

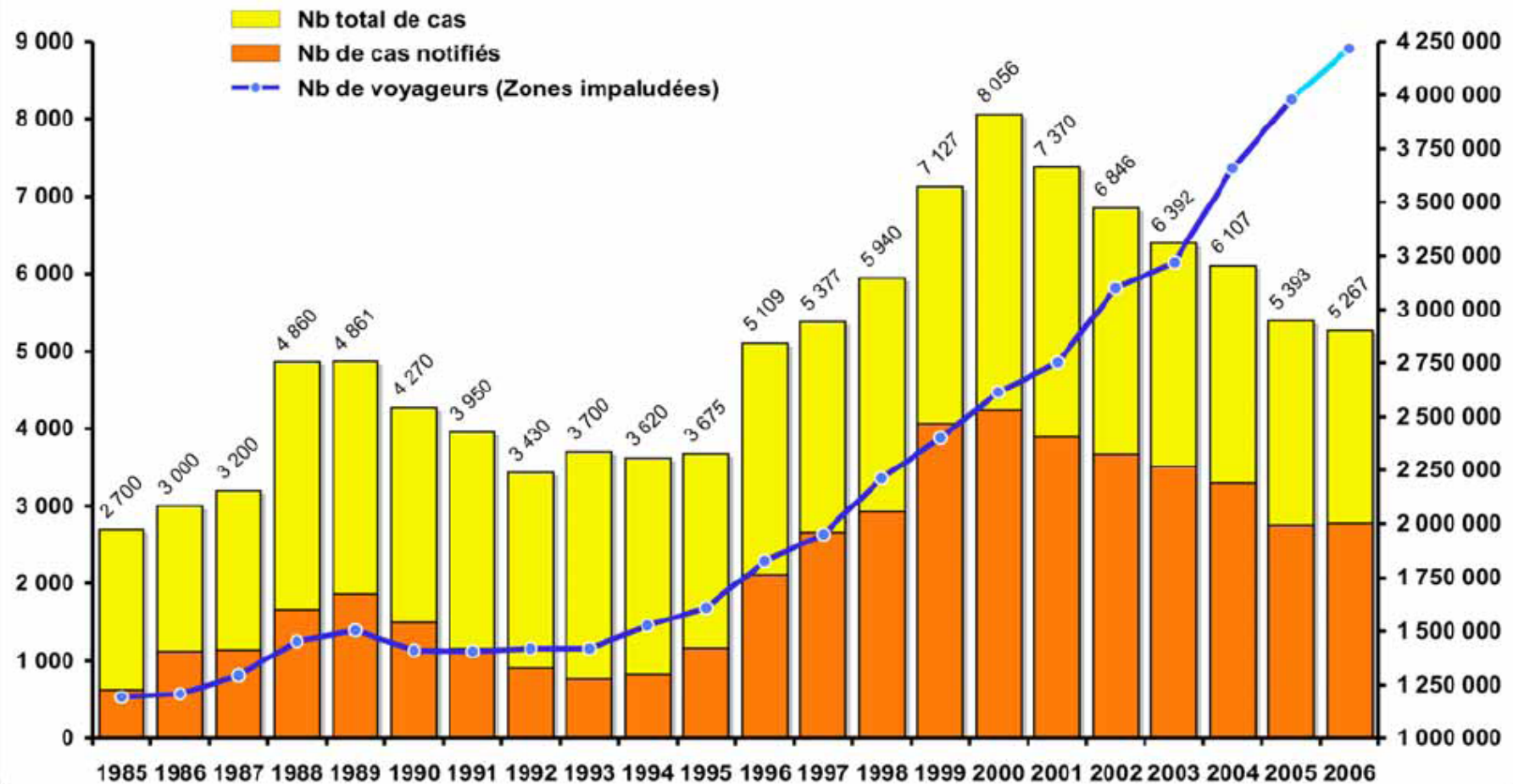
Traitement et prévention du paludisme

Pr T. Debord
Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

Le paludisme d'importation

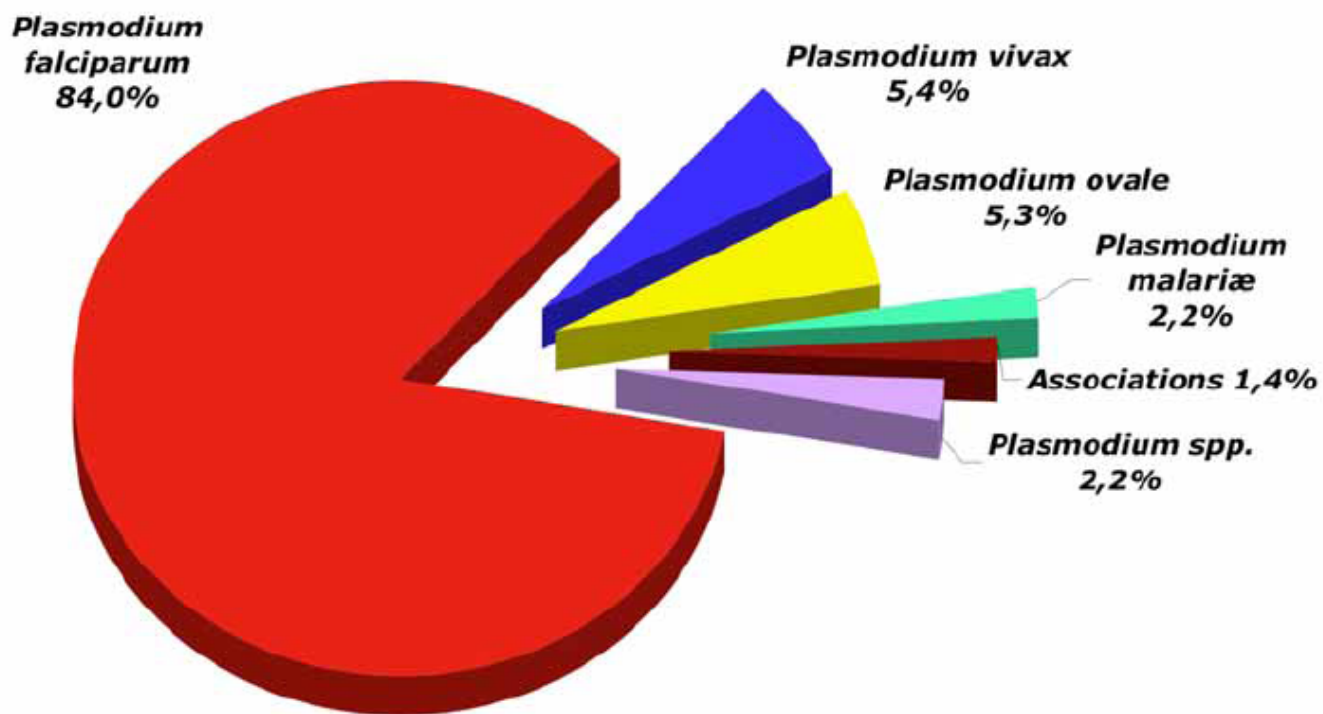
- plus de 8 millions de français voyagent chaque année en zone tropicale
- 22% à 64% présentent des symptômes divers à leur retour
- 8% demandent des soins médicaux
- le paludisme explique 8% à 20% des motifs de consultation au retour d'une zone tropicale
- *P. falciparum* est en cause dans 90% des cas

Evolution du nombre de cas notifiés et estimés



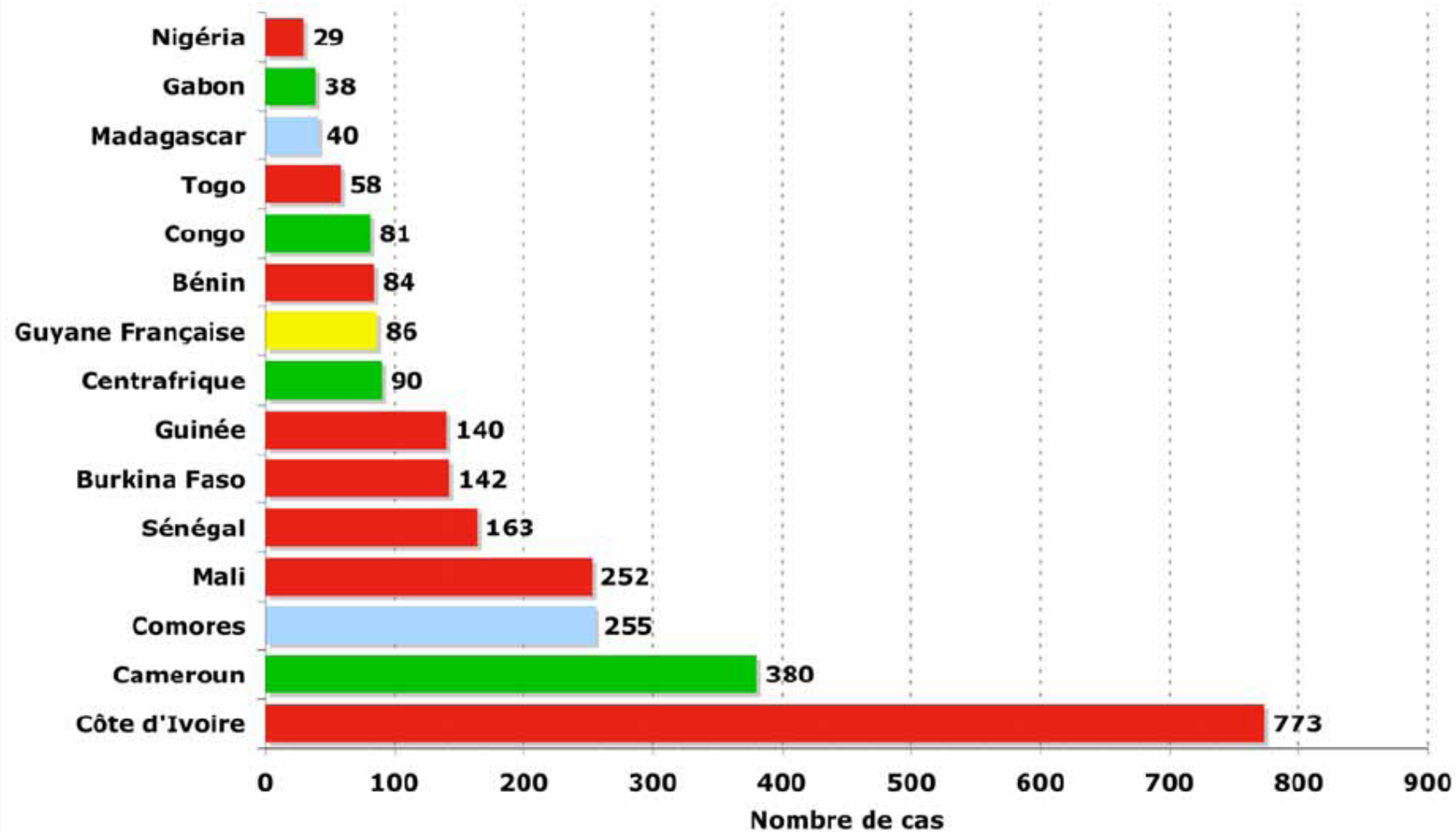
données CNR Paludisme

Répartition des espèces plasmodiales (Année 2006 - N=2 773)



données CNR Paludisme

Répartition des cas pour les 15 pays de contamination présumée les plus fréquemment rencontrés (Année 2006 - N=2 611)

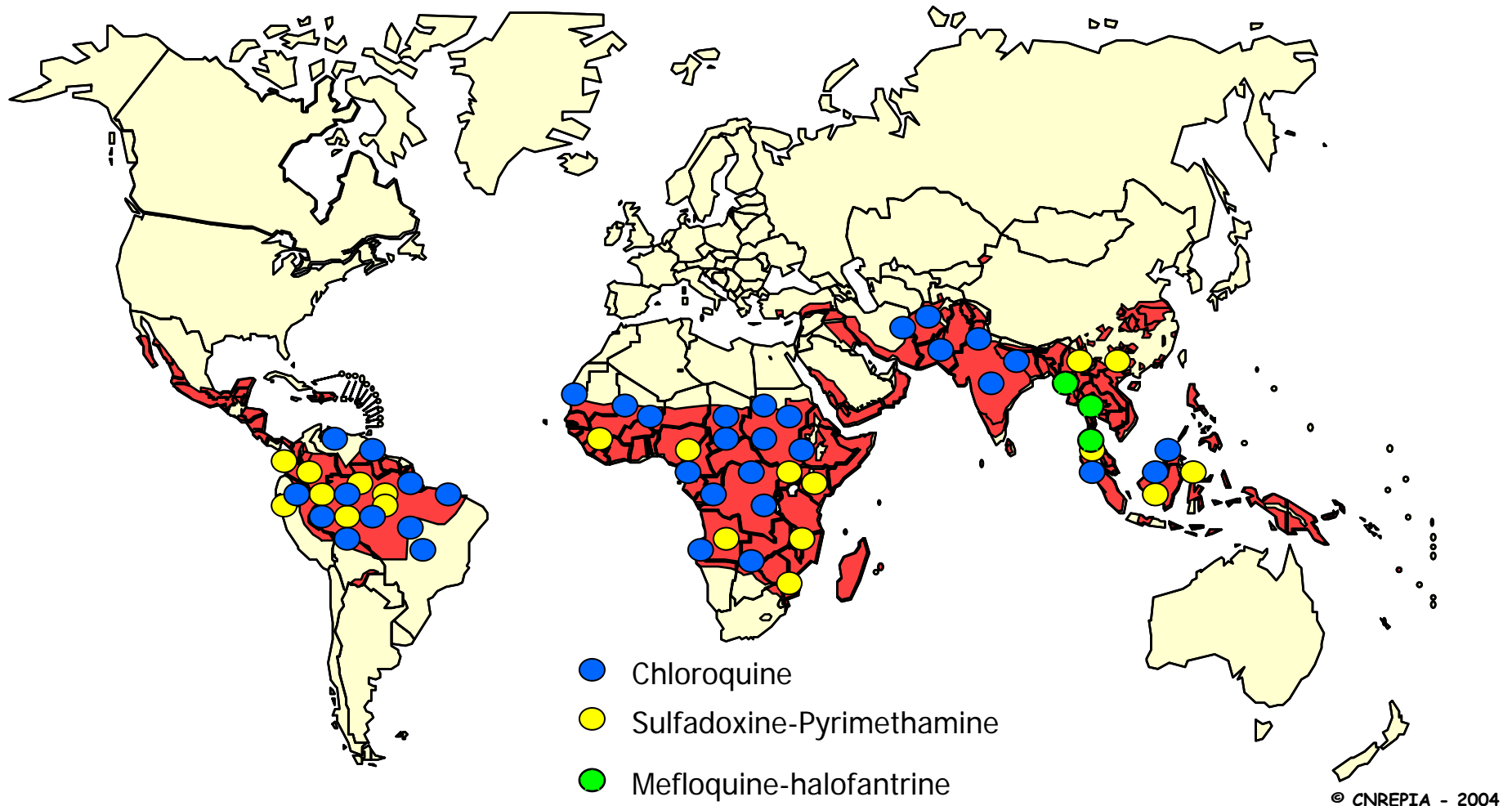


données CNR Paludisme





Chemoresistance to antimalarial drugs : global distribution (*CDC data*)



Paludisme, France métropolitaine, 2006

n= 2766

Age médian	31,9
Age moyen	32,2 ; ET : 16,3
< 15 ans	16,4 %
<i>dont ≤ 24 mois</i>	11,4 %
≥ 15 ans	83,6 %
<i>dont >60 ans</i>	6,2 %
Etendue	6 mois-76 ans
Sex ratio H/F	1,83
Proportion de personnes originaires de zones d'endémie	70,7 %

données CNR Paludisme

Paludisme d'importation données épidémiologiques, 2001-2004

- prise de chimioprophylaxie alléguée	40%
- chimioprophylaxie suivie régulièrement	11%
- délai médian d'apparition des symptômes	5 j*
- délai médian de diagnostic	10 j*
- délai de recours aux soins	3 j
- accès simple	93%
- formes graves (parmi paludismes à <i>P.f.</i>)	4,5%

* : après retour en métropole

Décès par paludisme France métropolitaine

année	CepiDC	CNRPalu
2000	20	13
2001	25	13
2002	23	18
2003	27	22
2004	16	12
moyenne	22,2	15,6

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

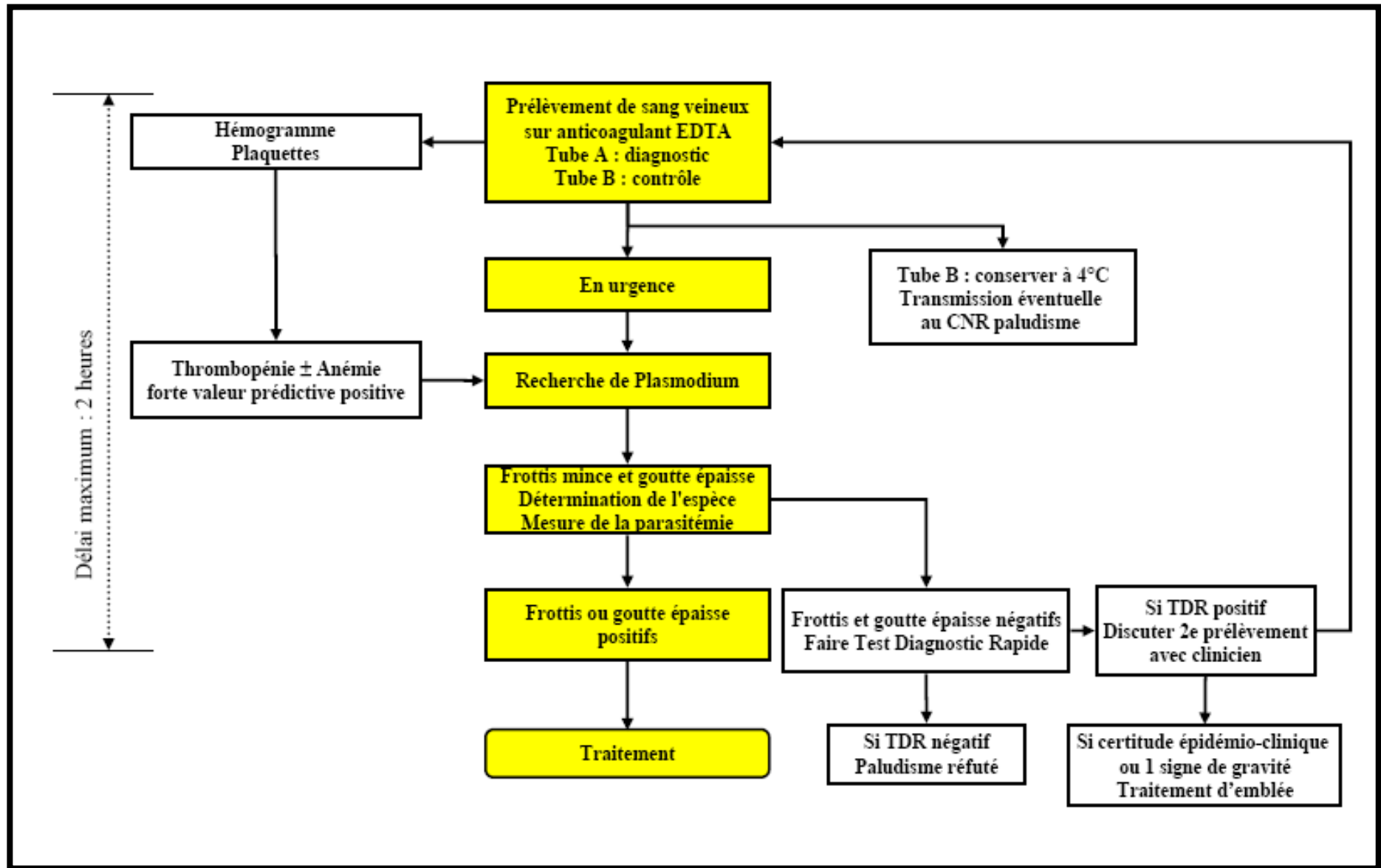
1. information des voyageurs (migrants)
amélioration de la prévention
2. formation initiale et continue des professionnels de santé
assurer la précocité du diagnostic
et l'adéquation du traitement
3. diagnostic parasitologique en urgence

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.

Seuils de détection des différentes méthodes de diagnostic biologique du paludisme à *P. falciparum*

méthodes		seuil de détection de la parasitémie pour <i>P. falciparum</i>	
		nombre de parasites par μl	pour 100 hématies
microscopiques	frottis mince (20 mn/200 champs)	100	0,002
	goutte épaisse (n champs/500 leucocytes)	10 - 50	0,0002 - 0,001
	QBC malaria	10 -50	0,0002 - 0,001
tests rapides sur bandelette	antigène HRP-2 (<i>P. falciparum</i>)	100	0,002
	pLDH (pan malarique \pm p β LDH)	100 - 500	0,002 -0,001
	aldolase (pan malarique)	500	0,01
génomiques	PCR	5	0,0001

Protocole du diagnostic parasitologique du paludisme



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 *Plasmodium 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 	+++

Caractéristiques à l'admission en USI de 93 patients* en accès graves, en fonction de l'issue (d'après Fabrice Bruneel et al. AJRCCM 2003)

[âges médians 40 et 44 (29-55)]	Survivants N= 83	Décédés N= 10 (11%)	P
Score de Glasgow	14	6	<0,001
Ventilation mécanique	21 (25%)	8 (80%)	0,001
Température la plus élevée °C	39,0	40,1	0,01
pH artériel	7,41	7,14	<0,001
Lactate artériel, mmol/L	3,2	13,0	0,0006
Numération des plaquettes, /mm ³	34 000	18 000	0,01
Taux de prothrombine, %	66	41	0,002
Bilirubine totale, µmol/L	53	153	0,01
Parasitémie le 1er jour, %	3,5	18,2	0,02

*Sur 188 patients paludéens admis en 10 ans dans l'USI de l'Hôp. Bichat(1988-1999)

Paludisme grave, France 2006

- 126 paludismes graves
 - âge moyen : 37,8 ans
 - parasitémie moyenne : 9,7% (0,01-48%)
 - médiane : 5,2%
- 9 décès déclarés
 - parasitémie moyenne : 18,7%
 - médiane : 15,5%
- 10% des formes simples ont parasitémie > 4%

Hyperparasitémie

- Field et Niven, Malaisie (1937, Trans R Soc Trop Med Hyg)
parasitémie > 2% associée à risque accru de mortalité
> 10% , risque de décès > 50%
- Fontanet et Walker, frontière Thai-Birmanie (1993, Am J Trop Med Hyg)
mortalité paludisme avec parasitémie < 4% est de 0,1%
si parasitémie > 4%, sans dysfonction d'organe, mortalité de 3%
- pas de définition universellement admise
- limite variable de 2%, 4%, 5%, 10%
- parfois isolée, sans autre signe de gravité associé :
«uncomplicated hyperparasitemia»

Qui hospitaliser en réanimation ?

- adulte : au moins 1 critère de gravité (surtout si valeur pronostique ++/+++)

⇒ évaluation initiale avec le réanimateur

- prise en charge

a- unité de réanimation lourde : ≥ 1 défaillance viscérale

coma (score de Glasgow < 11), convulsions répétées, toute défaillance respiratoire, cardio-circulatoire, acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale imposant l'épuration extra-rénale, hyperparasitémie isolée marquée ($> 15\%$).

b- unité de surveillance continue (post-réanimation)

patient 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

patients fragiles : patient âgé, patient avec comorbidités, infection bactérienne associée, voire patient nécessitant un traitement par quinine IV quelle qu'en soit la raison

c- unité de médecine

idem b, notamment hyperparasitémie isolée $< 10\%$, ou ictère isolé

Qui hospitaliser en réanimation ?

- enfant présentant un des critères cliniques de gravité OMS 2000

particulièrement prostration, dysfonction d'organe à type de trouble de conscience, de convulsions, de dyspnée ou de défaillance cardio-circulatoire, ou une hypoglycémie.

⇒ prise en charge en réanimation

- en l'absence de ces signes de gravité

cas d'une hyperparasitémie isolée < 10%, 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.

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

Critères de prise en charge en ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés :

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre le médecin et le biologiste),
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme simple, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique,
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée importante...),
- 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,
- absence de grossesse

Critères de la prise en charge en ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés (suite) :

- 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 (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité),
- résidence à proximité d'un établissement hospitalier, contact médical identifié, n° de téléphone fourni,
- possibilité d'une consultation de suivi à J3, J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable).

Critères de la prise en charge en ambulatoire chez l'enfant

- une hospitalisation durant toute la durée du traitement est recommandée
- chez le grand enfant, pour des traitements d'une durée > 24 h
 - traitement à domicile possible après prise en charge initiale dans une unité d'hospitalisation de courte durée
 - conditions :
 - bon déroulement des premières prises de traitement
 - fiabilité du milieu familial
 - possibilité de revoir l'enfant en consultation à :
 - J3 (H 72)
 - J7 (si parasitologie + à J3)
 - et J28
 - tous les critères adultes sont réunis

Antipaludiques disponibles

- Quinoléines

Amino-4-quinoléines :

chloroquine, amodiaquine

Amino-8-quinoléines :

primaquine, tafénoquine

Amino-alcools : quinine

méfloquine

halofantrine

luméfantrine

Antipaludiques disponibles

- Anti-métabolites

- sulfamides, sulfones
- pyriméthamine, proguanil
- sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®)
- atovaquone-proguanil (Malarone®)

- Antibiotiques

doxycycline, clindamycine

Antipaludiques disponibles

- Dérivés de l'artémisinine

- dihydroartémisinine
- artéméther (Paluther®)
- artésunate
- artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

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)

Antipaludiques disponibles

Atovaquone-proguanil (Malarone®)

- atovaquone : hydroxynaphtoquinone inhibitrice des fonctions mitochondriales de *Plasmodium*
utilisée seule : développement rapide de résistances par mutation ponctuelle sur le gène du cytochrome b
synergie en association avec proguanil (antimétabolite) par amplification de l'activité antipaludique de l'atovaquone
- activité sur les formes intra-hépatiques de *P.f.* , mais pas sur les hypnozoïtes de *P. vivax* ou *ovale*
- nécessité de prise au cours d'un repas pour assurer taux sérique maximum (mauvaise biodisponibilité de atovaquone)
- bonne tolérance (troubles digestifs)

Atovaquone-proguanil (A-P): taux de guérison à J28 ou J35

PAYS	A-P	Comparateur	p
Gabon	87%	Amodiaquine: 72%	0,02
Zambie	100%	Sul-Pyr.: 98,8%	NS
Brésil	98,7%	Quin-Tétracy.:100%	NS
Philippines	100%	Chloroq-Sul-Pyr:87,5%	<0,05
Thaïlande	100%	Méfloquine: 86%	<0,02
France* 1995	100%†	Halofantrine (H): 100%	-

*Temps de disparition des parasites: A-P=63h; H=48h (p=0,02)

*Temps de disparition de la fièvre: A-P=60h; H=57h (p>0,05)

*Tolérance: vomissements plus fréquents dans le bras A-P (p=0,001)

†Trois échecs de traitements curatifs signalés en 2002 en Europe.

Antipaludiques disponibles

Artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

- association fixe avec dérivé de l'artémisinine
- artéméther : lactone de type sesquiterpène, dérivée par hémisynthèse d'*Artemisia annua*
- luméfantrine : amino-alcool, faible biodisponibilité
- effets indésirables : céphalées, vertiges, toux, prurit exanthème, arthro-myalgies
- contre-indications : hypersensibilité à un composant, insuffisance rénale ou hépatique sévères, grossesse allongement congénital de espace QTc, antécédent de mort subite dans la famille

Artéméther-Luméfantrine (A-L)

Etude européenne, versus Halofantrine (H) 1996-97

Van Agtmael M et al. Int J Antimicrob agents 1999; 37: 4107-12

Posologie: A-L = 80mg + 480mg x4 en 48h.;

H = 500mg x3 en 18h + 2ème prise à J7

Médicaments	Nb de patients	TDP (h)	TDF (h)	Taux de guérison à J28	Augmentation de QTc >30ms
A-L	51	32*	24 [†]	82 % [♦]	16,7%
H	52	48*	32 [†]	100%	52%

* p<0,001 ; † p=0,83

♦ Etudes en Thaïlande: 6 prises en 3 jours, comparées à méfloquine + artésunate : Taux de guérison à J28 = 97% (Van Vugt M et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000) et à J42 = 98,8% (ajusté PCR, MA=96,3%, 490 patients) (Hutagalung R et al. Malaria J 2005)

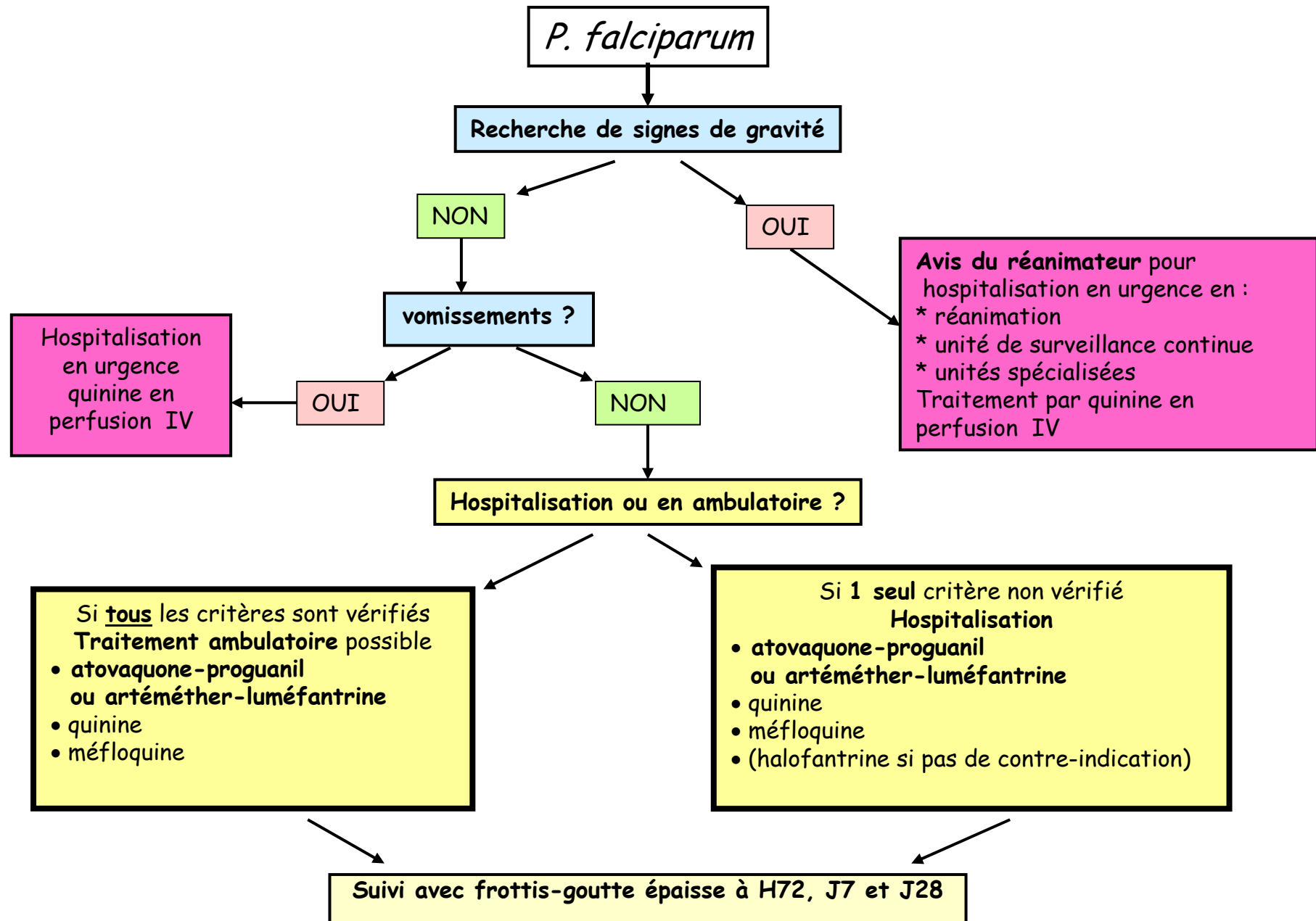
♦ voir: Mutabingwa TK et al. Lancet 2005; 365: 1474-80.

Antipaludiques disponibles

Méfloquine (Lariam®)

- amino-alcool
- effets indésirables neuro-psychiatriques
modérés à sévères : 1/200 à 1/1700 traitements
- effets secondaires cardiaques rares, surveillance ECG
si traitement ultérieur par quinine
- fièvre bilieuse hémoglobinurique
- interactions avec valproate de sodium, β -bloqueurs

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



Schémas de traitement (adulte)

- 1^{ère} intention :

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

- 2^{ème} intention :

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

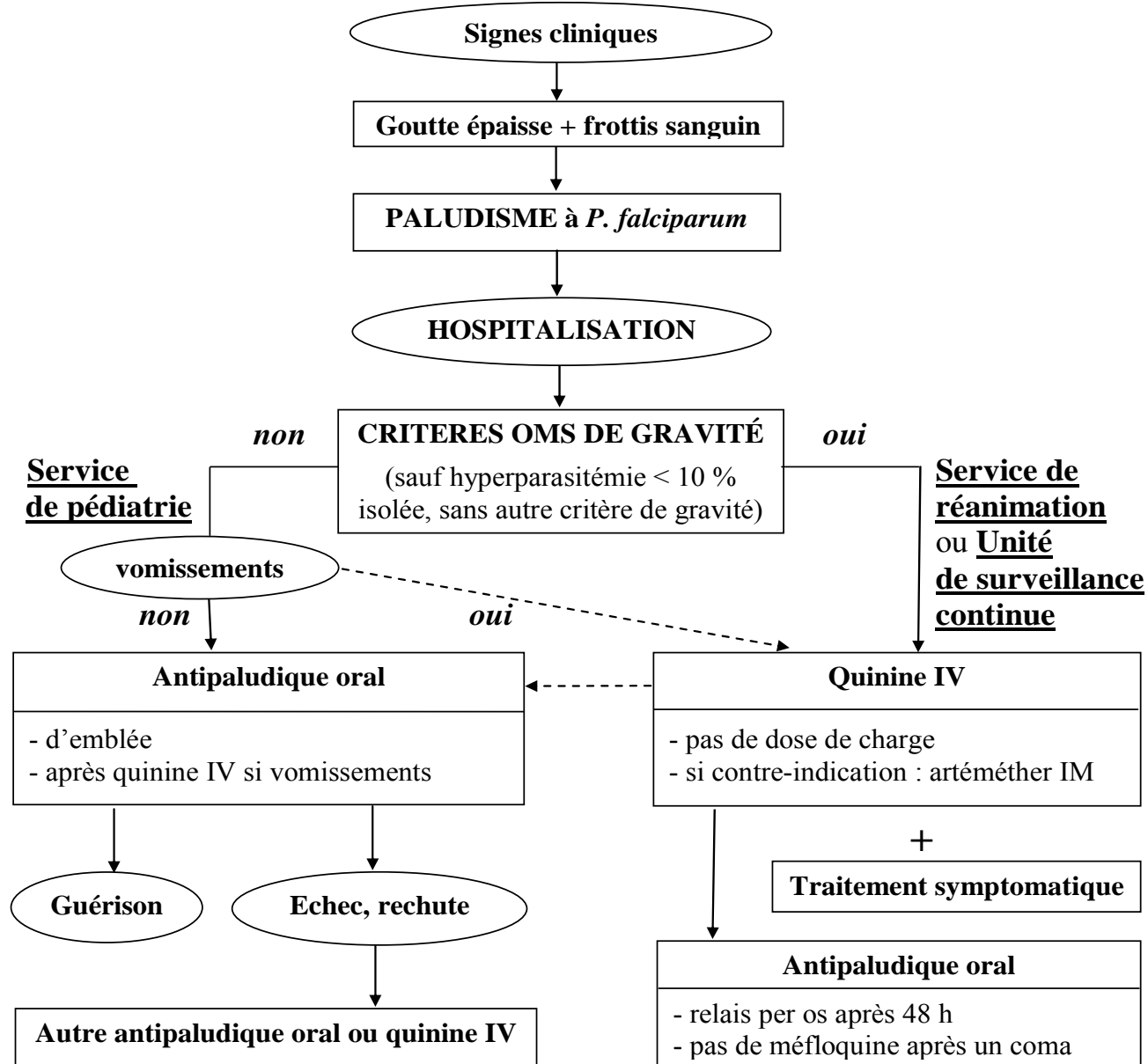
- 3^{ème} intention, dans des situations particulières et uniquement en hospitalisation :

- halofantrine (Halfan®)

Antipaludiques (adultes)

antipaludique	choix	posologie
atovaquone-proguanil (Malarone®)	1 ^{ère} ligne	- 4 cp en 1 prise/jour, au cours d'un repas, pendant 3j consécutifs à 24 h d'intervalle - à partir de 40 kg
artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)	1 ^{ère} ligne	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras - à partir de 35 kg
quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafran®)	2 ^{ème} ligne	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500 mg x 3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - perfusion IV si vomissements (même posologie)
méfloquine (Lariam®)	2 ^{ème} ligne	- 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®)	3 ^{ème} ligne	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 ^{ème} cure à J7-J10 chez le non immun (à dose réduite) - en milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} prise)

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



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

Schémas de traitement (enfant)

- 1^{ère} intention :

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

- 2^{ème} intention :

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

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

Situations particulières

- 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

- séjour en Amazonie (Guyane), ou zones frontalières entre Laos, Thaïlande, Myanmar, Cambodge

- atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfantrine
- ou quinine + doxycycline (200mg/j)
ou clindamycine (10 mg/kg/8 h)
pendant 7 j

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*

- 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) : la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale
 - J7 : la parasitémie doit être négative
 - et J28 (détection des rechutes tardives)

Paludisme à *P. vivax*

- traitement initial :

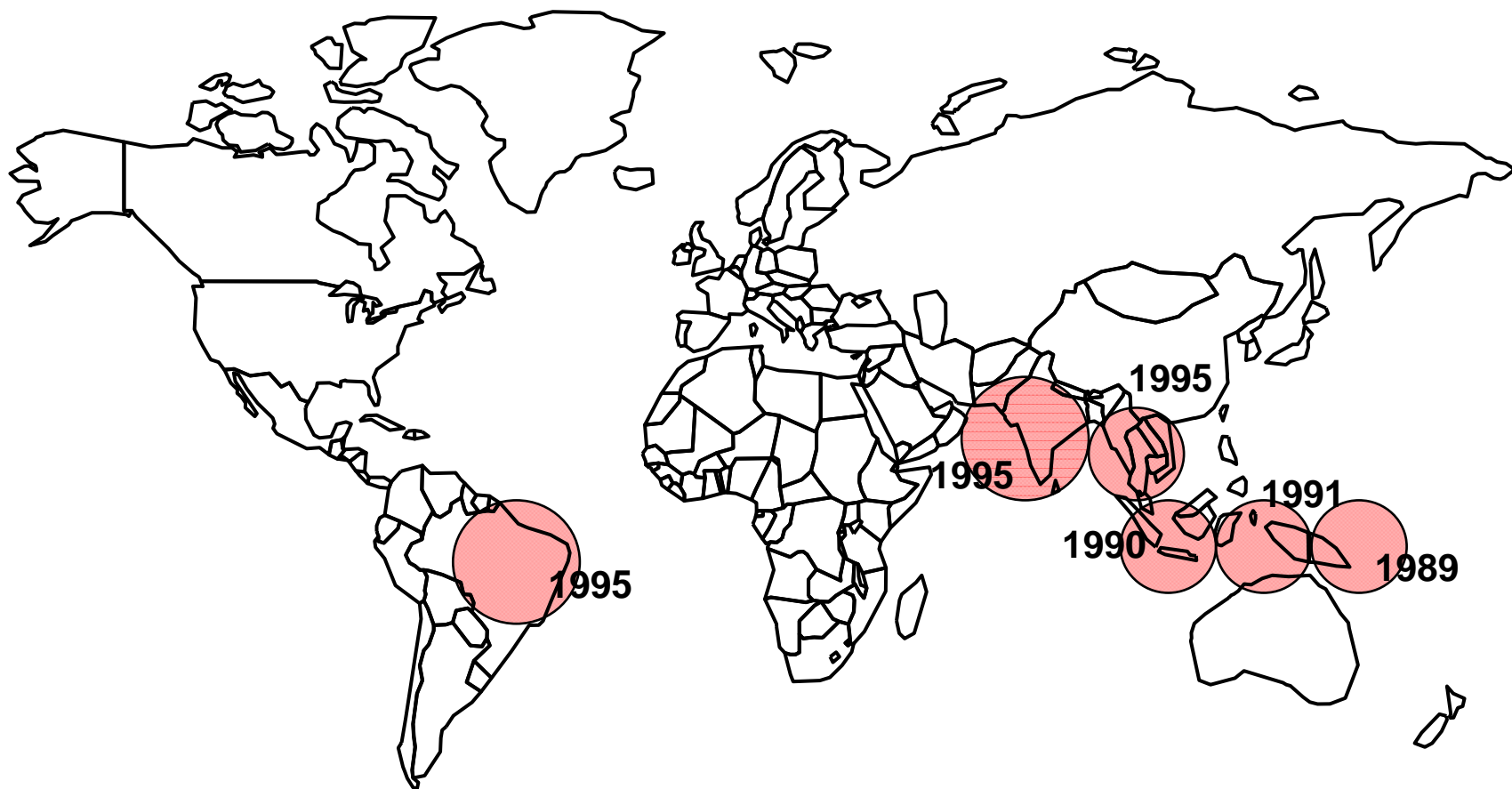
chloroquine (Nivaquine®) : 25 mg/kg en 3 jours
10 mg/kg à J₁ et J₂, 5 mg/kg à J₃

- traitement radical :

primaquine (disponible en ATU nominative) : cp à 7,5 mg
habituellement : 15 mg/j pendant 14 j
actuellement : 30 mg/j pendant 14 j
ou 0,5 mg/kg/j chez sujet de poids > 70 kg

contre-indication : déficit en G6PD

Chloroquino-résistance de *P. vivax*



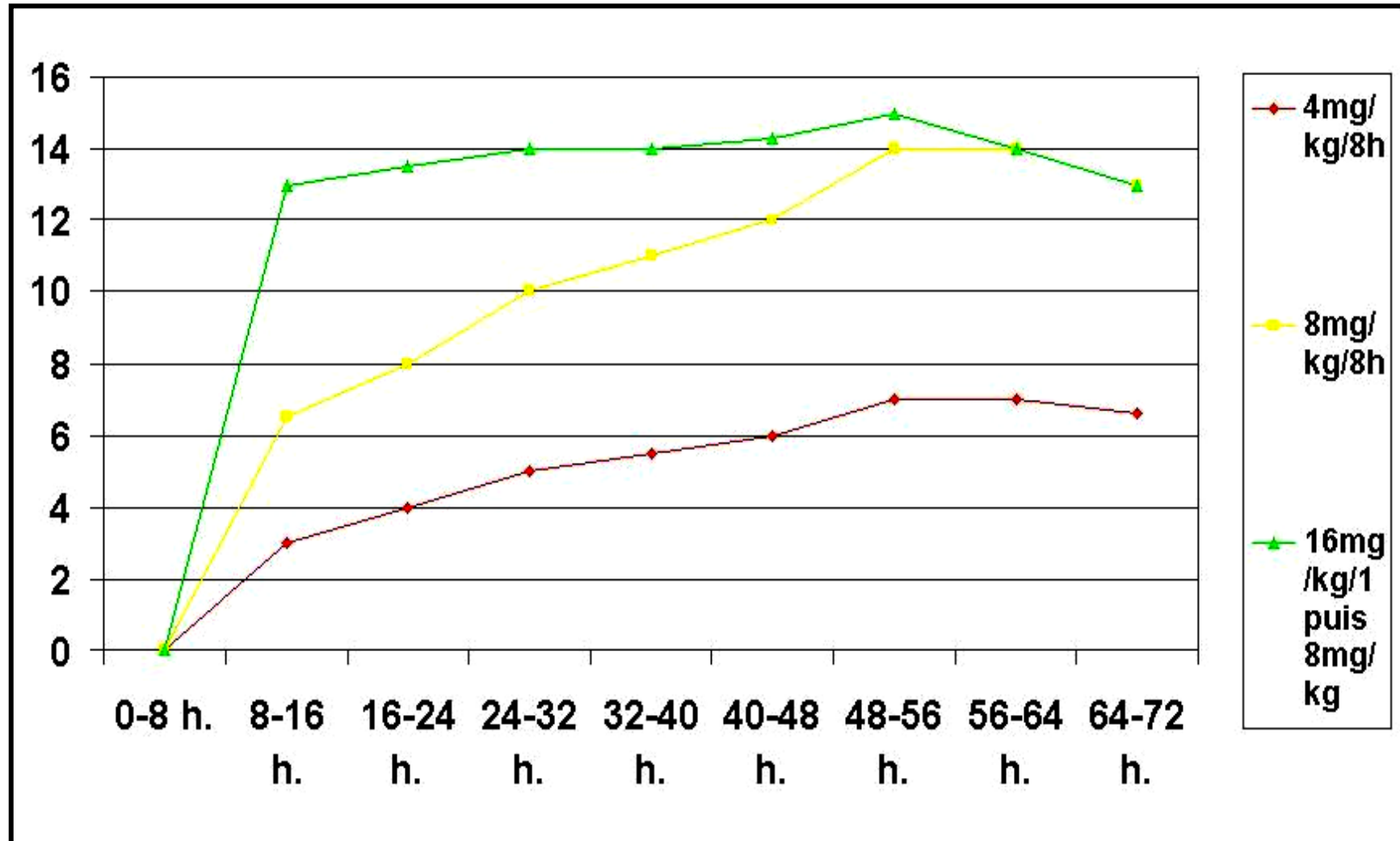
Modalités du traitement d'une
forme grave de paludisme à
Plasmodium falciparum

Paludisme grave de l'adulte

- prise en charge en réanimation
- quinine : antipaludique schizonticide de référence
- posologie exprimée en équivalence-base
(quinine-base ou alcaloïdes-base)
- utiliser 1 seule spécialité commerciale dans l'établissement
- **dose de charge recommandée**
16 mg/kg perfusée en 4 h dans SG 5 ou 10%
- dose d'entretien 24mg/kg/24 h débutée 4 h après la fin de la dose de charge
- relais *per os* dès que possible
- durée totale du traitement : 7j
- dose de charge contre-indiquée si :
 - traitement antérieur par quinine à dose curative,
par halofantrine, par méfloquine
 - allongement espace QTc > 25%

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



Place des dérivés de l'artémisinine par voie parentérale

- 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
posologie : 1,6 mg/kg /12h à J1, puis 1,6 mg/kg/j pendant 4 à 7 j
- indications :
 - suspicion de résistance à la quinine
 - contre-indications formelles à la quinine
(fièvre bilieuse hémoglobinurique, allergie)

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (N White)
Lancet 2005; 366: 717-25 (27 août)

- Etude ouverte randomisée contrôlée dans 4 pays d'Asie (Bangladesh, Inde, Myanmar, Indonésie) en 2 ans (2003-05)
- Artésunate IV: 2,4 mg/kg (flacon de 60mg → 6ml en bolus) à 0, 12 et 24 h, puis 1 fois par J, per os dès que possible: 2mg/kg (dose totale 17-18 mg/kg en 7 J)
n = 730
- Quinine IV: dose de charge 20mg/kg (dichlorhydrate) en 4h dans 500ml G₅ ou S_{0,9} puis 10mg/kg 3 fois par jour, per os dès que possible, durée 7 J.
n = 731
- Critère principal de jugement : létalité, analysée en intention de traiter

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (N White)
Lancet 2005; 366: 717-25 (27 août)

- Résultats:

- artésunate: létalité 15% (107 sur 730)

- quinine: létalité 22% (164 sur 731)

→ réduction de 34,7% (IC 95%: 18,5-47,6%) p=0,0002

- Tolérance artésunate bonne, quinine hypoglycémie (RR=3,2 p=0,009)

- Conclusion: preuve indiscutable de la supériorité de l'artésunate IV dans l'accès grave, mais artésunate non disponible, ne répond pas aux bonnes pratiques de fabrication

Surveillance spécifique

- 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, contrôle de la quininémie pendant toute la durée du traitement
- ECG avant le traitement puis tous les jours, monitoring scopique

Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

- coma recherche d'une hypoglycémie, intubation oro-trachéale précoce
 prévention de l'œdème cérébral, correction d'une hyponatrémie
 traitement anti-convulsivant préventif non recommandé
- déshydratation solutés cristalloïdes
- état de choc cf recommandations (utilisation de HSHC)
- choc et/ou acidose rechercher co-infection bactérienne
 envisager antibiothérapie
- prise en charge du SDRA
- insuffisance rénale EER séquentielle ou continue
- anémie transfusions
- CIVD et hémorragies transfusion de PFC
- thrombopénie
 si hémorragies transfusions de plaquettes
 si pas d'hémorragie transfusions de plaquettes si < 10 000-20 000/mm³
- exsanguino-transfusion non justifiée
- corticothérapie à but anti-œdémateux non recommandée

Paludisme grave de l'enfant

- prise en charge en réanimation
 - traitement de référence : quinine en perfusion intra-veineuse
 - dose de charge non recommandée
 - posologie : 24 mg/kg/24h
-
- hyperparasitémie isolée entre 4 et 10% peut être traitée par un antipaludique oral, en unité de surveillance continue

Comment prévenir le paludisme
d'importation ?

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 pyréthrinoides (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

Les répulsifs cutanés

âge	substance active	concentrations	exemples de formulations commerciales
30 mois à 12 ans	citriodiol	20-50%	Mosiguard, Antimosquito spray
	IR 3535	20-35%	Akipic, Cinq sur Cinq Tropic lotion, Duopic lotion Manouka lotion citronelle zones tropicales, Mouskito, Prébutix zones tropicales
	DEET	20-35%	Mouskito Tropic, Mouskito Travel stick, Mouskito Tropical spray
	KBR 3023	20-30%	Insect écran peau enfant
> 12 ans	citriodiol	30-50%	Idem ci-dessus
	IR 3535	20-35%	Idem ci-dessus
	DEET	20-50%	Insect écran peau adulte, Mouskito tropical spray Pikpa adultes, Repel insect adultes
	KBR 3023	20-30%	Insect écran spécial tropiques
femme enceinte	IR 3535	20-35%	Idem ci-dessus

Les répulsifs cutanés

- Le Haut Conseil de la Santé Publique juge qu'il est possible, en cas de risque de maladie grave, de se rallier aux recommandations des CDC qui autorisent l'utilisation du DEET dès l'âge de 2 mois, à condition de ne pas dépasser certaines concentrations (30%) et de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi.
- Le Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie recommande pour les enfants de moins de 30 mois :
 - en dessous de 6 mois : 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.

Comment améliorer l'accès à la chimioprophylaxie et son observance ?

La chimioprophylaxie ne se conçoit qu'en complément des mesures de protection anti-vectorielles

- Qui doit conseiller la CP ?

- tous les médecins généralistes, les pédiatres, hospitaliers, libéraux ou exerçant en PMI, les médecins du travail
- les Centres de conseils aux voyageurs sont des structures de référence
- rôle des pharmaciens, des voyagistes
- information claire sur les notices de voyage

- Quels sont les obstacles à cette prescription et comment les surmonter ?

- méconnaissance de la nécessité d'une CP par les voyageurs ⇒ information
- renforcer la formation médicale sur les mesures de prévention du paludisme
- disposer d'une information fiable et actualisée (BEH)
- prendre en compte les facteurs socio-économiques
remboursement des consultations de prévention et des chimioprophylaxies

Comment améliorer l'accès à la chimioprophylaxie et son observance ?

- Informations indispensables à recueillir pour la prescription d'une CP

- concernant le voyageur

antécédents, pathologies sous-jacentes, traitements en cours
disponibilités financières

possibilités socio-économiques d'accès aux soins pendant le voyage
et au retour

- concernant le voyage

évaluation du risque réel d'exposition à la transmission du paludisme

Il faut savoir contre-indiquer le voyage dans certaines situations :

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

La chimioprophylaxie est-elle toujours nécessaire ?

- CP non nécessaire dans certains pays, régions ou villes dont la liste est régulièrement mise à jour
 - ailleurs, indications de CP selon la durée du séjour
 - 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 :
- 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.

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

Zones à risque de paludisme classification française

- actualisation 2006 :
les 7 pays de la côte du golfe de Guinée
(Côte d'Ivoire, Libéria, Sierra Leone, Guinée,
Guinée Bissau, Gambie, Sénégal)
sont passés du groupe 2 au groupe 3
- actualisation 2008 :
Mauritanie, Mali, Burkina Faso, Niger, Tchad
passés dans le groupe 3

Produits utilisables

- chloroquine (Nivaquine®)

indiquée dans les rares pays du groupe 1

effets indésirables les plus fréquents digestifs et cutanés

toxicité oculaire au long cours

bilan ophtalmologique annuel

Produits utilisables

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

utilisée dans les pays du groupe 2
effets secondaires décrits dans 9 à 40% des cas
diarrhées, aphtes buccaux (liés au proguanil)

Table 8.1–5. Common Adverse Effects of Chloroquine plus Proguanil Prophylaxis in Nonimmune Travelers

<i>Frequency (Incidence)*</i>	<i>Adverse Effects</i>
Low (1–5%)	Depression, dizziness, headache, mouth ulcers, pruritus, sleep disturbance, tingling, tiredness, visual difficulties, vivid dreams, vomiting
Medium (6–10%)	Abdominal pain, diarrhea, nausea
High (> 10%)	Anorexia

* As the percentage of nonimmune travelers in whom the adverse effects occur.

Data from Huzly et al,³⁷ Corominas et al,³⁸ Durrheim et al,³⁹ Petersen et al,⁴⁰ and Carme et al.⁴¹

Schlagenhauf, *Traveler's malaria* 2001

Produits utilisables

- méfloquine (Lariam®)

indiquée dans pays du groupe 3

effets secondaires décrits dans 8 à 86% des cas

les plus préoccupants : effets neuropsychiques

(insomnies, hallucinations, vertiges, céphalées, crises convulsives)

incidence des effets neuropsychiatriques sévères

1/10 000 à 1/13 000

idées suicidaires, tentatives de suicide

⇒ respect strict des contre-indications

2 prises minimum avant le départ

respect des doses en fonction du poids

(femme, si poids < 45 kg : posologie enfants)

Table 8.3–1. Incidence of Adverse Events in Mefloquine and Comparator Groups during Chemoprophylaxis (1992 to 2000)

Study	Population	Methodology	Incidence of All Adverse Events (%)				Incidence of Moderate* Adverse Events (%)			
			C				C			
			MQ	C+P	A+P	DX	MQ	C+P	A+P	DX
Croft, 1995	U.K. soldiers	I/Q	90	89	—	—	—	—	—	—
Phillips, 1996	Australian travelers	Q	38	—	—	21	11.2	—	—	6.5
Barrett, 1996	U.K. travelers	TI/Q	41	41	—	—	17	16	—	—
Hopperus Buma, 1996	Dutch marines	Q	30	—	—	—	—	—	—	—
Schlagenhauf, 1996	Swiss travelers	I/Q/O	—	—	—	—	11.2	—	—	—
Steffen, 1993	European travelers	Q	24	35	—	—	13	16	—	—
Lobel, 1993†	Peace Corps volunteers	I/Q	41	46	—	—	—	—	—	—
Boudreau, 1993†	U.S. marines	I/Q/O	43	46	—	—	—	—	—	—
Overbosch, 2000	International travelers	I/D	68	—	71	—	29‡	—	14‡	—

MQ = mefloquine; C = chloroquine; C+P = chloroquine/proguanil; DX = doxycycline; A+P = atovaquone/proguanil; Q = questionnaire; D = diary; I = interview; TI = telephone interview; O = other.

* Interferes with daily activities.

† Central nervous system symptoms only.

‡ Treatment-related neuropsychiatric adverse events.

Schlagenhauf, *Traveler's malaria* 2001

Table 8.3–2. Incidence of Serious* Adverse Events during Malaria Chemoprophylaxis (1992 to 2000)

<i>Report</i>	<i>Population</i>	<i>Methodology</i>	<i>Incidence</i>	
			<i>MQ</i>	<i>C+P</i>
CANADA Safety Monitoring, 1992	Canadian travelers	S	1/20,000	—
Steffen et al., 1993	European travelers	Q	1/10,595	1/5,100
Croft et al., 1996	U.K. soldiers	I/Q	1/6,000 [†]	—
Barrett et al., 1996	U.K. travelers	Q	1/607 [‡]	1/1,181 [‡]
Roche Drug Safety, 1997	Prophylaxis users worldwide [§]	S	1/20,000	—

C+P = chloroquine/proguanil; I = interview; MQ = mefloquine; Q = questionnaire; S = spontaneous reporting.

* CIOMS definition.

[†] Used for > 3 months.

[‡] Sample size small for detection of serious adverse events.

[§] Source: Roche Drug Safety Report for 1997.

^{||} Lowest reporting ratio: 2/100,000 (Netherlands). Highest reporting ratio: 17/100,000 (U.K.).

Schlagenhauf, *Traveler's malaria* 2001

Produits utilisables

- doxycycline (Doxypalu®, Granudoxy® Gé)

indiquée dans les pays du groupe 3

observance stricte nécessaire car demi-vie courte

bonne tolérance

effets digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)

effets cutanés (rash, photosensibilisation)

surveillance médicale dans les armées françaises

2 à 5 effets/1000 prophylaxies

⇒ prise tous les jours le soir au milieu du repas

ou avec un verre d'eau au moins 1 h avant le coucher

Table 8.4–1. Recent Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Doxycycline Efficacy

<i>Lead Author (Reference)</i>	<i>Year*</i>	<i>Population</i>	<i>Dose</i>	<i>Efficacy† (95% CI)</i>
Weiss (15)	1995	Semi-immune Kenyan children aged 9–14 years	50 mg/d	<i>Pf</i> : 84% (66–92%) against developing parasitemia; 91% (61–98%) against developing clinical malaria
Ohrt (16)	1997	“Nonimmune” Indonesian adults newly arrived to Irian Jaya	100 mg/d	<i>Pf</i> : 98% (88–100%); <i>Pv</i> : 100% (90–100%)
Anderson (17)	1998	Semi-immune Kenyan adults	100 mg/d	<i>Pf</i> : 92.6% (79.9–97.5%)
Taylor (18)	1999	“Nonimmune” Indonesian adults recently (6–15 mo) arrived in Irian Jaya	100 mg/d	<i>Pf</i> : 96.3% (85.4–99.6%); <i>Pv</i> : 98% (88.0–99.9%)

Pf = *P. falciparum*; *Pv* = *P. vivax*.

* Year of study publication.

† Calculated as the percentage reduction in incidence density (cases of malaria/total person-years of follow-up).

Produits utilisables

- atovaquone-proguanil (Malarone®)

- atovaquone : hydroxynaphtoquinone inhibitrice des fonctions mitochondriales de *Plasmodium*
utilisée seule : développement rapide de résistances par mutation ponctuelle sur le gène du cytochrome b
synergie en association avec proguanil (antimétabolite) par amplification de l'activité antipaludique de l'atovaquone
- activité sur les formes intra-hépatiques de *P.f.*
- nécessité de prise au cours d'un repas pour assurer taux sérique maximum
- bonne tolérance

Table 8.6—4. Efficacy of Atovaquone/Proguanil for Malaria Prophylaxis*

<i>Study Location</i>	<i>Subjects with Parasitemia and at Risk</i>			
	<i>Placebo</i> [†]	<i>Atovaquone/Proguanil</i> [†]	<i>Efficacy (%)</i> [‡]	<i>Reference</i>
Kenya	28/54	0/54	100	43
Zambia	41/111	2/102	95	24
Gabon	25/134	0/113	100	44
Irian Jaya	23/147	1/148	96	46
Total	117/446	3/417	97	—

* In placebo-controlled trials of *Plasmodium falciparum* malaria prophylaxis in endemic areas.

[†] Number of subjects with parasitemia/number of subjects at risk.

[‡] % efficacy = 100 × [1 - (proportion with parasitemia in atovaquone/proguanil group ÷ proportion with parasitemia in placebo group)].

Schlagenhauf, *Traveler's malaria* 2001

Table 8.6–6. Common Drug-Related Adverse Events during Prophylaxis with Atovaquone/Proguanil or Mefloquine in Nonimmune Travelers

<i>Adverse Event</i>	<i>% of Subjects</i>	
	<i>Atovaquone/Proguanil (n = 493)</i>	<i>Mefloquine (n = 483)</i>
Any event	30	42***
Any neuropsychiatric event	14	29***
Strange/vivid dreams	7	14***
Insomnia	3	13***
Dizziness	2	9***
Visual difficulties	2	3
Anxiety	< 1	4**
Depression	<1	4**
Any gastrointestinal event	16	19
Diarrhea	8	7
Nausea	3	8***
Abdominal pain	5	5
Mouth ulcers	6	4
Vomiting	1	2
Headache	4	7*

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Data from Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, et al. Malarone compared with mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travellers. Oxford 2000—new challenges in tropical medicine and parasitology; 2000 Sept 18–22; Oxford, U.K. p. 146.

Table 8.6–7. Common Drug-Related Adverse Events during Prophylaxis with Atovaquone/Proguanil or Chloroquine/Proguanil in Nonimmune Travelers

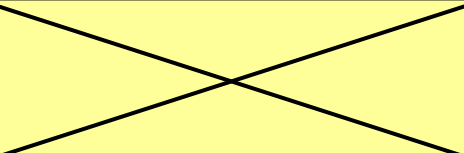
<i>Adverse Event</i>	<i>% of Subjects</i>	
	<i>Atovaquone/Proguanil (n = 511)</i>	<i>Chloroquine/Proguanil (n = 511)</i>
Any event	22	28*
Any gastrointestinal event	12	20***
Diarrhea	5	7
Nausea	3	7***
Abdominal pain	3	6*
Mouth ulcers	4	5
Vomiting	0	2**
Any neuropsychiatric event	10	10
Dizziness	3	4
Strange/vivid dreams	4	3
Insomnia	2	2
Visual difficulties	2	2
Headache	4	4

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Data from Høgh B, Clark PD, Camus D, et al. Atovaquone/proguanil versus chloroquine/proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: results from a randomised, double-blind study. *Lancet* 2000;356:1888–1894.

Schlagenhauf, *Traveler's malaria* 2001

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	< 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	> 40 kg : 1 cp/j	
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

Place du traitement de réserve

- limité :
 - 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)
- nécessité d'un avis médical rapide pour évaluer son efficacité
- tests de diagnostic rapides non recommandés pour l'autodiagnostic
- antipaludiques utilisables chez l'adulte :
 - atovaquone-proguanil
 - ou artéméther-luméfantrine
- attention aux contrefaçons hors de France
- place très limitée chez l'enfant, non évalué dans cette situation
- antipaludiques utilisables chez l'enfant :
 - méfloquine
 - ou artéméther-luméfantrine
 - ou atovaquone-proguanil (hors AMM)