. Rapport d'activité 2005 du Centre National de Référence de l'Epidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone. Disponible sur <http://www.med.univ-angers.fr/anofel/cnrepia/B18.pdf>.
6. Schlagenhauf P, Steffen R, Loutan L. Migrants as a major risk group for imported malaria in European countries. J Travel Med 2003 ; 10 : 106-7.
7. Fenner L, Weber R, Steffen R, Schlagenhauf P. Imported infectious disease and purpose of travel, Switzerland. Emerg Infect Dis 2007 ; 13 : 217-22
8. Bégué P, Ayivi B, Quinet B, Ter Sakarian M. Le paludisme d'importation chez l'enfant : analyse épidémiologique, clinique et thérapeutique. Bull Soc Pathol Exot 1991 ; 84 : 154-63.
9. Piarroux R, Dumon H, Garnier JM, Lehmann M, Unal D, Quilici M. Choice of therapy for imported cases of falciparum malaria in children : a retrospective study of 100 cases seen in Marseille, France. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993 ; 87 : 72-4.
10. D'Ortenzio E, Godineau N, Lusina D, Fenneteau O, Parola P, Durand R, et al. Paludisme importé en France en 2005 dans 11 hôpitaux de France métropolitaine : prophylaxie, chimiorésistance et efficacité thérapeutique. BEH 2006 ; 32 : 240-3.
11. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 2006 ; 354 : 119-30
12. Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, Fichelle, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. Arch Intern Med 2002 ; 162 : 1625-30.
13. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. J Travel Med 2005 ; 12 : 312-8
14. Dorsey G, Gandhi M, Oyugi J, Rosenthal P. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2505-10
15. Hill DR. The burden of illness in international travellers. N Engl J Med 2006 ; 354 : 115-17
16. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 1642-48
17. Vicas AE, Albrecht H, Lennox JL, del Rio C. Imported malaria at an inner-city hospital in the United States. Am J Med Sci 2005 ; 329 : 6-12

18. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)* 2007 ; 86 :18-25.
19. D'Acremont V, Landry P, Mueller I, Pecoud A, Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting : an aid to medical decision making in returning travelers with fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 : 481-6.
20. Brabin BJ, Ganley Y. Imported malaria in children in the UK. *Arch Dis Child* 1997 ; 77 : 76-81.
21. Castéla F, Legros F, Lagardère B. Paludisme d'importation de l'enfant en France. *Arch Pédiatr* 2003 ; 10 : 758-65.
22. Chalumeau M, Holvoet L, Cheron G, Minodier P, Foix-L'Helias L, Ovetchkine P, et al. Delay in diagnosis of imported *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25 : 186-89.
23. Emanuel B, Aronson N, Shulman S. Malaria in children in Chicago. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 83-5.
24. Fumado V, Pou J, Jimenez R. Imported malaria in children (1993-1998). *An Esp Pediatr* 2000 ; 52 : 305-8.
25. Ladhani S, El Bachir H, Patel VS, Shingadia D. Childhood malaria in East London. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 814-18.
26. Ladhani S, Aibara RJ, Blaze M, Smith V, Shingadia DV. Trends in imported childhood malaria in the UK : 1999-2003. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 911-14.
27. Lynk A, Gold R. Review of 40 children with imported malaria. *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 745-50.
28. McCaslin RI, Pikis A, Rodriguez WJ. Pediatric *Plasmodium falciparum* malaria : a ten-year experience from Washington, DC. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 709-15.
29. Miller KK, Banerji A. Epidemiology of malaria presenting at British Columbia's Children's Hospital, 1984-2001: lessons for prevention. *Can J Public Health* 2004 ; 95 : 245-48.
30. Minodier P, Lanza-Silhol F, Piarroux R, Garnier JM, Dumon H, Unal D. Le paludisme pédiatrique d'importation à Marseille. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 935-43.
31. Parez N, Delée S, Favier R, Adam M, Quinet B, Grimprel E, et al. Le paludisme d'importation de l'enfant en 1999. Etude parisienne à l'hôpital Armand-Trousseau. *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 : 371-76.
32. Parola P, Minodier P, Soula G, Jaffré Y, Badiaga S, Retornaz K et al. Le paludisme d'importation à l'Hôpital Nord de Marseille en 2001-2003 : étude prospective de 352 cas. *Med Mal Infect* 2005 ; 35 : 482-88.
33. Rivera-Matos IR, Atkins JT, Doerr CA, White Jr AC. Pediatric malaria in Houston, Texas. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 57 : 560-63.
34. Viani RM, Bromberg K. Pediatric imported malaria in New York : delayed diagnosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1999 ; 38 : 333-37.
35. Williams JP, Chitre M, Sharland M. Increasing *Plasmodium falciparum* malaria in southwest London : a 25 years observational study. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 428-30.
36. WHO guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, 2006.
37. Legros F, Fromage M. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Enquête nationale de recensement des cas de paludisme d'importation en France métropolitaine pour l'année 2004. *Contrôle National de Qualité*, Novembre 2006, n°7.
38. Maguire JD, Lederman ER, Barcus MJ, O'Meara WA, Jordon RG, Duong S, et al. Production and validation of durable, high quality standardized malaria microscopy slides for teaching, testing and quality assurance during an era of declining diagnostic proficiency. *Malar J* 2006 ; 5: 92.

39. Genton B, D'Acromont V. Le diagnostic de malaria au cabinet : comment gérer l'incertitude ? Rev Med Suisse 2005 ; 1: 1284-89.
40. Thellier M, Detry A, Alfa Cisse O, Biligui S, Silvie O, Danis M. Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. Ann Trop Med Parasitol 2002 ; 96 : 115-24.
41. Moody A. Rapid diagnosis tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev 2002 ; 15 : 66-78.
42. Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic area. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 836-46.
43. Playford EG, Walker J. Evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v and the Optimal rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travellers. J Clin Microbiol 2002 ; 40 : 4166-71.
44. Iqbal J, Siddique A, Jameel M, Hira PR. Persistent Histidine-rich protein 2, parasite lactate dehydrogenase and panmalarial antigen reactivity after clearance of *Plasmodium falciparum* mono-infection. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 4237-41.
45. Biswas S, Tomar D, Rao DN. Investigation of the kinetics of histidine-rich protein 2 and of the antibody responses to the antigen in a group of malaria patients from India. Ann Trop Med Parasitol 2005 ; 99 : 553-62.
46. Bartoloni A, Sabatinelli G, Benucci M. Performance of two rapid tests for *Plasmodium falciparum* malaria in patients with rheumatoid factors. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1075.
47. Iqbal J, Sher A, Rab A. *Plasmodium falciparum* Histidine-Rich Protein 2-based immunocapture diagnostic assay for malaria: cross-reactivity with rheumatoid factors. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 1184-86.
48. Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q, et al. Effect of sequence variation in *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 2773-78.
49. Rennie W, Phetsouvanh R, Lupisan S, Vanisaveth V, Hongvanthong B, Phompida S, et al. Minimising human error in malaria rapid diagnosis: clarity of written instructions and health worker performance. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007 ; 101: 9-18.
50. Wongsrichanalai C, Namsiripongpun V, Pornsilapatip J, Kyle DE, Wilde H. Sensitivity of QBC malaria test. Lancet 1992 ; 340 : 792-93.
51. Gay F, Traore B, Zanoni J, Danis M, Gentilini M. Evaluation of the QBC system for the diagnosis of malaria. Sante 1994 ; 4 : 289-97.
52. Secardin Y, Le Bras J. Essai de diagnostic d'espèce des Plasmodium humains par la technique QBC. Med Trop 1999 ; 59 : 276-78.
53. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, Rosario VE, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. Mol Biochem Parasitol 1993 ; 61 : 315-20.
54. Snounou G, Viriyakosol S, Jarra W, Thaitong S, Brown KN. Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of high prevalence of mixed infections. Mol Biochem Parasitol 1993 ; 58 : 283-92.
55. de Monbrison F, Angei C, Staal A, Kaiser K, Picot S. Simultaneous identification of the four human Plasmodium species and quantification of Plasmodium DNA load in human blood by real-time polymerase chain reaction. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003 ; 97 : 387-90.

56. Perandin F, Manca N, Calderaro A, Piccolo G, Galati L, Ricci L, et al. Development of a real-time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 1214-19.
57. Rougemont M, Van Saanen, Sahli R, Hinrikson HP, Bille J, Jatton K. Detection of four *Plasmodium* species in blood from humans by 18SrRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 5636-43.
58. Mangold KA, Manson RU, Koay ES, Stephens L, Regner M, Thomson RB Jr, et al. Real-time PCR for detection and identification of *Plasmodium* spp. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 2435-40.
59. Berry A, Fabre R, Benoît-Vical F, Cassaing S, Magnaval JF. Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria. Med Trop 2005 ; 65 : 176-83.
60. Johnston SP, Pieniazek NJ, Xayavong MV, Slemenda SB, Wilkins PP, da Silva AJ. PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria. J Clin Microbiol 2006 ; 44: 1087-89.
61. de Monbrison F, Raynaud D, Latour-Fondanaiche C, Staal A, Favre S, Kaiser K, et al. Real-time PCR for chloroquine sensitivity assay and for pfm₁dr1-pf₂ert single nucleotide polymorphisms in *Plasmodium falciparum*. J Microbiol Methods 2003 ; 54: 391-401.
62. Fialon P, Macaigne F, Becker M, Boisseau MR, Cazenave J, Ripert C. Aspects hématologiques du paludisme d'importation. Intérêt diagnostique dans les formes pauciparasitaires. Pathol Biol 1991 ; 39 : 122-25.
63. Hansmann Y, Staub-Schmidt T, Christmann D. Le paludisme d'importation à Strasbourg : une étude épidémiologique, biologique et thérapeutique. Trop Med Int Health 1997; 2 : 941-52.
64. Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, Buathong N, Laoboochai A, Miller RS, et al. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. Am J Trop Med Hyg 2004 ; 70 : 8-14.
65. Ericksson B, Hellgren U, Rombo L. Changes in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and haematological parameters in patients with acute malaria. Scand J Infect Dis 1989; 21: 435-41.
66. Gillespie SH, Chiadini P. Is serology helpful in the diagnosis of malaria. Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Diseases 1988 ; 2 : 157-60.
67. Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso ML, Newton CR. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. Lancet Infect Dis 2006 ; 6 : 582-88.
68. Rickman LS, Oberst R, Sangalang R, Chulay J, Long GW, Caranban A, et al. Rapid diagnosis of malaria by acridine orange staining of centrifuged parasites. Lancet 1989 ; 1: 68-71.
69. Baird JK, Purnomo, T.R. Jones TR. Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992 ; 86 : 3-5.
70. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, Queasada JA, Kaminsky R, Baum MK, et al. Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria. J Clin Microbiol 1998 ; 36 : 203-6.
71. Farcas GA, Zhong KJY, Lovegrove FE, Graham C., Kain KC. Evaluation of the Binax Now® ICT test versus polymerase chain reaction and microscopy for the detection of malaria in returned travellers. Am J Trop Med Hyg 2003 ; 69: 589-92.
72. Grobusch MP, Hanscheid T, Gobels K, Slevogt H, Zoller T, Rogler G, et al. Comparison of three antigen detection tests for diagnosis and follow-up of falciparum malaria in travellers returning to Berlin, Germany. Parasitol Res 2003 ; 89 : 354-57.

73. Iqbal J, Sher A, Hira PR, Al-Owaish R. Comparison of the OptiMAL test with PCR for diagnosis of malaria in immigrants. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37: 3644-46.
74. Moody AH, Chiodini PL. Non-microscopic method for malaria diagnosis using OptiMAL IT, a second-generation dipstick for malaria pLDH antigen detection. *Br J Biomed Science* 2002 ; 59 : 228-31.
75. Iqbal J, Siddique A, Jammel M and Hira PR. Persistent histidine-rich protein 2, parasite lactate dehydrogenase, and panmalarial antigen reactivity after clearance of *Plasmodium falciparum* mono-infection. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 4237-41.
76. World Health Organization. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 Suppl 2 : 1-65.
77. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 Suppl 1 : 1-90.
78. Correction. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; 94 Suppl 1 : 3.
79. Hien TT, Day NPJ, Phu NH, Mai NTH, Chau TTH, Loc PP, et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 76-83.
80. Dondorp AM, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 717-25.
81. Bruneel F, Hocqueloux L, Chevret S, Regnier P, Vachon F. Paludisme d'importation à *P. falciparum*. Quelle est la pertinence des critères de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé ? *Med Mal Infect* 1999 ; 29 Suppl 3 : 345-55.
82. Saissy JM, Rouvin B, Koulmann P. Le paludisme grave en réanimation en 2003. *Med Trop* 2003 ; 63 :258-66.
83. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 ; 101 :1644-55.
84. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit. Report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 684-89.
85. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 ; 270 :2957-63.
86. van Genderen PJ, van der Meer IM, Consten J, Petit PL, van Gool T, Overbosch D. Evaluation of plasma lactate as a parameter for disease severity on admission in travelers with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Travel Med* 2005 ; 12 :261-64.
87. Bruneel F, Gachot B, Wolff M, Regnier B, Danis M, Vachon F, and the Corresponding Group. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa. Report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1133-40.
88. Corne P, Klouche K, Basset D, Amigues L, Beraud JJ, Jonquet O. Paludisme grave d'importation de l'adulte : étude retrospective de 32 cas admis en réanimation. *Pathol Biol* 2004 ; 52 :622-26.
89. Badiaga S, Brouqui P, Carpentier JP, Hovette P, Duigou F, Manelli JC, et al. Severe imported malaria: clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996 to 2002. *J Emerg Med* 2005 ; 29 :375-82.
90. Bruneel F. Paludisme : qui hospitaliser ? In : Gachot B, éd. Paludisme. Rueil-Malmaison, Doin Groupe Liaisons S.A. ; 2004 : 63-72
91. Imbert P. Paludisme grave de l'enfant : critères de gravité. *Arch Pédiatr* 2003 ; 10 Suppl 5 : 532s-538s.

92. Taylor TE, Fu WJ, Carr RA, Whitten RO, Mueller JG, Fosiko NG, et al. Differentiating the pathologies of cerebral malaria by post mortem parasite counts. *Nature Med* 2004 ; 10 : 143-45.
93. Imbert P, Gérardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, et al. Severe falciparum malaria in children : a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive cares in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002 ; 96 : 278-81.
94. Newton CRJC, Valim C, Krishna S, Wypij D, Olola C, Agbenyega T, et al. The prognostic value of measures of acid/base balance in pediatric falciparum malaria, compared with other clinical and laboratory parameters. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 948-57.
95. Evans JA, May J, Ansong D, Antwi S, Asafo-Adjei E, Nguah SB, et al. Capillary refill time as an independent prognostic indicator in severe and complicated malaria. *J Pediatr* 2006 ; 149 : 676-81.
96. Idro R, Aketch S, Gwer S, Newton CRJC, Maitland K. Research priorities in the management of severe *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Ann Trop Med Parasitol* 2006 ; 100 : 95-108.
97. Jarvis JN, Planche T, Bicanic T, Dzeing-Ella, Kombila M, Issifou S, et al. Lactic acidosis in Gabonese children with severe malaria is unrelated to dehydration. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 1719-25.
98. Berkley J, Mwarumba S, Bramham K, Lowe B, Marsh K. Bacteraemia complicating severe malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 283-86.
99. Gérardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P. Prognostic value of thrombocytopenia in children falciparum malaria in Dakar, Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 : 686-91.
100. Maitland K, Pamba A, Fegan G, Njuguna P, Nadel S, Newton CRJC, et al. Perturbations in electrolyte levels in Kenyan children with severe malaria complicated by acidosis. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 9-16.
101. Imbert P, Gérardin P, Rogier C, Jouvencel P, Brousse V, Guyon P, et al. Pertinence des critères OMS 2000 de paludisme grave chez l'enfant non immun à Dakar, Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot* 2003 ; 96 : 156-160.
102. Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria : an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 2278-84.
103. Mung'ala-Odera V, Snow RW, Newton CRJC. The burden of the neurocognitive impairment associated with *Plasmodium falciparum* malaria in Sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2004 ; 71 Suppl 2 : 64-70.
104. Marra F, Salzman JR, Ensom MHH. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37 : 1266-75.
105. Malvy D, Djossou F, Vatan R, Pistone T, Etienne G, Longy-Boursier M, et al. Experience de l'association atovaquone-proguanil en traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* - A propos de 112 cas. *Med Trop* 2002 ; 62 : 229-31.
106. Bouchaud O, Monlun E, Muanza K, Fontanet A, Scott T, Goetschel A, et al. Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 63 : 274-79.
107. Musset L, Massias L, Matheron S, Bouchaud O, Le Bras J. Atovaquone-proguanil therapeutic failures in France, 2003-2004. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 245 : S90

108. Musset L, Pradines B, Parzy D, Durand R, Bigot P, Le Bras J. Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 *Plasmodium falciparum* isolates from untreated French travellers. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 5 :110-15.
109. Le Bras J, Musset L, Clain J. Les résistances aux médicaments antipaludiques. *Méd Mal Infect* 2006 ; 36 :401-5.
110. Held T, Trautmann M, Weinke T, Mravak S. A prospective clinical trial of the treatment of falciparum malaria with mefloquine, with special reference to neuro-psychiatric side effects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; 85 : 444-45.
111. Matteelli A, Saleri N, Bisoffi Z, Gregis G, Gaiera G, Visona R, et al. Mefloquine versus quinine plus sulphalene-pyrimethamine (metakelfin) for treatment of uncomplicated imported falciparum malaria acquired in Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ;49 : 663-67.
112. Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 209-18.
113. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1565-77.
114. Ranque S, Marchou B, Malvy D, Adehossi E, Laganier R, Tissot-Dupont H, et al. Treatment of imported malaria in adults: a multicentre study in France. *QJM* 2005 ; 98 : 737-43
115. Ter Kuile FO, Nosten F, Luxemburger C, Kyle D, Teja-Isavatharm P, Phaipun L, et al. Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients. *Bull World Health Organ* 1995 ; 73 : 631-34.
116. Tran TM, Browning J, Dell ML. Psychosis with paranoid delusions after a therapeutic dose of mefloquine: a case report. *Malar J* 2006 ; 5 : 74.
117. Jousset N, Guilleux M, de Gentile L, Le Bouil A, Turcant A, Rouge-Maillart C. Suicide spectaculaire lié à une prise de méfloquine. *Presse Med* 2006 ; 35 : 789-92.
118. Weinke T, Trautmann M, Held T, Weber G, Eichenlaub D, Fleischer K, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med* 1991 ; 45 :86-91.
119. Rendi-Wagner P, Noedl H, Wernsdorfer WH, Wiedermann G, Mikolasek A, Kollaritsch H. Unexpected frequency, duration and spectrum of adverse events after therapeutic dose of mefloquine in healthy adults. *Acta Trop* 2002 ; 81 :173.
120. Lobel HO, Coyne PE, Rosenthal PJ. Drug overdoses with antimalarial agents: prescribing and dispensing errors. *JAMA* 1998 ; 280 :1483.
121. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf* 2004 ; 27 : 25-61.
122. Schwartz E, Potasman I, Rotenberg M, Almog S, Sadetzki S. Serious adverse events of mefloquine in relation to blood level and gender. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 : 189-92.
123. Touze JE, Heno P, Fourcade L, Paule P. L'impact des antipaludiques sur la cellule myocardique. Approche pathogénique et nouvelles recommandations thérapeutiques. *Bull Acad Natl Med* 2006 ;190 : 439-49.
124. Gobbi F, Audagnotto S, Trentini L, Nkurunziza I, Corachan M, Di Perri G. Blackwater fever in children, Burundi. 2005 Jul. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 :1118-20.
125. Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Thomas G, Bohan S, et al. The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 67 : 54-60.
126. Traebert M, Dumotier B. Antimalarial drugs: QT prolongation and cardiac arrhythmias. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4 : 421-31.
127. Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stokmeyer M, de Palacios PI. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine Coartem tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99 : 459-67.

128. Lefèvre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, Krudsood S, Silachamroon U, Gathmann I, et al. A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64 : 247-56.
129. Krudsood S, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, et al. Comparative clinical trial of two-fixed combinations dihydroartemisinin-naphthoquine-trimetoprim (DNP) and artemether-lumefantrine (Coartem/Riamet) in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003 ; 34 : 316-21.
130. Van Agtmael M, Bouchaud O, Malvy D, Delmont J, Danis M, Bartte S, et al. The comparative efficacy and tolerability of CGP56697 (artemether+lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the tropics to the Netherlands and France. *Int J Antimicrob Agents* 1999 ; 12 : 159-69.
131. Van Vugt M, Brockman A, Gemperli B, Luxemburger C, Gathmann I, Royce C, et al. Randomized comparison of artemether-benflumetol and artesunate-mefloquine in the treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 135-39.
132. Bakshi R, Hermeling-Fritz I, Gathmann I, Alteri E. An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed combination antimalarial drug. *Tropic Med Hyg* 2000 ; 94 : 419-24.
133. Van Vugt M, Ezzi F, Nosten F, Gathmann I, Wilairatana P, Looareesuwan S, et al. No evidence of cardiotoxicity during antimalarial treatment with artemether-lumefantrine. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 : 964-67.
134. Hatz C, Nothdurft HD, Gay F, Gemperli B, Andriano A, Soto J, et al. Open-label, uncontrolled multi-center study of the efficacy and safety of Coartem/Riamet in the treatment of acute, uncomplicated *P. falciparum* malaria in non-immune travellers: preliminary results. *Proceedings of the XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria; Marseille 2005 p. O-144, p 65.*
135. Kremsner PG, Krishna S. Antimalarial combinations. *Lancet* 2004 ; 364 : 285-94.
136. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria (guidelines for clinicians). <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/clinicalguidance.pdf> 2007.
137. Ramharter M, Oyakhrome S, Klouwenberg PK, Adegnika AA, Agnandji ST, Missinou MA, et al. Artesunate-clindamycin versus quinine-clindamycin in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40 : 1777-84.
138. Parola P, Ranque S, Badiaga S, Niang M, Blin O, Charbit JJ, et al. Controlled trial of 3-day quinine-clindamycin treatment versus 7-day quinine treatment for adult travelers with uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ;45 : 932-35.
139. Adehossi E, Parola P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P, Badiaga S, et al. Three-day quinine-clindamycin treatment of uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003 ;47 : 1173.
140. Metzger W, Mordmuller B, Graninger W, Bienzle U, Kremsner PG. High efficacy of short-term quinine-antibiotic combinations for treating adult malaria patients in an area in which malaria is hyperendemic. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(1):245-6-246.
141. Leal O, Leal EA, Borges JrFR, Paez ML, Teodosio S, Tavares-Neto J. [Clinical-parasitological response to treatment with quinine associated to doxycycline in uncomplicated falciparum malaria]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003 ; 36 : 751-54.

142. Alecrim MG, Lacerda MV, Mourao MP, Alecrim WD, Padilha A, Cardoso BS, et al. Successful treatment of *Plasmodium falciparum* malaria with a six-dose regimen of artemether-lumefantrine versus quinine-doxycycline in the Western Amazon region of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; 74 :20-5.
143. Miller RS, Wongsrichanalai C, Buathong N, McDaniel P, Knirsch C, Ohrt C. Effective treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria with azithromycin-quinine combinations: a randomized, dose-ranging study. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ;74 : 401-6.
144. Noedl H, Krudsood S, Chalermratana K, Silachamroon U, Leowattana W, Tangpukdee N, et al. Azithromycin combination therapy with artesunate or quinine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adults: a randomized, phase 2 clinical trial in Thailand. *Clin Infect Dis* 2006 ; 43 : 1264-71.
145. Magill AJ. Malaria: diagnosis and treatment of falciparum malaria in travelers during and after travel. *Curr Infect Dis Rep* 2006 ; 8 : 35-42.
146. Bouchaud O. Diagnostic et traitement du paludisme d'importation. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 863-74
147. Vatan R, Pistone T, Millet P, Etienne G, Mercie P, Longy-Boursier M, et al. Analyse rétrospective de 107 cas de paludisme d'importation chez l'adulte. Intérêt de l'association orale atovaquone-proguanil dans le traitement de l'accès simple à *Plasmodium falciparum*. *Presse Med* 2006 ; 35 : 571-77.
148. D'Acremont V, Landry P, Darioli R, Stuerchler D, Pecoud A, Genton B. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. *BMJ* 2002 ; 324 : 875-77.
149. Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van den Enden E, Wouters R, Demey H, et al. Selective ambulatory management of imported falciparum malaria : a 5-year prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 ; 26 : 181-88.
150. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 861-68.
151. Kockaerts Y, Vanhees S, Knockaert DC, Verhaegen J, Lontie M, Peetermans WE. Imported malaria in the 1990s: a review of 101 patients. *Eur J Emerg Med* 2001 ; 8 : 287-90.
152. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, et al. HPA Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines. *J Infect* 2007 ; 54 : 111-21.
153. Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. *Med Trop* 2002 ; 62 : 214-18.
154. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 72 : 21-5.
155. Chih DT, Heath CH, Murray RJ. Outpatient treatment of malaria in recently arrived African migrants. *Med J Aust* 2006 ; 185 : 598-601.
156. Stich A, Zwicker M, Steffen T, Kohler B, Fleischer K. Old age as risk factor for complications of malaria in non-immune travellers. *Dtsch Med Wochenschr* 2003 ; 128 : 309-14.
157. Huerga H, Lopez-Velez R. Imported malaria in immigrant and travelling children in Madrid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 ; 20 : 591-93.
158. Botelho-Nevers E, Laurencin S, Delmont J, Parola P. Imported malaria in pregnancy: a retrospective study of 18 cases in Marseille, France. *Ann Trop Med Parasitol* 2005 ; 99 : 715-18.
159. Nosten F, Vincenti M, Simpson J, Yei P, Thwai KL, de Vries A, et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 808-15.
160. Adam I, A-Elbasit IE, Elbashir MI. Efficacies of mefloquine alone and artesunate followed by mefloquine, for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in eastern Sudan. *Ann Trop Med Parasitol* 2005 ; 99 : 111-17.

161. Chongsuphajaisiddhi T, Sabchearon A, Chantavanich P, Singhasivanon V, Attanath A, Wernsdorfer WH, et al. A phase-III clinical trial of mefloquine in children with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *Bull World Health Organ* 1987 ; 65 : 223-26.
162. Dubos F, Delattre P, Demar M, Carme B. La méfloquine chez le nourrisson et l'enfant lors de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* : un traitement efficace et bien toléré. *Pathol Biol* 2003 ; 51 : 534-39.
163. Dubos F, Delattre P, Demar M, Carme B. Efficacité et tolérance de la méfloquine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatr* 2003 ; 10 : 25-30.
164. Dubos F, Delattre P, Demar M, Carme B, Gendrel D. Safety of mefloquine in infants with acute falciparum malaria. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 679-81.
165. Luxemburger C, Price RN, Nosten F, Ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996 ; 16 : 281-86.
166. Okoyeh JN, Lege-Oguntoye L, Ugboode RO, Ogunrinde GO. Responses of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* parasites to mefloquine in Nigerian children. *Trop Med Intern Health* 1997 ; 2 : 319-24.
167. Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN. Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993 ; 45 : 430-75.
168. Price R, Simpson JA, Teja-Isavatharm P, Than MM, Luxemburger C, Heppner DG, et al. Pharmacokinetics of mefloquine combined with artesunate in children with acute falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 341-46.
169. Simpson JA, Aarons L, Price R, White NJ. The influence of body weight on the pharmacokinetics of mefloquine. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53 : 337-40.
170. Slutsker LM, Khoromana CO, Payne D, Allen CR, Wirima JJ, Heymann DL, et al. Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi : *in vivo/in vitro* efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bull World Health Organ* 1990 ; 68 : 53-9.
171. Sowunmi A, Salako LA, Walker O, Ogundahunsi OAT. Clinical efficacy of mefloquine in children suffering from chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ; 84 : 761-64.
172. Sowunmi A, Oduola AMJ. Comparative efficacy of chloroquine/chlorpheniramine combination and mefloquine for the treatment of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Nigerian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 689-93.
173. Ashley EA, Stepniewska K, Lindegardh N, McGready R, Hutagalung R, Hae R, et al. Population pharmacokinetic assessment of a new regimen of mefloquine used in combination treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 2281-85.
174. Imbert P, Banerjee A. Paludisme de l'enfant. *Encycl Méd Chir, Pédiatrie*, 4-320-A-20, Maladies infectieuses, 8-507-A-30, 2002, 24 p.
175. Hoshen MB, Stein WD, Ginsburg HD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anti-malarial activity of mefloquine. *Parasitology* 2001; 123 : 337-46.
176. MacArthur JR, Stennies GM, Macheso A, Kolczak MS, Green MD, Ali D, et al. Efficacy of mefloquine and sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* infection in Machinga district, Malawi, 1998. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; 65 : 679-84.
177. Nosten F, Ter Kuile F, Chongsuphajaisiddhi T, Bangchang KN, Karbwang J, White NJ. Mefloquine pharmacokinetics and resistance in children with acute falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 556-69.

178. Simpson JA, Watkins ER, Price RN, Aarons L, Kyle DE, White NJ. Mefloquine pharmacokinetic-pharmacodynamic models: implications for dosing and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 3414-24.
179. Ter Kuile FO, Luxemburger C, Nosten F, Thwai KL, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Predictors of mefloquine treatment failure: a prospective study of 1590 patients with uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 660-64.
180. Minodier P, Noël G, Salles M, Retornaz K, Walters H, Combes JC, et al. Mefloquine versus halofantrine dans le traitement de l'accès simple à *Plasmodium falciparum* de l'enfant voyageur. *Arch Pédiatr* 2005 ; 12 : S67-S71.
181. Campbell P, Baruah S, Narain K, Rogers CC. A randomized trial comparing the efficacy of four treatment regimens for uncomplicated falciparum malaria in Assam state, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 ; 100 : 108-18.
182. Singhasivanon V, Chongsuphajaisiddhi T, Sabchearon A, Attanath P, Webster HK, Wernsdorfer WH, et al. Pharmacokinetics of mefloquine in children aged 6 to 24 months. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin* 1992 ; 17 : 275-79.
183. Singhasivanon V, Chongsuphajaisiddhi T, Sabchearon A, Attanath P, Webster HK, Edstein MD, et al. Pharmacokinetic study of mefloquine in Thai children aged 5-12 years suffering from uncomplicated falciparum malaria treated with MSP or MSP plus primaquine. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin* 1994 ; 19 : 27-32.
184. Luxemburger C, Van Vugt M, Slight T, Price RN, Chongsuphajaisiddhi T, Chanthavanich P et al. Early vomiting of mefloquine in children with malaria is not modified by the timing of antipyretic treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 562-63.
185. Anabwani G, Canfield CJ, Hutchinson DBA. Combination atovaquone and proguanil hydrochloride vs. halofantrine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 456-61.
186. CDC. Treatment of malaria (guidelines for clinicians). Disponible sur <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/clinicalguidance.pdf>. Accès le 29 janvier 2007.
187. CDC. Guidelines for treatment of malaria in the United States. Disponible sur <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf>. Accès le 29 janvier 2007.
188. Borrmann S, Faucher JF, Bagaphou T, Missinou MA, Binder RK, Pabisch S, et al. Atovaquone and proguanil versus amodiaquine for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in African infants and young children. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 1441-47
189. Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton CRJC, Levin M. Management of severe malaria in children : proposed guidelines for the United Kingdom. *BMJ* 2005 ; 331 : 337-43.
190. Sabchareon A, Attanah P, Phanuaksook P, Chanthavanich P, Poonpanich Y, Mookmanee D et al. Efficacy and pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in children with multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 201-6.
191. Looareesuwan S, Chulay JD, Canfield GJ, Hutchinson DBA, Malarone Clinical Trials Study Group. Malarone™ (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 533-41.
192. Mulenga M, Malunga F, Bennett S, Thuma PE, Shulman C, Fielding K, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of atovaquone-proguanil vs. sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of malarial anaemia in Zambian children. *Trop Med Intern Health* 2006 ; 11 : 1643-52.
193. Bustos DG, Canfield CJ, Canete-Miguel E, Hutchinson DBA. Atovaquone-proguanil compared with chloroquine and chloroquine-sulfadoxine-pyrimethamine for treatment

- of acute *Plasmodium falciparum* malaria in the Philippines. J Infect Dis 1999 ; 179 : 1587-90.
194. Looareesuwan S, Wilairatana P, Chalermarut K, Rattanapong Y, Canfield CJ, Hutchinson DB. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1999 ; 60 : 526-32.
 195. Chanda P, Hawela M, Kango M, Sipilanyambe N. Assessment of the therapeutic efficacy of paediatric formulation of artemether-lumefantrine (Coartem[®]) for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* in children in Zambia. Malar J 2006 ; 5 : 75.
 196. Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stockmeyer M, Ibarra de Palacios P. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem[®]) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2005 ; 99 : 459-67.
 197. Makanga M, Premji Z, Falade C, Karbwang J, Mueller EA, Andriano K, et al. Efficacy and safety of the six-dose regimen of artemether-lumefantrine in pediatrics with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis of individual patient data. Am J Trop Med Hyg 2006 ; 74 : 991-98.
 198. Martensson A, Strömberg J, Sisowath C, Msellem MI, Gil JP, Montgomery SM, et al. Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania. Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 1079-86.
 199. Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, Hallett R, Ahmed J, Drakeley C, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine + artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children : a four-arm randomised effectiveness trial. Lancet 2005 ; 365 : 1474-80.
 200. Van den Broek I, Kitz C, Al Attas S, Libama F, Balasegaram M, Guthmann JP. Efficacy of three artemisinin combination therapies for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Republic of Congo. Malar J 2006 ; 5 : 113.
 201. Bindschedler M, Lefèvre G, Degen P, Sioufi A. Comparison of the cardiac effects of the antimalarials co-artemether and halofantrine in healthy participants. Am J Trop Med Hyg 2002 ; 66 : 293-98.
 202. Bryson HM, Goa KL. Halofantrine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992 ; 43 : 236-58.
 203. Falade CO, Salako LA, Sowunmi A, Oduola AMJ, Larcier P. Comparative efficacy of halofantrine, chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Nigerian children. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997 ; 91 : 58-62.
 204. Karbwang J, Bangchang KN. Clinical pharmacokinetics of halofantrine. Clin Pharmacokinet 1994 ; 27 : 104-19.
 205. Khan MZ, Isani Z, Ahmed TM, Zafar AB, Gilal N, Maqbool S, et al. Efficacy and safety of halofantrine in Pakistani children and adults with malaria caused by *P. falciparum* and *P. vivax*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006 ; 37 : 613-18.
 206. Richard-Lenoble D, Kombila M, Martz M, Gendrel D, Gendrel C, Moreno JL, et al. Efficacy, safety and acceptability of halofantrine in the treatment of acute Plasmodium falciparum malaria in African children (Gabon). J Trop Pediat 1992 ; 38 : 7-11.
 207. Watkins WM, Oloo JA, Lury JD, Mosoba M, Kariuki D, Mjomba M, et al. Efficacy of multiple-dose halofantrine in treatment of chloroquine-resistant falciparum malaria in children in Kenya. Lancet 1988 ; 332 : 247-50.

208. Wirima J, Khoromana C, Molyneux ME, Gilles HM. Clinical trials with halofantrine hydrochloride in Malawi. *Lancet* 1988 ; 332 : 250-52.
209. Ohrt C, Watt G, Teja-Isavadharm P, Keeratithakul D, Loesuttiviboon L, Webster HK, et al. Pharmacokinetics of an extended-dose halofantrine regimen in patients with malaria and in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1995 ; 57 : 525-32.
210. Watkins WM, Winstanley PA, Mberu EK, Kokwaro G, Murphy SA, Newton CJ, et al. Halofantrine pharmacokinetics in Kenyan children with non-severe and severe malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 39 : 283-87.
211. Bouchaud O, Bruneel F, Schiemann R, Peytavin G, Coulaud JP. Severe cardiac toxicity due to halofantrine: importance of underlying heart disease. *J Travel Med* 2002 ; 9 : 214-15.
212. Irons D, Morrow J. Sudden death in a traveller following halofantrine administration – Togo, 2000. *Morb Mort Week Rep* 2001 ; 50 : 169-70.
213. Lavallée I, Marc E, Moulin F, Treluyer JM, Imbert P, Gendrel D. Troubles du rythme et allongement de l'espace QT sous halofantrine. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 : 795-800.
214. Malvy D, Receveur MC, Ozon P, Djossou F, Le Metayer PH, Touze JE, et al. Fatal cardiac incident after use of halofantrine. *J Travel Med* 2000 ; 7 : 215-16.
215. Olivier C, Rizk C, Zhang D, Jacqz-Aigrain E. Allongement de l'espace QTc compliquant la prescription d'halofantrine chez deux enfants présentant un accès palustre à *Plasmodium falciparum*. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 966-70.
216. Parisot M, Cosserat F, Hadjadj K, Tréchet P, Juillièrre Y. Torsade de pointe lors d'un traitement par halofantrine. A propos d'une observation. *Med Mal Infect* 2000 ; 30 : 537-39.
217. Sowunmi A, Fehintola FA, Ogundahunsi OAT, Ofi AB, Happi TC, Oduola AMJ. Comparative cardiac effects of halofantrine and chloroquine plus chlorpheniramine in children with acute uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 78-83.
218. Wesche DL, Schuster BG, Wang WX, Woosley RL. Mechanism of cardiotoxicity of halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 67 : 521-29.
219. Batey AJ, Cocker SJ. Proarrhythmic potential of halofantrine, terfenadine and clofilium in a modified *in vivo* model of torsade de pointes. *Br J Pharmacol* 2002 ; 135 : 1003-12.
220. Touze JE, Bernard J, Keundjian A, Imbert P, Viguier A, Chaudet H, et al. Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 : 225-28.
221. Lightbown ID, Lambert JP, Edwards G, Coker SJ. Potentiation of halofantrine-induced QTc prolongation by mefloquine: correlation with blood concentrations of halofantrine. *Br J Pharmacol* 2001 ; 132 : 197-204.
222. Touze JE, Perret JL, Nicolas X, Fourcade L, Bernard J, Keundjian A, et al. Efficacy of low-dose halofantrine for second treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1997 ; 349 : 255-56.
223. Hau I, Seringe S, Aberrane S, De la Roque F, Delacourt C, Cohen R, et al. Halofantrine efficacy in non-immune children with imported acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Eur J Pediatr* 2004 ; 163 : 22-24.
224. Laurent C, Thibault H, Lagardère B, Groupe de Pédiatrie Tropicale. L'halofantrine en pédiatrie : enquête en Ile-de-France. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 Suppl 2 : 269-71.
225. Parez N, Bégué P, Pillon V, Quinet B, Grimprel E. Traitement de première intention de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant : comparaison de l'halofantrine avec la méfloquine. *Arch pédiatr* 2003 ; 10 Suppl 5 : 526s-531s.
226. Sorge F, Laurent C. Traitement de l'accès palustre non compliqué de l'enfant en France en 2002. *Arch Pédiatr* 2004 ; 11 : 406-11.

227. Imbert P, Laurent C. Traitement du paludisme de l'enfant : 1. paludisme simple. *Méd Trop* 2002 ; 62 : 554-60.
228. Le Jouan M, Jullien V, Tetanye E, Tran A, Rey E, Tréluyer JM, et al. Quinine pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with malaria caused by *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 3658-62.
229. Barennes H, Sterlingot H, Nagot N, Meda H, Kaboré M, Sanou M, et al. Intrarectal pharmacokinetics of two formulations of quinine in children with *falciparum* malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 ; 58 : 649-52.
230. Barennes H, Balima-Koussoubé T, Nagot N, Charpentier JC, Pussard E. Safety and efficacy of rectal compared with intramuscular quinine for the early treatment of moderately severe malaria in children: randomised clinical trial. *BMJ* 2006 ; 332 : 1055-59.
231. World Health Organization (WHO). Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Document: WHO/HTM/RBM/2003.50. Geneva: WHO, 2003.
232. World Health Organization. 2001. Monitoring antimalarial drug resistance; report of WHO consultation, Geneva, Switzerland, 3-5 december 2001. WHO monographs. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.7 and WHO/CDS/RBM/2002.29. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
233. Ringwald P. Monitoring Antimalarial Drug Efficacy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1192-93.
234. Sidhu AB, Uhlemann AC, Valderramos SG, Valderramos JC, Krishna S, Fidock DA. Decreasing pfmdr1 copy number in *Plasmodium falciparum* malaria heightens susceptibility to mefloquine, lumefantrine, halofantrine, quinine, and artemisinin. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 528-35.
235. Musset L, Bouchaud O, Matheron S, Massias L, Le Bras J. Clinical atovaquone-proguanil resistance of *Plasmodium falciparum* associated with cytochrome b codon 268 mutations. *Microbes Infect* 2006 ; 11 : 2599-604.
236. Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, Diourte Y, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med* 2001; 344 : 257-63.
237. Kublin JG, Dzinjalama FK, Kamwendo DD, Malkin EM, Cortese JF, Martino LM, et al. Molecular markers for failure of sulfadoxine-pyriméthamine and chlorproguanil-dapsone treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2002 ; 185: 380-88.
238. Purfield A, Nelson A, Laoboonchai A, Congpuong K, McDaniel P, Miller RS, et al. A new method for detection of pfmdr1 mutations in *Plasmodium falciparum* DNA using real-time PCR. *Malar J* 2004 ; 3 : 9.
239. Farcas GA, Soeller R, Zhong K, Zahirieh A, Kain KC. Real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection and characterization of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in returned travelers. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 622-27.
240. Mc Keage K, Scott L. Atovaquone/proguanil: a review of its use for the prophylaxis of *Plasmodium falciparum* malaria. *Drugs* 2003; 63 : 597-623.
241. Ezzet M, Van Vugt M, Nosten F, White NJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lumefantrine (Benflumetol) in Acute Falciparum Malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 697-704.
242. Crevoisier C, Handschin J, Barre J, Roumenov D, Kleinbloesem C. Food increases the bioavailability of mefloquine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997 ; 53 : 135-39.
243. Newton PN, Ward S, Angus BJ, Chierakul W, Dondorp A, Ruangveerayuth R, et al. Early treatment failure in severe malaria resulting from abnormally low plasma quinine concentrations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 ; 100 : 184-86.

244. Samanidou VF, Evaggelopoulou EN, Papadoyannis IN. Simultaneous determination of quinine and chloroquine anti-malarial agents in pharmaceuticals and biological fluids by HPLC and fluorescence detection. *J Pharm Biomed Anal* 2005 ; 38 : 21-28.
245. Noedl H, Teja-Isavadharm P, Miller RS. Nonisotopic, semiautomated *Plasmodium falciparum* bioassay for measurement of antimalarial drug levels in serum or plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 4485.
246. Warhurst DC. Antimalarial drugs. *Drugs* 1987; 33 : 50-65.
247. Kain KC, Gadd E, Gushulak B, McCarthy A, Mac Pherson D. Errors in treatment recommendations for severe malaria. *Lancet* 1996 ; 2 : 621-22.
248. Pasvol G, Newton CR, Winstanley PA, Watkins WM, Peshu NM, Were JB, et al. Quinine treatment of severe falciparum malaria in african children: a randomized comparison of three regimens. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; 45: 702-13.
249. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Texte long. 12ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). *Med Mal Infect* 1999 ;29 Suppl 2: S115-S141.
250. White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA, Warrell MJ, Chanthavanich P, Bunnag D, et al. Quinine loading doses in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1983 ; 32 : 1-5.
251. Lesi A, Meremikwu M. High first dose quinine regimen for treating severe malaria (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 3 : CD 001474.
252. Silamut K, Hough R, Eggelte T, Pukrittayakamee S, Angus B, White NJ. A simple method for assessing quinine pre-treatment in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 665-67.
253. Pasvol G, Phil D. Management of severe malaria: interventions and controversies. *Infect Dis Clin N Am* 2005 ; 19 : 211-40.
254. Flanagan KL, Buckley-Sharp M, Doherty T, Whitty CJ. Quinine levels revisited: the value of routine drug level monitoring for those on parenteral therapy. *Acta Tropica* 2006 ; 97 : 233-37.
255. Davis TM, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Karbwang J, Molunto P, Mekthon S, et al. A safe and effective consecutive-infusion regimen for rapid quinine loading in severe falciparum malaria. *J Infect Dis* 1990 ; 161 :1305-8.
256. Mansor SM, Molyneux ME, Taylor TE, Ward SA, Wirima JJ, Edwards G. Effects of *Plasmodium falciparum* malaria infection on the plasma concentration of alpha 1-acide glycoprotein and the binding of quinine in Malawian children. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 32 : 317-21.
257. Sukontason K, Karbwang J, Rimchala W, Tin T, Na-Bangchang K, Banmairuroi V, et al. Plasma quinine concentrations in falciparum malaria with acute renal failure. *Trop Med Int Health* 1996 ; 1 : 236-42.
258. Schapira A, Solomon T, Julien M, Macome A, Parmar N, Ruas I, et al. Comparison of intramuscular and intravenous quinine for the treatment of severe and complicated malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 299-302.
259. Roger PM, Marty P, Prestifilippo L, Garaffo R, Hyvernats H, Dunais B, et al. Consensual treatment of *Plasmodium falciparum* malaria does not lead to adequate quinine blood concentrations. *J Infect* 2002 ; 45 : 160-64.
260. Davies JG, Greenwood EF, Kingswood JC, Sharpstone P, Street MK. Quinine clearance in continuous venovenous hemofiltration. *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 487-90.
261. Newton P, Keeratihakul D, Teja-Isavadharm P, Pukrittayakamee S, Kyle D, White N. Pharmacokinetics of quinine and 3-hydroxyquinine in severe falciparum malaria with acute renal failure. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 69-72.

262. Bonington A, Davidson RN, Winstanley PA, Pasvol G. Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 305-7.
263. Looareesuwan S, Phillips RE, White NJ, Kietinun S, Karbwang J, Rackow C, et al. Quinine and severe falciparum malaria in late pregnancy. *Lancet* 1985 ; 2 : 4-8.
264. Gachot B, Houze S, Le Bras J, Charmot G, Bedos JP, Vachon F. Possible prognostic significance of a brief rise in parasitaemia following quinine treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90 : 388-90.
265. Artemether-quinine meta-analysis study group. A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95 : 637-50.
266. Looareesuwan S, Wilairatana P, Krishna S, Kendall B, Vannaphan S, Viravan C, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 300-9.
267. Okoromah CA, Afolabi BB. Mannitol and other osmotic diuretics as adjuncts for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 4 : CD00461.
268. White NJ, Warrell DA. Managing cerebral malaria. *Br Med J* 1982 ; 285 : 439-440.
269. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; 2 : CD002152.
270. Maitland K, Newton CR. Acidosis of severe falciparum malaria : heading for a shock ? *Trends Parasitol* 2005 ; 21 : 11-16.
271. Planche T. Malaria and fluids - balancing acts. *Trends Parasitol* 2005 ; 21 : 562-67.
272. Bruneel F, Gachot B, Timsit JF, Wolff M, Bedos JP, Regnier B, et al. Shock complicating severe falciparum malaria in european adults. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 698-701.
273. Saissy JM, Seck M, Rouvin B, Diatta B, Ndiaye M, Angel G. Hemodynamic aspects and oxygenation variables in severe malaria of adults in Africa. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 1449-53.
274. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 858-73.
275. Conférence de consensus commune Sfar, SRLF. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). *Réanimation* 2006 ; 15 : 4-16.
276. Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AC, Newton CR, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2006 ; 1 : e21.
277. Kendrick BJ, Gray AG, Pickworth A, Watters MP. Drotrecogin alfa (activated) in severe falciparum malaria. *Anaesthesia* 2006 ; 61 : 899-902.
278. Nau A, Peytel E, Petrognani R. Y a-t-il une place pour la protéine C activée (Xigris®) dans le traitement du paludisme grave d'importation de l'adulte? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006 ; 25 : 1085-86.
279. Bruneel F, Hocqueloux L, Legriel S, Bedos JP, Wolff M. Place de la protéine C activée (Xigris®) au cours du paludisme grave d'importation : bien peser le rapport bénéfique/risque. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 ; 26 : 263-64.
280. Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F. Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Chest* 1995 ; 108 : 746-49.
281. Richard JC, Girault C, Leteurtre S. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). *Réanimation* 2005 ; 14 : 313-22.
282. Planche T, Krishna S. The relevance of malaria physiopathology to strategies of clinical management. *Curr Opin Infect Dis* 2005 ; 18 : 369-75.

283. Day NP, Phu NH, Mai NT, Bethell DB, Chau TT, Loc PP, et al. Effects of dopamine and epinephrine infusions on renal hemodynamics in severe malaria and severe sepsis. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1353-62.
284. Wilairatana P, Westerlund EK, Aursudkij B, Vannaphan S, Krudsood S, Viriyavejakul P et al. Treatment of malarial acute renal failure by hemodialysis. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 233-37.
285. Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 895-902.
286. Devarbhavi H, Alvares JF, Kumar KS. Severe falciparum malaria simulating fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 : 355-58.
287. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and babesia infection. *Transf Med Rev* 2002 ; 16 :239-50.
288. Saddler M, Barry M, Ternouth I. Treatment of severe malaria by exchange transfusion. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 58-9.
289. Shanbag P, Juvekar M, More V, Vaidya M. Exchange transfusion in children with severe falciparum malaria and heavy parasitaemia. *Ann Trop Paediatr* 2006 ; 26 : 199-204.
290. Burchard GD, Kröger J, Knobloch J, Hartmann WJ, Eichenlaub D, Moling O, et al. Exchange blood transfusion in severe falciparum malaria: retrospective evaluation of 61 patients treated with, compared to 63 patients treated without exchange transfusion. *Trop Med Int Health* 1997 ; 2 : 733-40.
291. Boctor FN. Red blood cell exchange transfusion as an adjunct treatment for severe pediatric falciparum malaria, using automated or manual procedures. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 592-95.
292. Nieuwenhuis JA, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ, Tulleken JE, van der Werf TS. Automated erythrocytapheresis in severe falciparum malaria: a critical appraisal. *Acta Trop* 2006 ; 98 : 201-6.
293. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjuvant therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1192-98.
294. Prasad K, Garner P. Steroids for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD000972.
295. Mabeza GF, Loyevsky M, Gordeuk VR, Weiss G. Iron chelation therapy for malaria: a review. *Pharmacol Ther* 1999 ; 81 : 53-75.
296. Gordeuk V, Thuma P, Brittenham G, McLaren C, Parry D, Backenstose A, et al. Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1473-77.
297. Smith HJ, Meremikwu M. Iron chelating agents for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD001474.
298. Grau GE, Gretenberg D, Lambert PG. Prevention of murine cerebral malaria by low-dose cyclosporin A. *Immunology* 1987 ; 61 : 524-5.
299. Graninger W, Thalhammer F, Locker G. Pentoxifylline in cerebral malaria. *J Infect Dis* 1991 ; 164 : 829.
300. Di Perri G, Di Perri IG, Monteiro GB, Bonora S, Hennig C, Cassatella M, et al. Pentoxifylline as a supportive agent in the treatment of cerebral malaria in children. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 1317-22.
301. Looareesuwan S, Wilairatana P, Vannaphan S, Wanaratana V, Wenisch C, Aikawa M, et al. Pentoxifylline as an ancillary treatment for severe falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 58 : 348-53.

302. Watt G, Jongsakul K, Ruangvirayuth R. A pilot study of N-acetylcysteine as adjunctive therapy for severe malaria. *Q J Med* 2002 ; 95 : 285-90.
303. Kwiatkowski D, Molyneux ME, Stephens S, Curtis N, Klein N, Pointaire P, et al. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *Q J Med* 1993 ; 86 : 91-8.
304. van Hensbroek MB, Palmer A, Onyiorath E, Schneider G, Jaffar S, Dolan G, et al. The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 1091-97.
305. Looareesuwan S, Sjostrom S, Krudsood P, Wilairatana P, Porter RS, Hills F, et al. Polyclonal anti-tumor necrosis factor-alpha Fab used as an ancillary treatment for severe malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 : 26-33.
306. Kaiser K, Texier A, Ferrandiz J, Buguet A, Meiller A, Latour C, et al. Recombinant human erythropoietin prevents the death of mice during cerebral malaria. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 987-95.
307. Imbert P, Gendrel D. Traitement du paludisme de l'enfant : 2. Paludisme grave. *Med Trop* 2002 ; 62 : 657-64.
308. Pussard E, Barennes H, Daouda H, Clavier F, Sani AM, Osse M, et al. Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 65 : 500-510.
309. Sowunmi A, Adedji A, Sowunmi CO, Falade AG, Sijuade AO, Ouola MJ. Comparative clinical characteristics and response to oral antimalarial therapy of children with and without *Plasmodium falciparum* hyperparasitaemia in an endemic area. *Ann Trop Med Parasitol* 2000 ; 94 : 549-58.
310. Gérardin P, Dorkenoo A, Cremer R, Chenau M, Camus D, Leclerc F. Paludisme grave avec hyperparasitémie chez un nourrisson voyageur. *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 : 1260-61.
311. Krishna S, Nagaraja NV, Planche T, Agbenyega T, Bedo-Addo G, Ansong D, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular quinine in children with severe malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 1803-9.
312. Barennes H, Munjakazi J, Verdier F, Clavier F, Pussard E. An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax[®] for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 437-40.
313. Mc Intosh HM, Ollario P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD 000527.
314. Wilairatna P, Krudsood S, Silachamroon U, Singhasivanon P, Vannaphan S, Faithong S, et al. Clinical trial of sequential treatments of moderately severe and severe malaria with dihydroartemisinin suppository followed by mefloquine in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 63 : 290-94.
315. Di Perri G, Olliaro P, Ward , Allegranzi B, Bonora S, Concia E. Rapid absorption and clinical effectiveness of intragastric mefloquine in the treatment of cerebral malaria in African children. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 44 : 573-76.
316. Maitland K, Pamba A, Newton CRJC, Levin M. Reponse to volume resuscitation in children with severe malaria. *Pediatr Crit Care Med* 2003 ; 4 : 426-31.
317. Planche T, Onanga, Schwenk, Dzeing A, Borrmann S, Faucher JF, et al. Assessment of volume depletion in children with malaria. *PLOS Med* 2004 ; 1 : e18.
318. Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Marsh K, Newton C, et al. Randomized trial of volume expansion with albumine or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumine benefit. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 538-45.
319. Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton CRJC, Levin M. Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom. *Brit Med J* 2005 ; 331 : 337-43.

320. Tomlinson RJ, Morrice J. Does intravenous mannitol improve outcome in cerebral malaria? *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 640-1.
321. Crawley J, Waruiru C, Mithwani S, Watkins W, Ouma D, Winstanley P, et al. Effect of phenobarbital on seizure frequency and mortality in childhood cerebral malaria: a randomised, controlled intervention study. *Lancet* 2000 ; 355 : 701-706.
322. Meremikwu MM, Smith HJ. Blood transfusion for treating malarial anaemia [Cochrane review]. In the Cochrane Library. Oxford : Update software;200 [issue 4].
323. White NJ, Miller KD, Marsh K, Berry CD, Turner SC, Williamson DH, et al. Hypoglycaemia in African children with severe malaria. *Lancet* 1987 ; 1 : 708-11.
324. White NJ, Warrell DA, Chantavanich P, Looareesuwan S, Warrell MJ, Krishna S, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 61-6.
325. Enwere GC, Ota MO, Obaro SK. Electrolyte derangement in cerebral malaria: a case for a more aggressive approach to the management of hyponatraemia. *Ann Trop Med Parasitol* 2000 ; 94 : 541-47.
326. Ladhani S, Shingadia D, Riordan FA. Proposed guidelines for severe imported malaria in children need more evidence. *Brit Med J* 2005 ; 331 : 1025.
327. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007. *BEH* 2007; 24 :207-16.
328. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (2) : CD000363. Review.
329. OMS. Malaria vector control and personal protection. WHO technical report series. 2006; 936. Genève, 2006.
330. Rowland M, Durrani N, Hewitt S, Mohammed N, Bouma M, Carneiro I, et al. Permethrin-treated chaddars and top-sheets: appropriate technology for protection against malaria in Afghanistan and other complex emergencies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 465-72.
331. OMS. Schéma OMS d'évaluation des pesticides. Fiche d'information : Sécurité d'emploi des moustiquaires imprégnées de pyréthrine. WHO/CDS/CPE/WHOPES/99.5. Genève, 1999.
332. OMS. Safety of pyrethroids for public health use. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2000.10. Genève 2000.
333. Henry M, Doannio JM, Darriet F, Nzeyimana I, Carnevale P. Efficacité des moustiquaires imprégnées de perméthrine Olyset Net dans une zone de vecteurs résistants aux pyréthrinoides. *Med Trop* 1999 ; 59 : 355-57.
334. Sorge F, Imbert P, Laurent C, Banerjee A, Kelfaoui F, Guérin N, et al. Protection antivectorielle de l'enfant: insecticides et insectifuges. *Arch Ped* 2007 (sous presse).
335. Kimani E, Vulule J, Kuria I, Mugisha F. Use of insecticide-treated clothes for personal protection against malaria: a community trial. *Malar J* 2006 ; 5 : 63
336. Deparis X, Frere B, Lamizana M, N'Guessan R, Leroux F, Lefèvre P, et al. Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with deet topical repellent for protection of French military troops in Côte d'Ivoire. *J Med Entomol* 2004 ; 41: 914-21.
337. Snodgrass H. Permethrin transfer from treated cloth to the skin surface: potential for exposure in humans. *J Toxicol Environ Health* 1992 ; 35 : 91-105.
338. OMS. Rapport des 4 groupes de travail WHOPES. WHO/CDS/WHOPES/2001.2, Genève, 2001.
339. Yap H, Jahangir K, Zairi J. Field efficacy of four distinct repellents products against vector mosquitoes in a tropical environment. *J Am Mosqu Control Assoc* 2000 ; 16 : 241-44.

340. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada. Décision de ré-évaluation. RRD2002-01. Insectifuges corporels contenant du deet (N,N-diéthyl-m-toluamide et composés apparentés). Disponible à <http://www.pmr-arla.gc.ca/francais/pdf/rrd/rrd2002-01-f.pdf>. Accès le 14 Février 2007.
341. Carroll S, Loye J. PMD, a registered botanical mosquito repellent with deet-like efficacy. *J Am Mosq Control Assoc* 2006 ; 22 : 507-514.
342. Costantini C, Badolo A, Ilboudo-Sanogo E. Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents Deet, IR 3535 and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004 ; 98 : 644-52.
343. Rowland M, Downey G, Rab A, Freeman T, Mohammad N, Rehman H et al. DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: a household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 335-42.
344. Rowland M, Freeman, Downey G, Hadi A, Saeed M. DEET mosquito repellent sold through social marketing provides personal protection against malaria in an area of all-night mosquito biting and partial coverage of insecticide-treated nets: a case-control study of effectiveness. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 343-50.
345. Grandjean J, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006 ; 368 : 2167-78.
346. Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy associated with use of Deet insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol* 2001 ; 20: 8-14.
347. Licciardi S, Herné JP, Darriet F, Hougard JM, Corbel V. Lethal and behavioural effect of three synthetic repellents (deet, IR 3535, KBR 3023) on *Aedes aegypti* mosquitoes in laboratory assays. *Med Vet Entomol* 2006 ; 20 : 288-93.
348. Bell J, Veltri J, Page B. Human exposure to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellent reported to the American association of poison control centers 1993-1997. *Int J Toxicol* 2002 ; 21: 341-52.
349. Koren G, Matsui D, Bailey B. Deet-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lacting women. *CMAJ* 2003 ; 169 : 209-12.
350. Centers for Disease Control and prevention. Protection against mosquitoes and other arthropod vectors. In « Yellow book : Health information for international travel, 2005-2006 ». <http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm> (accès le 19/02/07).
351. Chiodini P, Hill D, Laloo D, Lea G, Walker E, Whitty C, Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom, London, 2007, 106 p. <http://www.hpa.org.uk/publications/PublicationDisplay.asp?PublicationID=87&TandC=true>. Accès le 14 Février 2007.
352. Mc Gready R, Hamilton K, Simpson J, Cho T, Luxemburger C, Edwards R et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (deet) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65 : 285-89.
353. Fradin M, Day J. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Eng J Med* 2002 ; 347 : 13-18.
354. Jensen T, Lampman R, Slamecka MC, Novak RJ. Field efficacy of commercial antimosquito products in Illinois. *J Am Mosq Control Assoc* 2000 ; 16 : 148-52.
355. Bryan JP. Cost considerations of malaria chemoprophylaxis including use of primaquine for primary or terminal chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; 75 : 416-20.
356. Behrens RH, Bisoffi Z, Bjorkman A, Gascon J, Hatz C, Jelinek T, et al. Malaria prophylaxis policy for travellers from Europe to the Indian Subcontinent. *Malar J* 2006 ; 5 : 7.

357. Delmont J. Les exceptions à la chimioprophylaxie antipaludique du voyageur. *Bull Soc Pathol Exot* 2001 ; 94 : 159-61.
358. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse events associated with the use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers. *BMJ* 1996 ; 313 : 525-28.
359. Steffen R, Heusser R, Machler R, Bruppacher R, Naef U, Chen D, et al. Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy. *Bull World Health Organ* 1990 ; 68 : 313-22.
360. Croft AM, Clayton TC, World MJ. Side effects of mefloquine prophylaxis for malaria: an independent randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 199-203.
361. Pages F, Boutin JP, Meynard JB, Keundjan A, Ryfer S, Giurato L, et al. Tolerability of doxycycline monohydrate salt vs. chloroquine-proguanil in malaria chemoprophylaxis. *Trop Med Int Health* 2002 ; 7: 919-24.
362. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003 ; 327 : 1078-83.
363. Orth C, Richie TL, Widjaja H, Shanks GD, Fitriadi J, Fryauff DJ, et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 963-72.
364. Davis TM, Dembo LG, Kaye-Eddie SA, Hewitt BJ, Hislop RG, Batty KT. Neurological, cardiovascular and metabolic effects of mefloquine in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 42 : 415-21.
365. Vuurman EF, Muntjewerff ND, Uiterwijk MM, van Veggel LM, Crevoisier C, Haglund L, et al. Effects of mefloquine alone and with alcohol on psychomotor and driving performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1996 ; 50 : 475-82.
366. Schlagenhauf P, Lobel H, Steffen R, Johnson R, Popp K, Tschopp A, et al. Tolerance of mefloquine by SwissAir trainee pilots. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; 56 : 235-40.
367. Steffen R, Fuchs E, Schildknecht J, Naef U, Funk M, Schlagenhauf P, et al. Mefloquine compared with other malaria chemoprophylactic regimen in tourists visiting East Africa. *Lancet* 1993 ; 341: 1299-303.
368. Croft AM, Garner P. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 4: CD000138.
369. Keystone JS. Prevention of malaria. *Drugs* 1990 ; 39 : 337-54.
370. Shanks GD, Edstein MD, Suryamongkol V, Timsaad S, Webster HK. Malaria chemoprophylaxis using proguanil/dapsone combinations on the Thai-Cambodian border. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; 46 : 643-48.
371. Loesche C, Bocuquet JL, Bonnevalle A, Fertin V, Thomas P. Etude de la photosensibilité chez 30 sujets traités à la doxycycline à différentes doses. *Nouv Dermatol* 1994 ; 13 : 383-88.
372. Wallace MR, Sharp TW, Smoak B, Iriye C, Rozmajzl P, Thornton SA, et al. Malaria among United States troops in Somalia. *Am J Med* 1996 ; 100 : 49-55.
373. Berman JD, Nielsen R, Chulay JD, Dowler M, Kain KC, Kester KE, et al. Causal prophylactic efficacy of atovaquone-proguanil (Malarone[®]) in a human challenge model. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; 95 : 429-32.
374. Imbert P, Banerjee A et le Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société française de pédiatrie. Prévention du paludisme : chimioprophylaxie chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2005 ; 12 : 781-83.

375. Centers for Disease Control and prevention. Prevention of specific infectious diseases : Malaria. In “Yellow book : Health information for international travel, 2005-2006, Chapter 4”. <http://www2.ncid.cdc.gov/travel> (accès le19/02/07).
376. Boggild AK, Parise ME, Lewis LS, Kain KC. Atovaquone-proguanil: report from the CDC expert meeting on malaria prophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 76 : 208-23.
377. Lell B, Luckner D, Ndjave M, Scott T, Kremsner P. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998 ; 351 : 709-13.
378. Camus D, Djossou F, Schithuis HJ, Høgh B, Dutoit E, Malvy D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non immune pediatric travelers : results of an international, randomized, open-label study. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1716-23.
379. Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006 ; 296 : 2234-44.
380. Funk M, Schlagenhauf P, Tschopp A, Steffen R. Parasight F versus Malaquick (ICT) for self-diagnosis of travellers malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; 93 : 268-72.
381. Jelinek T, Amsler L, Grobusch M, Nothdurft H. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *Lancet* 1999 ; 354 : 1609.
382. De Suremain N, Marc E, Moulin F, Yera H, Dupouy-Camet J, Brunet F, et al. Parasitemia in children with *Plasmodium falciparum* malaria receiving chemoprophylaxis. *Ped Infect Dis J* 2003 ; 22 : 377-78.
383. Nexton P, Proux S, Green M, Smithuis F, Rozendal J, Prakongpan S, et al. Fake artesunate in southeast Asia. *Lancet* 2001 ; 357 : 1948-50.
384. Millet P, Sayang C, Manirakiza A, Thillier L, Phalkey R, Zwetyenga J, et al. Antimalarial artemisin-based combination treatments (ACTs): current status in West and Central Africa with respect to access and monitoring drug use and effects. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; 75 : 207-8.