

PALUDISME

Traitement et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*

Révision de la Conférence de Consensus juin 2007

G. Beaucaire et I. Lamaury

Pôle « Gestion du risque infectieux - CHU de Pointe à Pitre

Université des Antilles et de la Guyane

Espèces plasmodiales

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
Répartition	Afr. Noire ++ Asie Sud-Est Am. latine	Asie Inde Moy-orient Am.lat. Car.	Petits foyers cosmopolites	Afrique Noire
Incubation	7-15j	15j-x mois	21j- x années	15j- x mois
Longévité	< 1 an	2-5 ans	20-50 ans	2-5 ans
Fièvre apériodique	+	+	+	+
Fièvre tierce	±	+	-	+
Fièvre quarte	-	-	+	-
Accès grave	+	-	-	-
Parasitémie maxi.	80%	1-2%	1%	1-2%
GR parasités	tous stades	réticulocytes	GR âgés	réticulocytes
Rechutes	-	+	+	+
		reviviscence		reviviscence
Hypnozoïtes	-	+	-	+
			rechutes sang.	
Resistances TTT	.+++	+	-	-

Le paludisme d'importation en France

- 8 Millions de voyageurs par an
- 4 à 5000 cas par an
- En provenance d'Afrique 85 à 90% (Afrique de l'ouest dans la moitié des cas)
- 70% des cas chez des migrants, 15 % cas pédiatriques; près de la moitié pris en charge en Ile de France
- 80-85% des cas sont dus à *P. falciparum*
- 60-70% de formes simples , 20-25% avec vomissements et 7 à 9% de formes graves (cas très rares de paludisme viscéral évolutif et autres...)
- Une vingtaine de décès annuel

Comment réduire les délais de diagnostic du paludisme à *P. falciparum* ?

- **Information des voyageurs (migrants)**
 - amélioration de la prévention
- **Formation initiale et continue des professionnels de santé**
 - assurer la précocité du diagnostic et l'adéquation du traitement
- **Diagnostic parasitologique en urgence**

Toute fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs, respiratoires, ou neurologiques, après un séjour en zone d'endémie, nécessite un avis médical urgent et la réalisation d'un diagnostic parasitologique en urgence.

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.

Comment évaluer l'urgence et organiser la prise en charge d'un paludisme à *P. falciparum* ?

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

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : <ul style="list-style-type: none"> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - si VM ou VNI : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires 	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension 	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte (2)

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : <ul style="list-style-type: none"> - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie : <ul style="list-style-type: none"> - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L 	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> - créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L - diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation 	+++

Où hospitaliser le patient ?

- **Unité de réanimation (évaluation initiale avec le réanimateur)**
 - au moins 1 critère de gravité avec valeur pronostique ++/+++
 - ≥ 1 défaillance viscérale
 - hyperparasitémie isolée marquée ($> 15\%$)
- **Unité de surveillance continue**
 - au moins 1 critère de gravité avec valeur pronostique +
 - patient à risque d'aggravation rapide,
 - hyperparasitémie isolée (de 10 à 15%),
 - patients fragiles : âgé, comorbidités, infection bactérienne associée
 - patient nécessitant un traitement par quinine IV
- **Unité de médecine**
 - Aucun critère de gravité avec valeur pronostique
 - hyperparasitémie isolée $< 10\%$
 - ictère isolé

**Une prise en charge ambulatoire
d'un paludisme de l'adulte à
P.falciparum est-elle possible
en l'absence de
signes cliniques ou biologiques de
gravité?**

Critères de prise en charge ambulatoire (1)

Tous les critères suivants doivent être vérifiés

- Diagnostic parasitologique fiable
- Paludisme simple
- Absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée +++)
- Parasitémie < 2%
- Plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dl
- Créatininémie < 150 µmol/L
- Absence de facteur de risque :
 - sujet physiologiquement âgé,
 - sujet fragilisé par une pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie,
 - patient splénectomisé,
 - femme enceinte
 - enfants

Critères de prise en charge ambulatoire (2)

Tous les critères suivants doivent être vérifiés

- **Patient entouré**
- **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 : disponibilité + moyens financiers**
- **Résidence à proximité d'un établissement hospitalier**
- **Possibilité d'une consultation de suivi à J3, J7 et J28**

**Modalités du traitement d'une
forme non compliquée de
paludisme à *P.falciparum***

Schizonticides érythrocytaires

➤ Antipaludiques naturels

- Alcaloïdes du Quinquina: quinine (Quinimax®)
- Dérivés du Qinghao: artémisinine et dérivés (Paluther®, Arsumax®, Riamet®..)

➤ Antipaludiques de synthèse

- Amino-4-quinoleines: chloroquine (Nivaquine®), amodiaquine (Flavoquine®);
- Amino-alcools: méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfantrine (Riamet®)
- Anti-foliques, anti-foliniques: sulfadoxine+pyriméthamine (Fansidar®), pyriméthamine (Malocide®), proguanil cycloguanil (Paludrine®),

➤ Autres antipaludiques

- atovaquone (+ proguanil = Malarone®)

➤ Antibiotiques

- doxycycline (Doxypalu®, Granudoxy®, ...), macrolides (clindamycine), fluoroquinolones ?

Gamétocytocides (+ formes hépatiques)

➤ Amino-8-quinoleines

- Primaquine (Primaquine®)

Modes d'action des antipaludiques

- Inhibition de la digestion de l'hémoglobine dans la vacuole nutritive du plasmodium :

1- chloroquine, amodiaquine, pipéraquline

2- quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine

- Alkylation des métabolites de l'hémoglobine, production de radicaux libres :

artémisinines (dihydro-)

- Blocage de la fabrication des acides nucléiques :

1- cytochrome bc \rightarrow ATP \searrow : atovaquone

≈ { 2- inhibition de la DHPS: sulfadoxine, dapsonne (antifoliques)

3- inhibition de la DHFR: pyriméthamine, cycloguanil (antifoliniques)

**Schémas thérapeutiques pour les
accès simples à *P.falciparum*
chez l'adulte**

Accès simple à PF de l'adulte sans vomissement

➤ 1^{ère} intention

- atovaquone-proguanil (Malarone®)
- ou arthéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

➤ 2^{ème} intention

- quinine (Quinimax®, Quinine Lafran®, Surquina®)
- ou méfloquine (Lariam®)

➤ 3^{ème} intention, dans des situations particulières et uniquement en hospitalisation

- halofantrine (Halfan®)

Antipaludiques pour TT curatif PF accès simple

antipaludique	choix	posologie
<p><i>Atovaquone-proguanil</i>*</p> <p>Malarone® (cp adulte 250/100 mg et cp enfant 62.5/ 25 mg)</p>	1 ^{ère} ligne	<p>- 4 cp adulte en 1 prise/jour, au cours d'un repas, H0, H24, H48 soit 12cp sur 48h</p> <p>- à partir de 5kg et jusqu'à poids ≤ 40 kg: cf schéma pédiatrique</p>
<p><i>Arthéméther-luméfantrine</i>*</p> <p>- Riamet® } cp 120/20 mg</p> <p>- Coartem® }</p>	1 ^{ère} ligne	<p>- 4 cp en 1 prise à H0, H8-12, H24, H36, H48 et H60 soit 24cp en 60h, avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras</p> <p>- à partir de 5kg et jusqu'à poids ≤ 34 kg: cf schéma pédiatrique</p>
<p>Quinine*</p> <p>- Quinimax® (cp 500 et 125mg)</p> <p>- Quinine Lafran® (cp 500 et 125 mg)</p> <p>- Surquina® (cp 250 mg)</p>	2 ^{ème} ligne	<p>- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours</p> <p>(500 mg x 3/j chez adulte poids moyen; ne pas dépasser 2,5 g/j)</p> <p>- perfusion IV si vomissements (même posologie)</p>
<p>Méfloquine*</p> <p>- Lariam® (cp 250 mg)</p>	2 ^{ème} ligne	<p>- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures (H0, H8, H16) ou 15mg/kg H0 puis 10mg/kg H12 soit une cure en un jour</p> <p>- en pratique: 3 cp, puis 2 cp, puis 1 cp (si > 60 kg)</p>
<p>Halofantrine**</p> <p>- Halfan® (cp 250 mg et suspension buvable à 100 mg/ 5 ml)</p>	3 ^{ème} ligne	<p>- 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun</p> <p>(en pratique 2 cp x 3 H0, H6, H12)</p> <p>+/- 2^{ème} cure à J7-J10 chez le non immun (à dose réduite ?)</p> <p>- en milieu hospitalier: ECG avant et sous TT (entre 2^{ème} et 3^{ème} prise)</p>

**Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure*

*** Ne pas redonner la prise orale quel soit le délai de survenue des vomissements*

Accès simple à PF de l'adulte avec vomissement

➤ Quinine IV = toujours la référence

- 8 mg /kg /8h dans G5% sur minimum 4 heures
- ou 24 mg /kg /j de quinine base perfusion continue

👉 Relais PO dès que possible

- Par Quinine PO ou Atovaquone-Proguanil ou Méfloquine
- Délai de 8h après dernière perfusion de Quinine IV +++

➤ TT alternatif possible plus court = 3 JOURS

- Quinine IV (24 mg/kg/j) + Clindamycine IV (10 mg /kg/8h)
- Intéressant chez femme enceinte +++

Accès simple à PF de l'adulte

- 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
- **Surveillance clinique et biologique avec FGE à**
 - H72 (J3) : parasitémie < 25% valeur initiale
 - J7 : la parasitémie doit être négative
 - et J28 (détection des rechutes tardives)

Modalités du traitement d'une forme grave de paludisme à *P.falciparum* chez l'adulte

Paludisme grave à PF chez l'adulte

**Quinine IV + dose de charge
= toujours la référence**

Seules CI absolues

- Fièvre bilieuse hémoglobinurique
- Hypersensibilité quinine
- TR/conduction grave

Place des dérivés de l'artémisinine par voie parentérale **new !**

- Artésunate IV ou artéméther IM en monothérapie
- Efficacité et bonne tolérance démontrées dans le paludisme grave de l'enfant et de l'adulte
- Artésunate IV non disponible en France
- Artéméther IM (Paluther®) disponible en ATU nominative à la posologie de
 - 1,6 mg/kg /12h à J1,
 - puis 1,6 mg/kg/j pdt 4 à 7 j
- **indications**
 - suspicion de résistance à la quinine
 - contre-indications formelles à la quinine

Traitement du paludisme grave à PF chez l'adulte

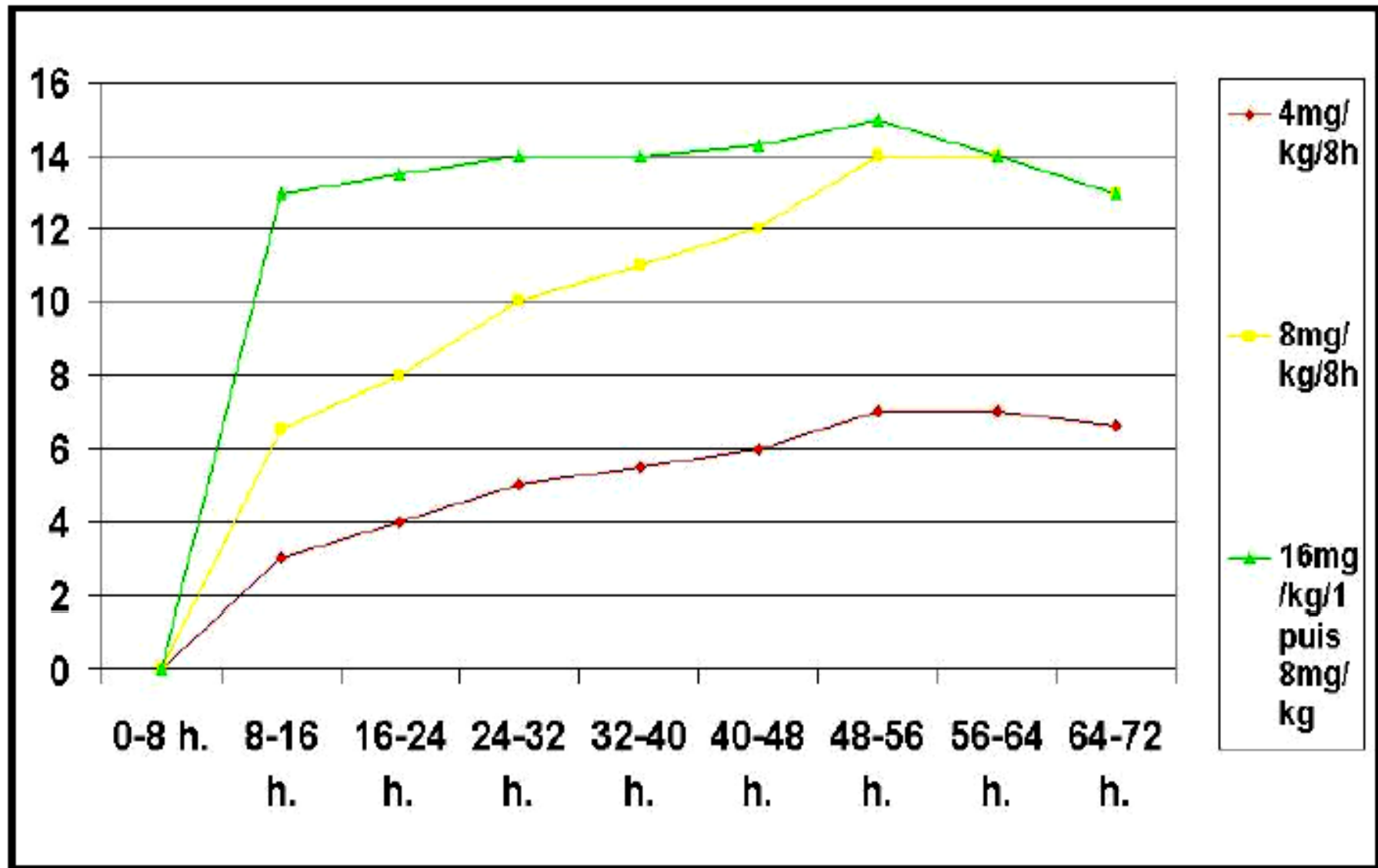
➤ Quinine

- Schizonticide de référence
- Posologie exprimée en équivalence-base (quinine-base ou alcaloïdes-base)
- N'utiliser 1 seule spécialité commerciale dans l'établissement
- Dose de charge recommandée*
 - 16 mg/kg perfusée en continu sur 4 h dans SG 5 ou 10%
 - OK chez femme enceinte (hypoglycémies ++)
 - CI si
 - TT antérieur par quinine à dose curative (<48h), halofantrine ou méfloquine (<12h)
 - allongement QTc > 25%QTt
- Dose d'entretien*
 - 24mg/kg/24 h début 4 h après fin dose de charge

* Grand obèse (DC max de 1500 à 1800mg et DE max de 2500 à 3000 mg)

Pharmacocinétique de la quinine (mg/L) au cours d'accès graves selon la dose, avec ou sans dose de charge.

WHITE NJ et al. 1983



Paludisme grave à PF chez l'adulte

Tt symptomatique des défaillances viscérales

➤ Coma

- recherche d'une hypoglycémie,
- intubation oro-trachéale précoce
- prévention de l'oedème cérébral,
- correction d'une hyponatrémie

➤ Déshydratation

- solutés cristalloïdes

➤ Etat de choc

- cf recommandations (utilisation de HSHC)

➤ Choc et/ou acidose

- rechercher co-infection bactérienne et envisager antibiothérapie (C3G)

➤ Prise en charge du SDRA

Paludisme grave à PF chez l'adulte

Tt symptomatique des défaillances viscérales

- **Insuffisance rénale**
 - EER séquentielle ou continue
- **Anémie**
 - transfusions
- **CIVD et hémorragies**
 - transfusion de PFC
- **Thrombopénie**
 - transfusions de plaquettes
 - si hémorragies
 - ou si $PL < 10\ 000\text{--}20\ 000/\text{mm}^3$

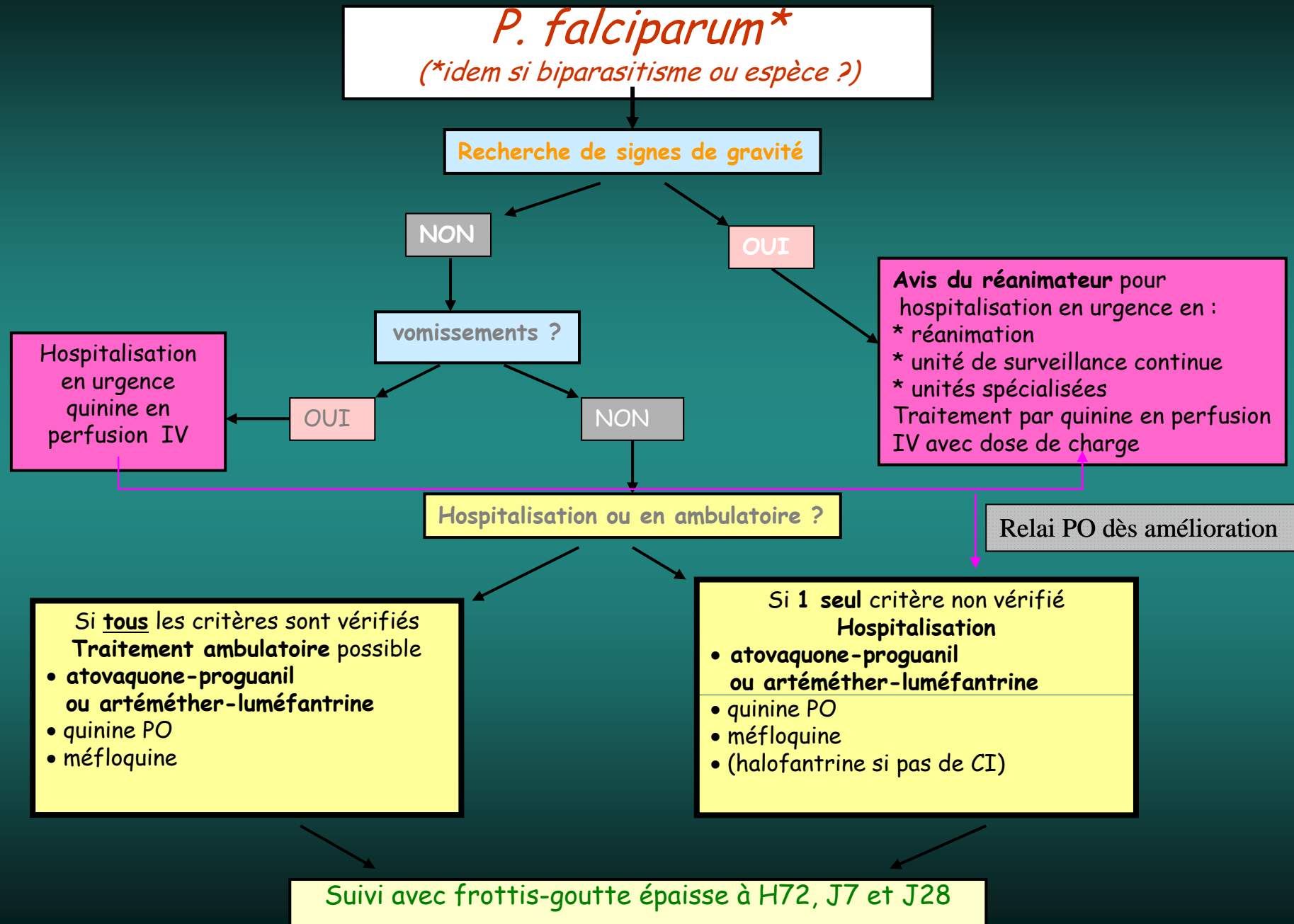
Traitement anti-convulsivant préventif non recommandé
Exsanguino-transfusion non justifiée
Corticothérapie à but anti-oedémateux non recommandée

Surveillance spécifique des formes graves

- **Contrôle de la glycémie toutes les heures pendant la dose de charge, puis toutes les 4 h**
- **Surveillance de la parasitémie jusqu'à négativation**
- **Contrôle quotidien de la quininémie pendant 72 h**
 - si insuffisance rénale ou hépatique, pas de réduction de dose mais adaptation aux taux de la quininémie pendant toute la durée du traitement (10 à 12mg/l soit 30 à 36 mmol/l)
- **ECG avant le traitement puis tous les jours, monitoring scopique**

**Relai PO à partir de H72 si possible,
suivi clinicoparasitologique J7 et J28**

Conduite à tenir devant un paludisme à *P. falciparum* de l'adulte



Situations particulières

- **Spécificités géographiques**
- **L'enfant**
- **La femme enceinte**

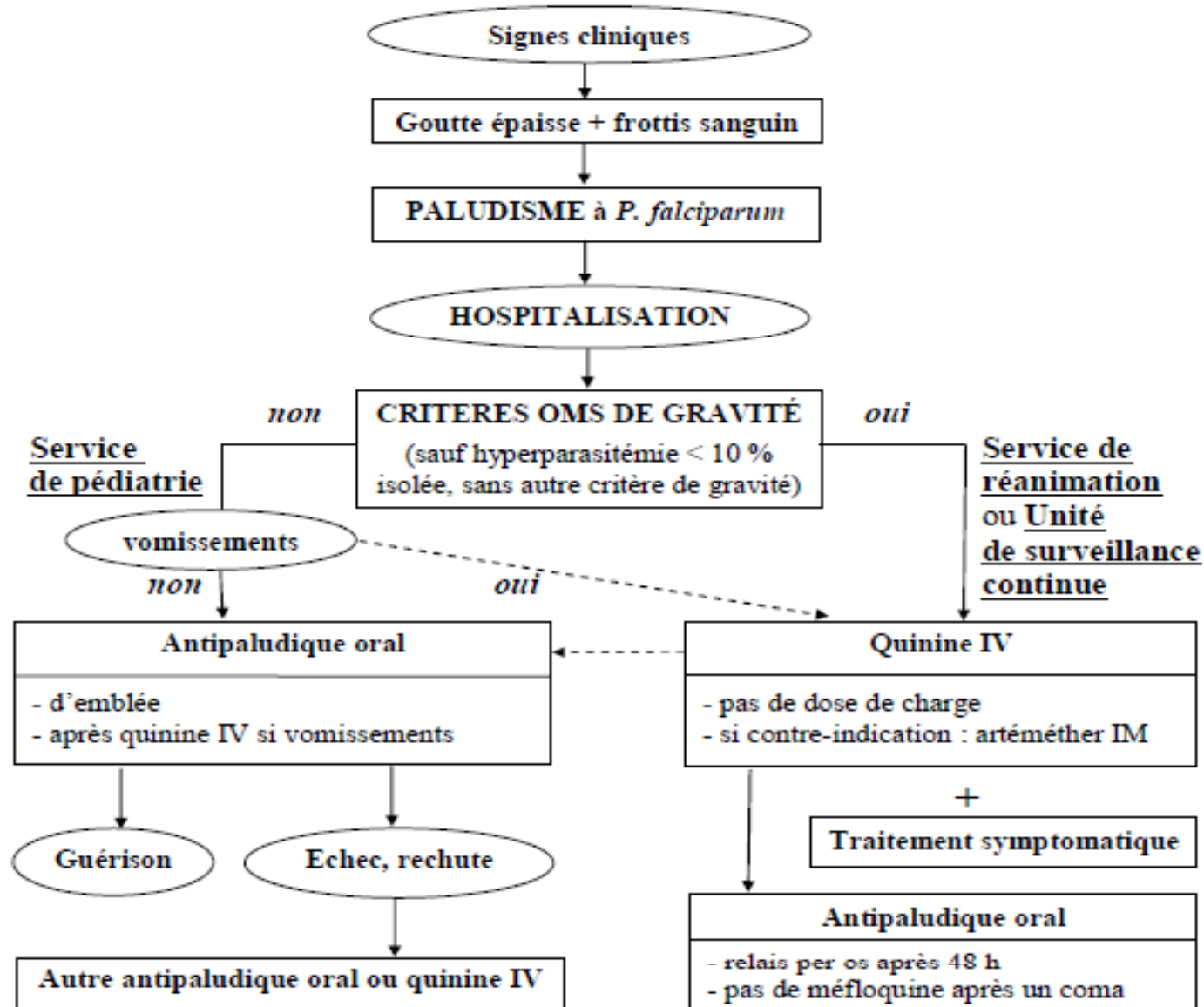
Spécificités géographiques

➤ Zones avec incidence élevée R à méfloquine et halofantrine

- Amazonie dont Guyane et régions frontalières Thaïlande / Myanmar / Laos / Cambodge
- atovaquone-proguanil
- artéméter*-luméfantrine
- quinine PO + Doxycycline (200mg une fois/j pdt 7jours) ou + Clindamycine (10mg/kg x 3/jour pdt 7 jours)

*(Arthemeter IM mais ATU nominative ...)

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



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

L'enfant

NEW !

➤ 1^{ère} intention

- méfloquine (Lariam®)*
- ou atovaquone-proguanil (Malarone®)*
- ou arthéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)*

➤ 2^{ème} intention

- halofantrine (Halfan®)
- ou quinine orale (Quinimax®, Surquina®)*

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

Antipaludiques (enfants)

antipaludique	choix	posologie	précautions d'emploi
méfloquine Lariam® cp à 250 mg	1 ^{ère} ligne	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H6-8, H12-16	Traitement préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Ecraser le comprimé avant 6 ans Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
atovaquone-proguanil Malarone® cp adulte à 250mg /100mg cp enfant à 62,5 mg/25 mg	1 ^{ère} ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-< 9 kg : 2 cps enfants / j 9-< 11 kg : 3 cps enfants / j 11-< 21 kg : 1 cp adulte / j 21-< 31 kg : 2 cps adultes / j 31-< 40 kg : 3 cps adultes / j ≥ 40 kg : 4 cps adultes / j	Ecraser le comprimé avant 6 ans Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
artéméther-luméfantrine Riamet® ou Coartem® cp à 120 mg /20 mg	1 ^{ère} ligne	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	Ecraser le comprimé avant 6 ans Redonner la prise orale si vomissement dans l'heure
halofantrine Halfan® suspension à 100 mg / 5 ml cp à 250 mg	2 ^{ème} ligne	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)	Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures Ne pas redonner la prise orale si vomissement quel que soit le délai de survenue
quinine orale Quinimax® (cp à 500 et 125 mg) Surquina® (cp à 250 mg)	2 ^{ème} ligne	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Ecraser le comprimé avant 6 ans Nécessité d'une compliance parfaite Limiter le recours à la voie injectable

La femme enceinte

- **Seule la quinine a fait la preuve de son innocuité**
- **Atovaquone-proguanil non contre-indiquée, peut être envisagée si nécessaire, en l'absence d'alternative**
- **Méfloquine réservée aux contre-indications et résistances à la quinine**
- **Artéméther-luméfantrine non recommandée**
- **Halofantrine contre-indiquée**

Grossesse et antipaludiques

Molécule	Caractéristiques
Doses	Sûrement à adapter / fin de grossesse au vu des PK-PD en curatif
Chloroquine avec ou sans Proguanil	le plus sûr, non tératogène, non abortif . Véritable barrière placentaire /CQR, allaitement : oui
Mefloquine	Après S12 + allaitement
Dalacine	1/2 vie courte + quinine
Artemisinine Quinine	Après S12 et si autre traitement non adapté < ACT sauf formes sévères

EI des antipaludiques

Molécule	Caractéristiques des EI <i>cardiaques</i>
Chloroquine	>2g et Toxicité aigue parentérale fatale > 5g
Quinine	QT allongé // dose > 5µg/ml = cinchonisme, > 10µg/ml = troubles visuels, >15µg/ml = arythmie et mort > 20µg/ml
Halofantrine	PR - QTc allongés si 2 ^{ème} cure ou après Mefloquine
Cardio - toxicité +++ si insuffisance rénale / augmentation des concentrations surtout de l'halofantrine . ACT sont moins cardiotoxiques	

EI des antipaludiques

Molécule	Caractéristiques des EI hépatiques
Amodiaquine	Hépatite sévère + agranulocytose CI en prophylaxie
Sulfadoxine – Pyriméthamine	hépatite aigue ou chronique
Mefloquine Atovaquone- proguanil	Cytolyse transitoire
Cyclines	Tetracycline surtout Doxycycline : Hépatite possible . Interactions – AVK , OP possible , non démontrée majoration dose à 200 mg

Interactions

Malarone* - Rifampicine, rifabutine : diminution respectivement d'environ 50 % et 34 % des taux plasmatiques d'atovaquone.

- IP non boostée / Indinavir baisse de 23 % du creux de 9 % de l'AUC

EI des antipaludiques

Molécule	Caractéristiques des EI neurologiques (rares)
Quinine	>5 µg/ml cinchonisme , >15 µg /ml baisse AV - cécité
Mefloquine	Anxiété, troubles sommeil ,psychose, encéphalopathie risque majoré si ATCD neuro-psychiatrique Curatif (1/200 -1/1700 tt) > prophylaxie 1/10 000 , caucasien >africain> asiatique, femme>homme CQ+PG =30 %,, MQ=37%, Cycl=24%, ,ATV+PG =20%
Chloroquine	Convulsions si curatif . Neuromyopathie si au long cours (SF +++ CPK, aldolase N – élevées) , rétinopathie (0,5 % , dès 1957 / tt de la PR) / doses > 80 g et age > 70 ans)
Tetracycline	HTIC "bénigne"!

CI des antipaludiques curatifs

Molécule	Contre - indications
Halofantrine	<1an, grossesse, allaitement. ATCD d'intolérance, de QTc long et 3 semaines après Mefloquine
Mefloquine	ATCD neuropsych. Ou d'intolérance, traitement par Halofantrine et 1 ^{er} trimestre de grossesse et personne devant garder un intellect intact

Tableau 2

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

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

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

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

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

*** potentialisation de la cardiotoxicité

Prévention du paludisme d'importation





Prévention du paludisme

Une éducation et une prescription personnalisée



+



La prophylaxie anti-vectorielle

- **3 mesures de protection anti-vectorielle ont fait la preuve de leur efficacité chez l'enfant et l'adulte**
 - la protection vestimentaire avec le port de vêtements imprégnés d'insecticides (perméthrine)
 - les répulsifs cutanés (insectifuges)
 - la moustiquaire imprégnée de pyréthriinoïdes (deltaméthrine ou perméthrine)

Les répulsifs cutanés

âge	substance active	concentrations	fréquence maximum d'application
30 mois-12 ans	citriodiol IR 3535 DEET KBR 3023	20-50% 20-35% 20-35% 20-30%	2 fois/24h
enfant > 12 ans adulte	citriodiol IR 3535 DEET KBR 3023	30-50% 20-35% 20-50% 20-30%	3 fois/24h
femme enceinte	IR 3535	20-35%	3 fois/24h

et < 30 mois on fait quoi ?

Recommandations de l'AFSSAPS, BEH 2007

Les répulsifs cutanés

NEW !

En fait

**utilisation du DEET possible dès l'âge de 2 mois,
à condition de ne pas dépasser 30% et de limiter
les applications**

*(recommandations des CDC reprises par
le Haut Conseil de la Santé Publique)*

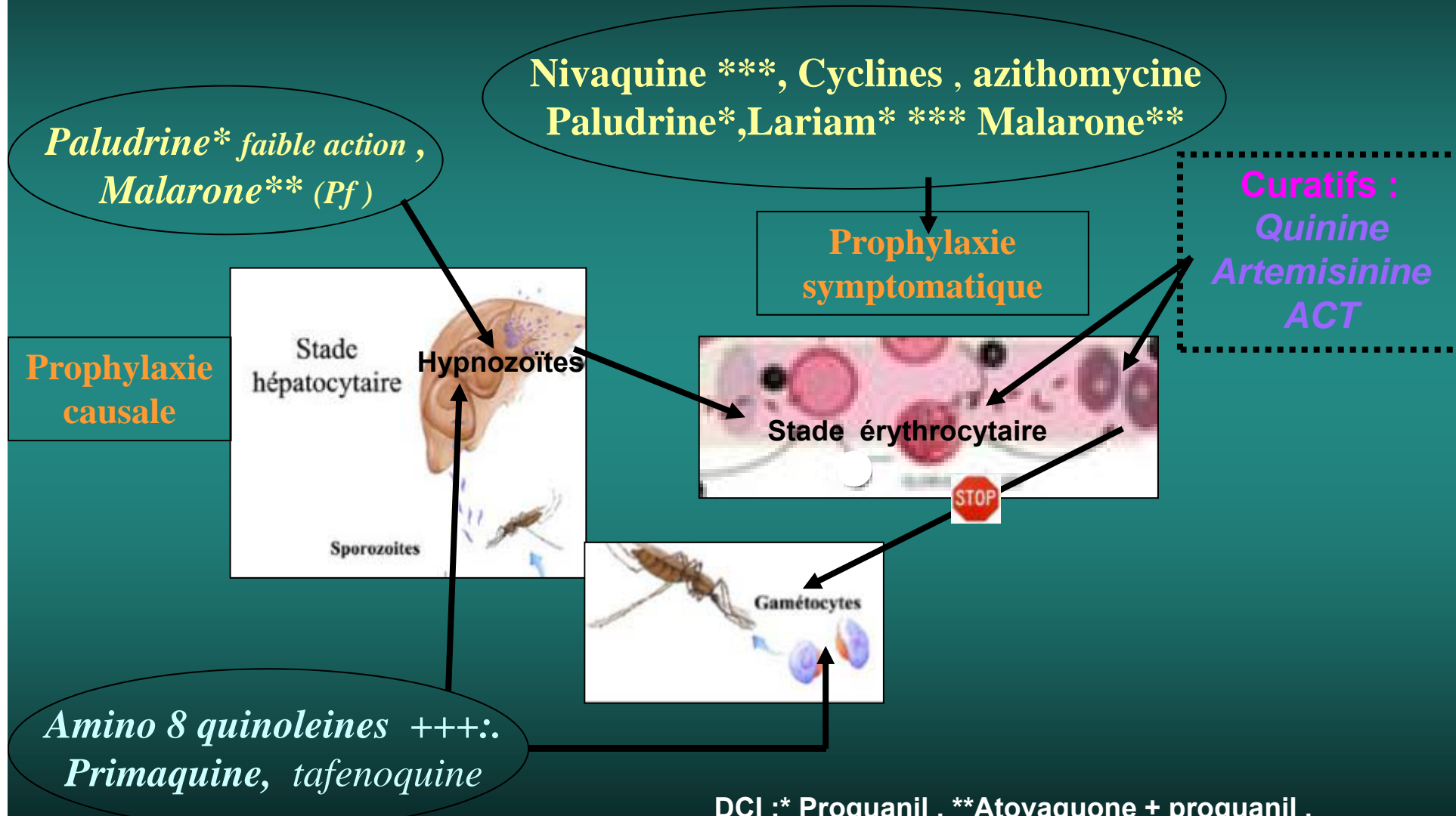
**Le Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie
recommande pour les enfants de moins de 30 mois :**

- * en dessous de 6 mois : abstention de tout répulsif (immaturité de la barrière hémato-encéphalique)**
- * de 6 à 30 mois : DEET de 10 à moins de 30 %, citriodiol 20 à 30 %, IR 3535 20 % à partir de 12 mois.**

Les répulsifs cités ci-dessous peuvent être utilisés chez la femme enceinte :

Répulsif	%	Exemple de Produit	Durée d'action
Icaridine ou KBR3023	20-35%	Insect Ecran Spécial Tropiques Spray	10 h
DEET	50%	Insect Ecran Peau Adulte Spray	Non précisée
IR 3535	25%	Cinq sur Cinq Lotion Tropic Spray	8 h
IR 3535	25%	Prébutix Lotion Spray (sans gaz)	10 h

Action des antipaludiques préventifs



DCI :* Proguanil , **Atovaquone + proguanil ,
Chloroquine , *mefloquine

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

• Traitements curatifs

- Quinine
- Chloroquine (*Nivaquine*®)
- Amodiaquine (*Flavoquine*®)
- Méfloquine (*Lariam*®)
- Halofantrine (*Halfan*®)
- Sulfadoxine+pyriméthamine (*Fansidar*®)
- Cyclines (hors AMM)
- Atovaquone-proguanil (*Malarone*®)
- Artéméther-luméfantrine (*Riamet*®, *Coartem*®)
- Artésunate (*Arsumax*®), artéméther (*Paluther*®) (ATU)

• Traitements prophylactiques

- Chloroquine
- Proguanil (*Paludrine*®)
- Chloroquine+proguanil (*Savarine*®)
- Méfloquine
- Doxycycline (*Doxypalu*®)
- Atovaquone-proguanil
- Tafénoquine (à l'étude ?)

La CP est-elle toujours nécessaire ?

new ?

- **Asie et Amérique du sud : abstention si séjour touristique bref, « classique »**
- **Afrique inter-tropicale++, indications de CP selon la durée du séjour**
 - **séjour \geq 7 jours : CP est toujours nécessaire:**
 - **séjour $<$ 7 jours :**
 - **zone à risque de transmission élevé : CP toujours nécessaire**
 - **zone à risque de transmission faible : CP non indispensable**
- **Décision de ne pas prescrire de CP dépend**
 - **des conditions du séjour**
 - **du respect scrupuleux des règles de protection anti-moustique**
 - **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.**

Informations indispensables à recueillir pour la prescription d'une CP

➤ Le voyageur

- antécédents, pathologies sous-jacentes, traitements en cours
- disponibilités financières
- possibilités socio-économiques d'accès aux soins pendant le voyage et au retour

Malarone > méfloquine > Savarine > cyclines

➤ Le voyage

- évaluation du risque réel d'exposition à la transmission du paludisme
- zones de résistance → 1, 2 ou 3

➤ Savoir contre-indiquer le voyage

- femmes enceintes, nourrisson trop jeune pour recevoir la prophylaxie adéquate à une zone de haute résistance

CI des antipaludiques préventifs

Molécule	Contre - indications
Nivaquine*	<i>Epilepsie !</i> , psoriasis , insuffisances rénale ou hépatique sévères
Lariam*	<i>Traitement par Halofantrine, 1^{er} trimestre de grossesse</i> ATCD neuropsy. ou d'intolérance, personne devant garder un intellect intact Insuffisance hépatique sévère
Malarone*	Allergie, Insuffisance rénale sévère, (grossesse)
Primaquine	<i><4ans, grossesse, allaitement , déficit en G6PD</i>
Cyclines	Doxy : (2-3 trimestre) grossesse , < 8 ans

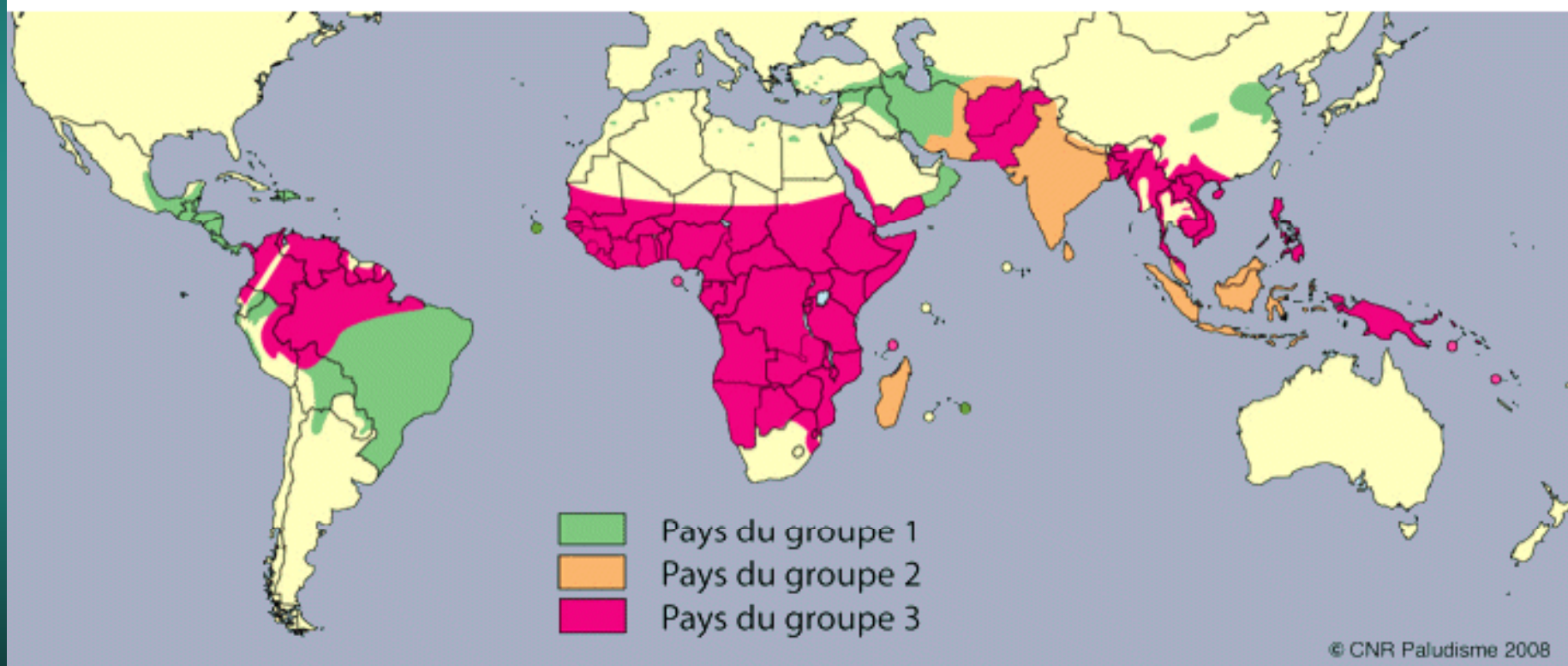
Coût des antipaludiques

	Prix/ quantité/ boite	2 S	4 S	12 S	24S
Nivaquine*	2,55 ^E /20 cps 100 mg. Et 5.87 ^E /100 cps Sirop : 3,83 ^E /150ml /1cm=25mg	5,87	5,87	8,4	17,61
Savarine*	20 ^E / 28 cps/28j	40	60	80	180
Lariam*	31,7 ^E / 8 cps / 8sem	31,71	31,71	62,42	126,84
Malarone*	43,31 ^E /12 cps /12j	86,62	129,93	346,48	
Doxyplalu*	12 ^E /28 cps /28j	24	36	60	96
Doxy.	8.67 ^E /30 cp à 100 mg. 5.71 ^E /28 cp à 50 mg.	17,50	17,50	34,68	60,69

Zones à risque de paludisme classification française


Groupe	Nature du risque	Chimioprophylaxie
0	pas de risque ou risque faible	aucune
1	<i>P. vivax</i> ou <i>P. falciparum</i> chloroquino-sensible	chloroquine
2	<i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	chloroquine-proguanil ou atovaquone-proguanil
3	<i>P. falciparum</i> à forte prévalence de chloroquino- résistance ou multirésistance	méfloquine ou atovaquone-proguanil ou doxycycline

Groupes de chimiosensibilité des *Plasmodium* 2008



Plasmodium vivax chloroquino - R : PNG , Indonésie , Myamar
Plasmodium vivax baisse de la sensibilité à la primaquine

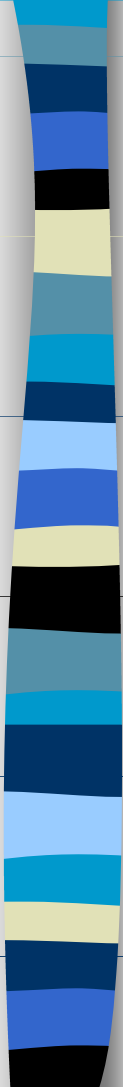
Chimioprophylaxies antipaludiques (adultes)

pays de destination	adulte	femme enceinte	durée
groupe 1	chloroquine (Nivaquine®) 100mg/j		séjour + 4 sem. après
groupe 2	chloroquine + proguanil 100 mg/j 200 mg/j (Nivaquine®+ Paludrine®) ou Savarine®		séjour + 4 sem. après
	atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg Malarone ® : 1 cp/j	atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg Malarone ® : 1 cp/j	séjour + 1 sem. après
groupe 3			durée limitée à 3 mois consécutifs
	méfloquine 250 mg Lariam® : 1 cp/semaine		10 j avant + séjour + 3 sem. après
	doxycycline 100mg/j		séjour + 4 sem. après

Chimioprophylaxies antipaludiques (enfants)

Nom	Présentation	Posologie	Remarques
Nivaquine® (chloroquine)	Sirop à 25 mg = 5 mL cp sécable 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 (danger si > 25 mg/kg en 1 prise) < 6 ans, écraser les comprimés Séjour + 4 semaines après le retour Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le proguanil)
Paludrine® (proguanil)	cp sécable 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 associée à la chloroquine < 6 ans, écraser les comprimés Séjour + 4 semaines après le retour Pays du groupe 2
Lariam® (méfloquine)	cp quadrisécable 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	CI : convulsions, (plongée) < 6 ans, écraser les comprimés 10 j avant + séjour + 3 semaines après le retour Pays du groupe 3
Malarone® E (AQ/PG)	cp à 62,5 mg/25 mg	5-< 7 kg : ½ cp/j (hors AMM) 7 -< 11 kg : ¾ cp/j (hors AMM) 11 -< 21 kg : 1 cp/j 21-< 31 kg : 2 cp/j 31-≤ 40 kg : 3 cp/j > 40 kg : 1 cp/j	< 6 ans, écraser les comprimés Prendre avec repas ou boisson lactée Séjour + 7 jours après le retour durée : 3 mois consécutifs maximum Pays du groupe 2 et 3
Malarone®	cp à 250 mg/100 mg		
Doxypalu® (doxycycline) Granudoxy®	cp à 50 mg cp à 100 mg cp à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 100 mg/j	CI : âge < 8 ans , prendre au dîner Séjour + 4 semaines après le retour Pays du groupe 3

Sources bibliographiques

- 
- Rapport d'activité 2007 du CNR paludisme: www.imea.fr
 - Paludisme d'importation en France: F Legros, La lettre de l'infectiologue, vol XXIII, N°3, mai-juin 2008
 - Conférence de consensus 2007 pour le prise en charge du paludisme: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-court.pdf
 - Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008: BEH 24 juin 2008/N°25-26 <http://invs.sante.fr/BEH>