Prise en charge du paludisme

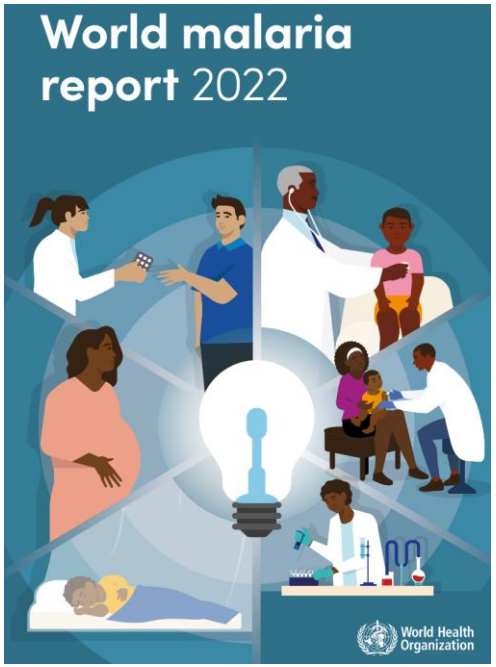
DU de Thérapeutique Anti Infectieuse

Faculté de Médecine Grenoble 30 mars 2023

Dr Fabrice Bruneel

Service de Réanimation/USC
Centre Hospitalier de Versailles
fbruneel@ght78sud.fr

JOIN THE FIGHT AGAINST MALARIA



Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines

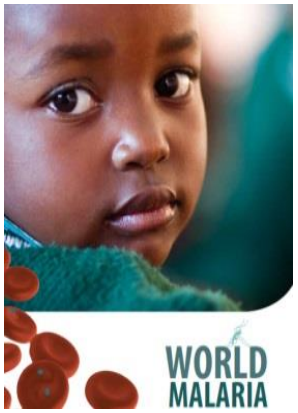
Prise en charge et prévention du paludisme d'importation – Mise à jour 2018 des RPC 2007

O. Bouchaud[a], F. Bruneel[b], E. Caumes[c], S. Houzé[d], P. Imbert[e], B. Pradines[f], C. Rapp[g,h], C. Strady[i,*]

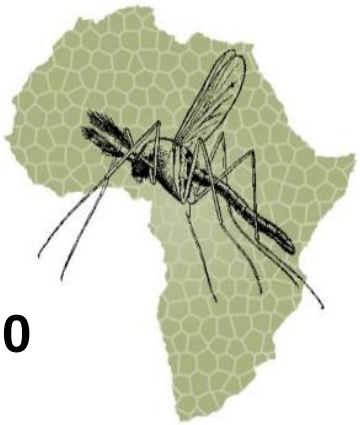
[WHO. World Malaria Report 2022] [Bouchaud O et al. MMI 2020] [Bruneel F et al. MMI 2020]

Epidémiologie

Des zones d'endémie au paludisme d'importation



- ✓ **247 millions de cas en 2021, dont 95% en Afrique**
- ✓ **619000 décès estimés (95% en Afrique), dont 87% d'enfants de moins de 5 ans**
- ✓ **Incidence baisse de 2000 à 2014 puis stable de 2014 à 2019 et augmente en 2020**
- ✓ **Mortalité baisse de 2000 à 2019 puis augmente en 2020 (effet COVID)**



- ✓ **France : 1er pays paludisme d'importation**
- ✓ **Environ 5000 cas/an avant COVID**
- ✓ **En 2020 : 1000 cas (effet COVID)**
- ✓ **Afrique (98%), *Pf* (89%), Africains (86%)**
- ✓ **12 à 14% d'accès graves**

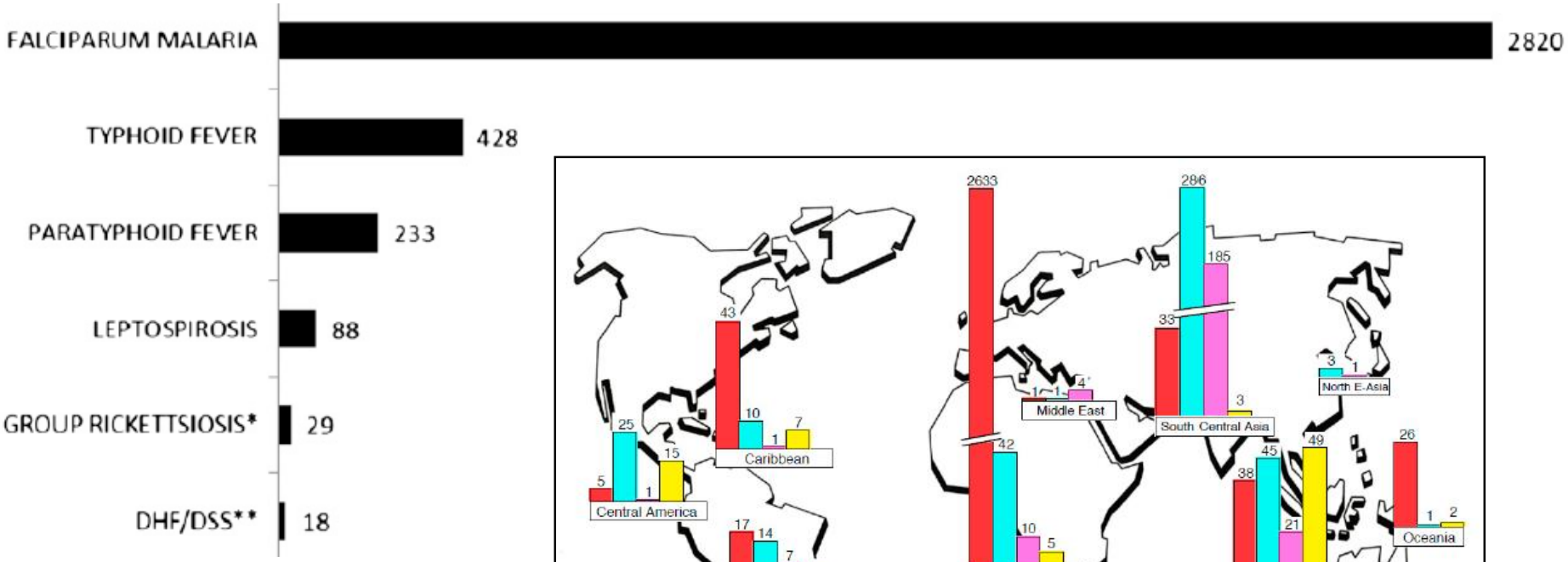
[WHO. World Malaria Report 2022] [CNR Paludisme]

ACUTE AND LIFE-THREATENING TROPICAL DISEASES IN TRAVELERS

Acute and Potentially Life-Threatening Tropical Diseases in Western Travelers—A GeoSentinel Multicenter Study, 1996–2011

Mogens Jensenius,* Pauline V. Han, Patricia Schlagenhauf, Eli Schwartz, Philippe Parola, Francesco Castelli, Frank von Sonnenburg, Louis Loutan, Karin Leder, and David O. Freedman for the GeoSentinel Surveillance Network

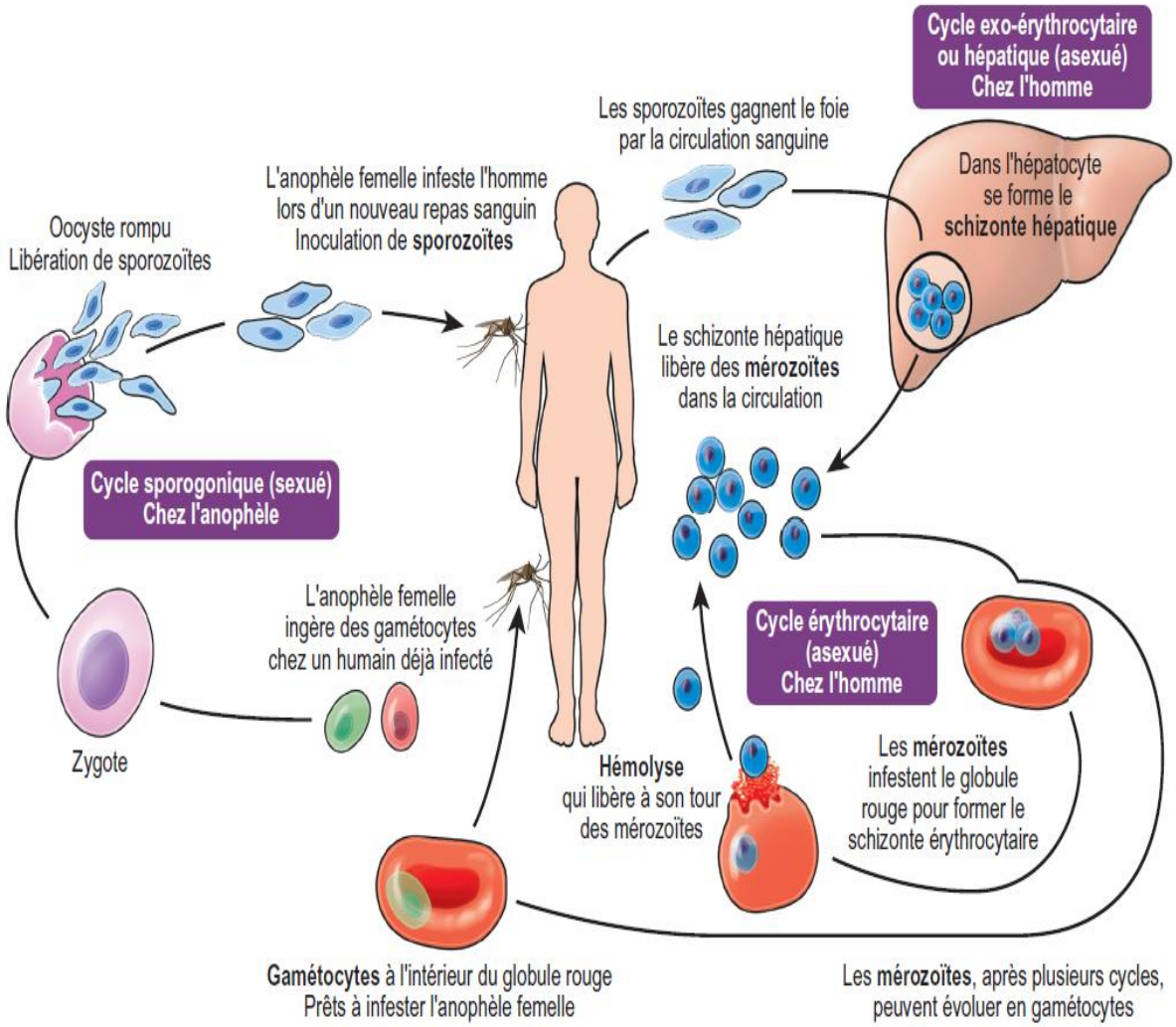
82825 voyageurs européens malades
3655 pathologies tropicales aiguës (4.4%)

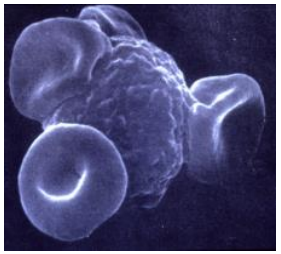


[Jensenius M et al. Am J Trop Med Hyg. 2013]

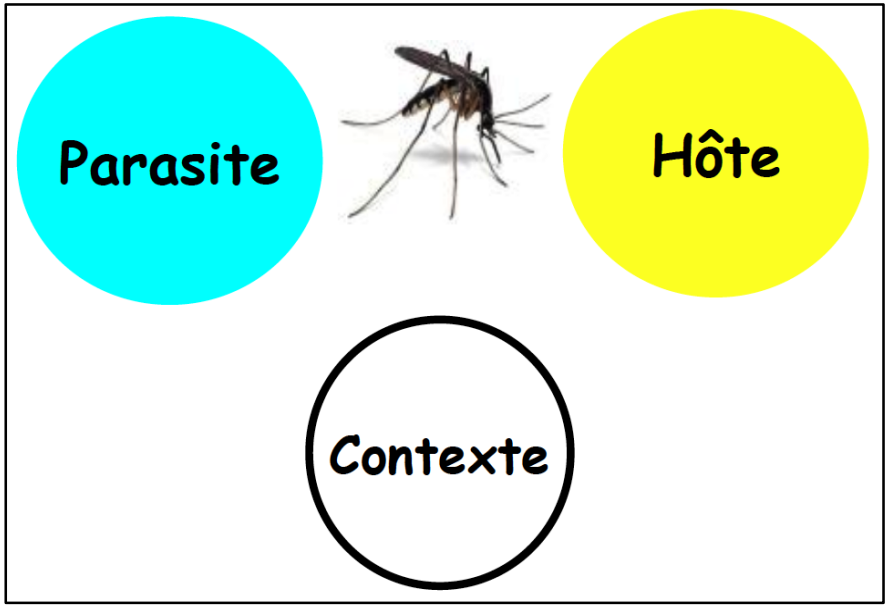
Physiopathologie

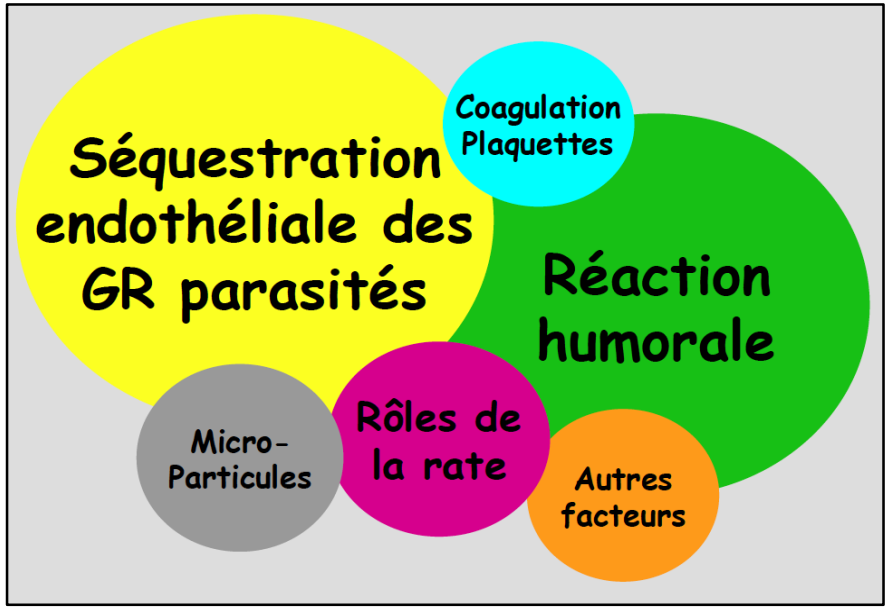
Le cycle parasitaire (homme, anophèle)



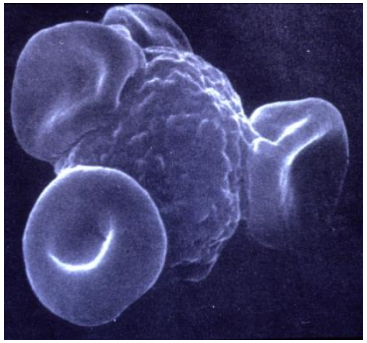


Physiopathologie du paludisme grave



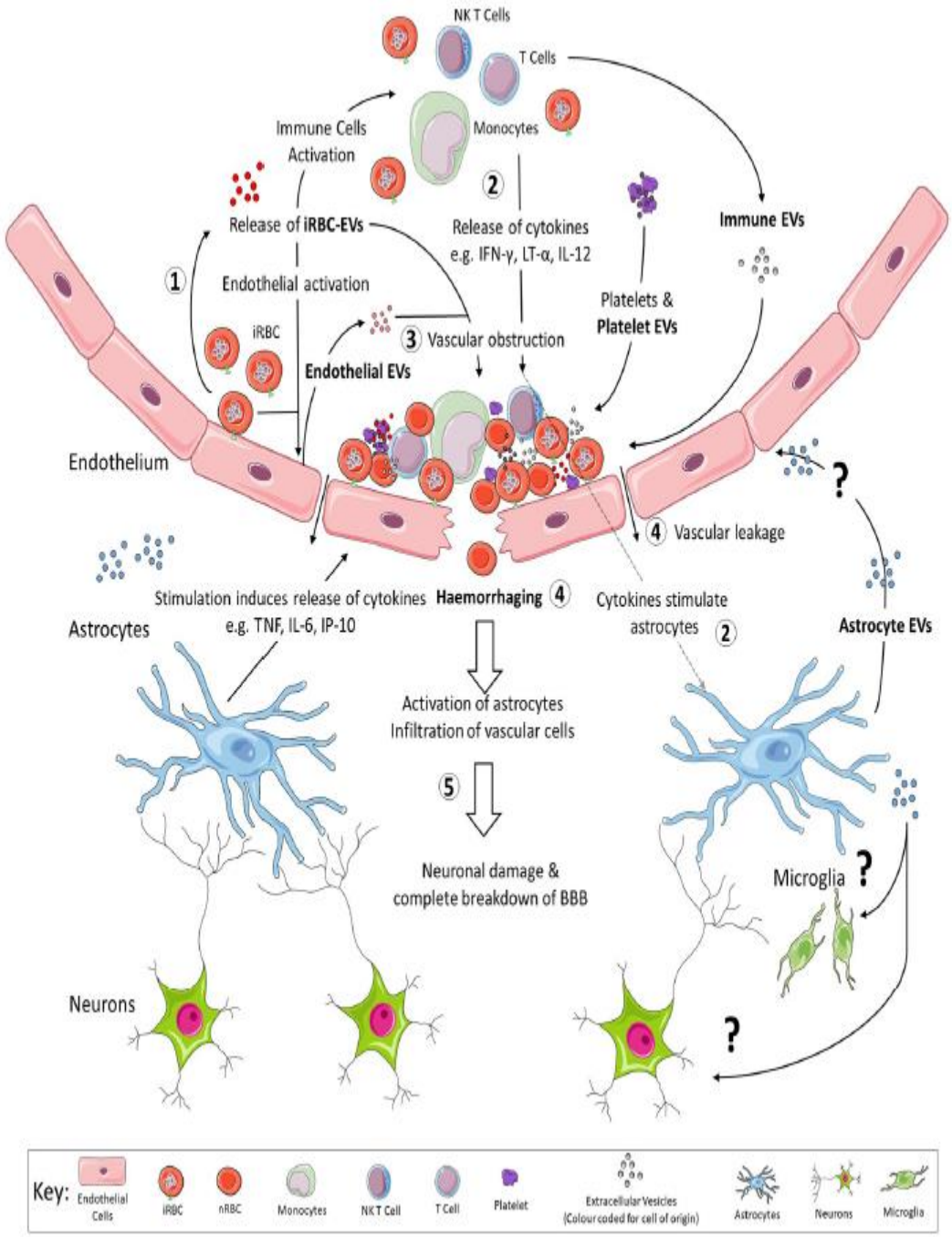


Un élément central



L'hématie parasitée

[F. Gay et al. Rev Neurol 2012]

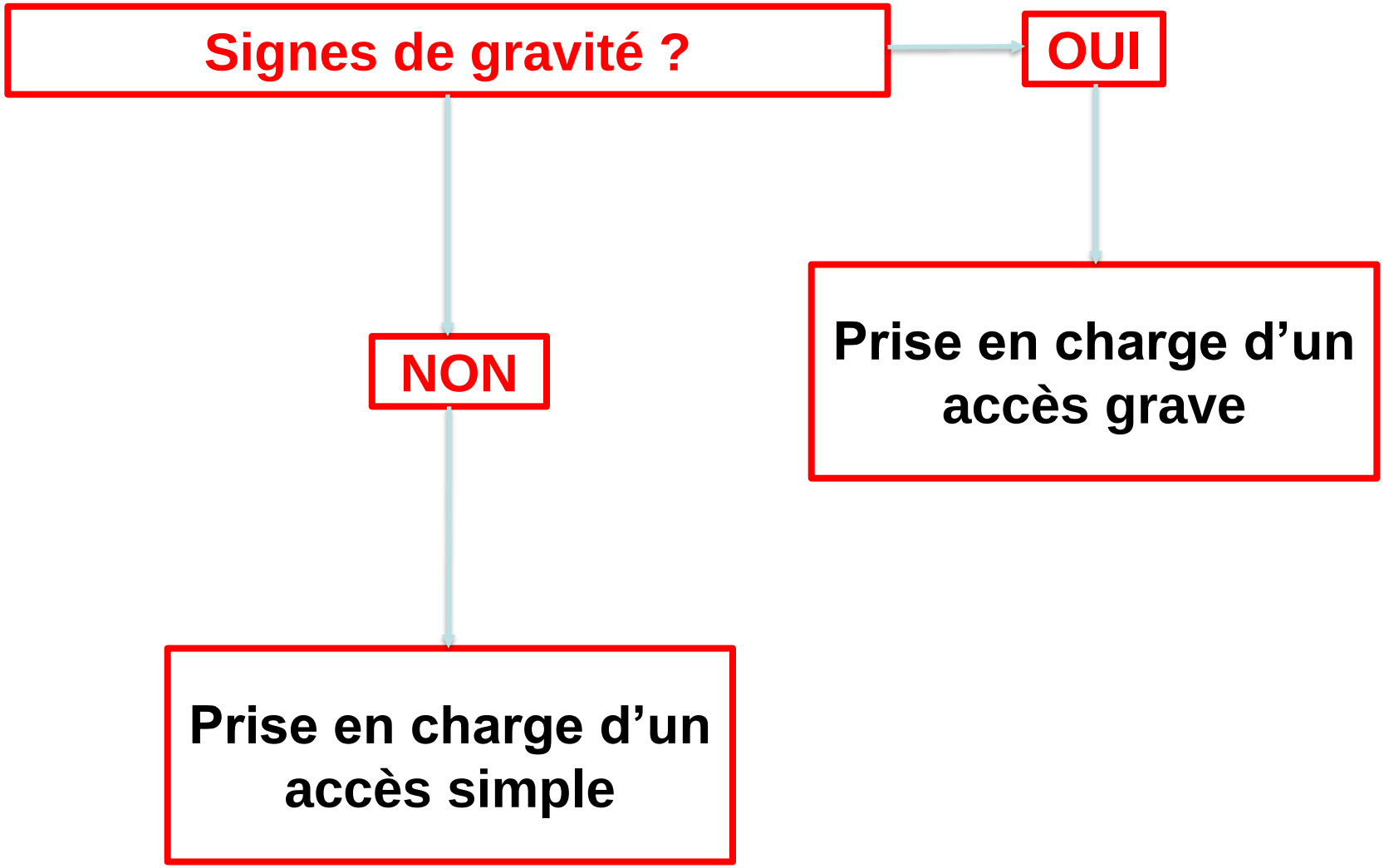


Exemple du neuropaludisme

- Cyto-adhérence des hématies parasitées (iRBC) aux cellules endothéliales (activation), et aux hématies saines (rosettes)
- Recrutement des globules blancs et des plaquettes
- Réactions immunitaire et inflammatoire
- Libération de µparticules (EVs)
- Obstructions capillaires
- Souffrance endothéliale
- Voire rupture de la barrière hématoencéphalique et lésions cérébrales (micro et macro)

[Cheng IS et al. Vessel Plus 2020]

Paludisme : algorithme simplifié de prise en charge



Paludisme grave : définitions

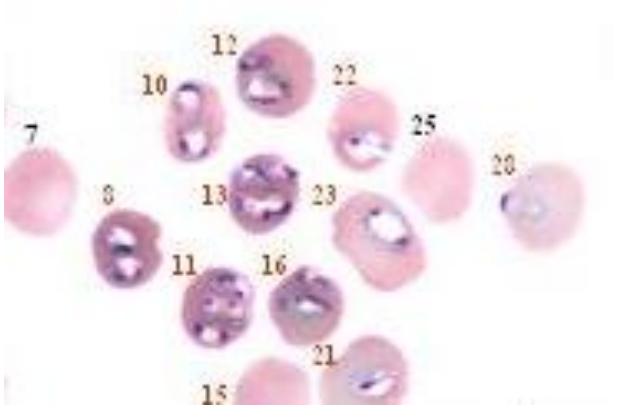
Du paludisme en zones d'endémie au paludisme d'importation

1990 2000 2014

1999 2008 2018

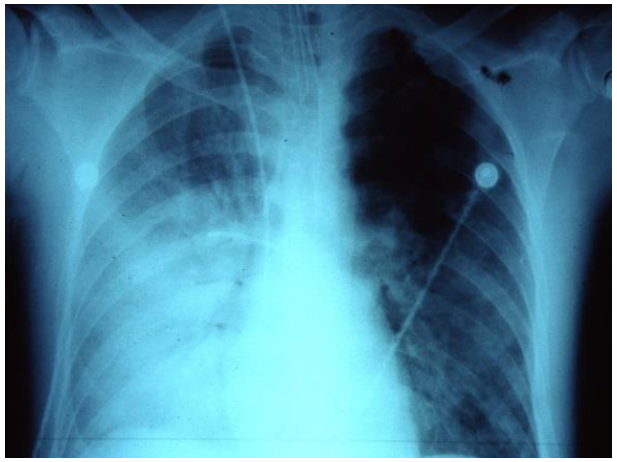
[Bruneel F et al. Med Mal Infect 2020]

- **Diagnostic parasitologique positif avec présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* (plus rarement autres espèces)**



Cas sévères possibles avec :
Plasmodium vivax
Plasmodium knowlesi
Plasmodium malariae
Plasmodium ovale

- **Et au moins un critère clinique ou biologique de gravité**

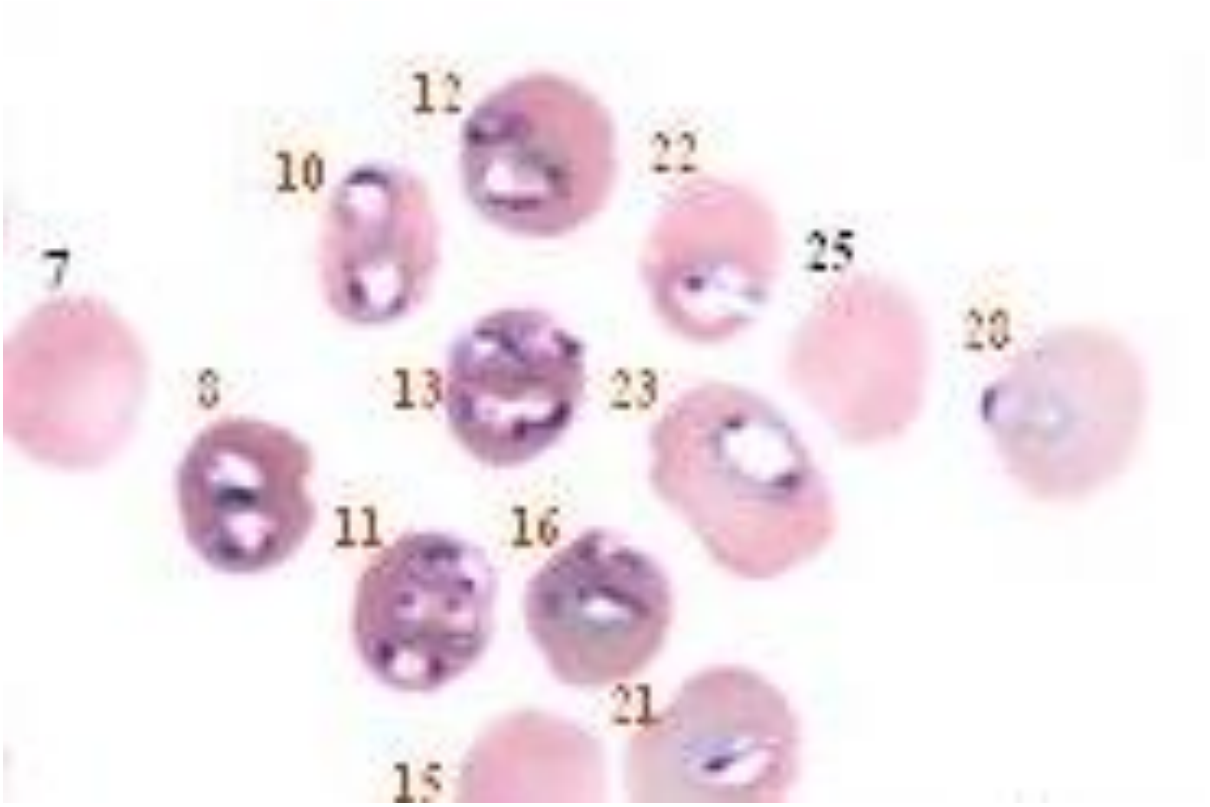


ADULTE

Pronostic	*Critères cliniques et/ou biologiques*	Fréquence
+++	**Défaillance neurologique incluant :** - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	**Défaillance respiratoire incluant :** - si VM ou VNI : PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg - si non ventilé PaO_2 < 60 mmHg et/ou SpO_2 < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	**Défaillance cardio-circulatoire incluant :** - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l	++
++	**Hémorragie :** définition clinique	+
+	**Ictère :** clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	**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)	++
+++	**Hyperlactatémie :** > 2 mmol/l (*a fortiori* si > 5 mmol/l)	++
++	**Hyperparasitémie :** > 4% (voir texte long)	+++
++	**Insuffisance rénale :** créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

[Bruneel F et al. MMI 2020]

Aspects cliniques



Un message toujours primordial

Tout symptôme évocateur de retour d'une zone d'endémie palustre :

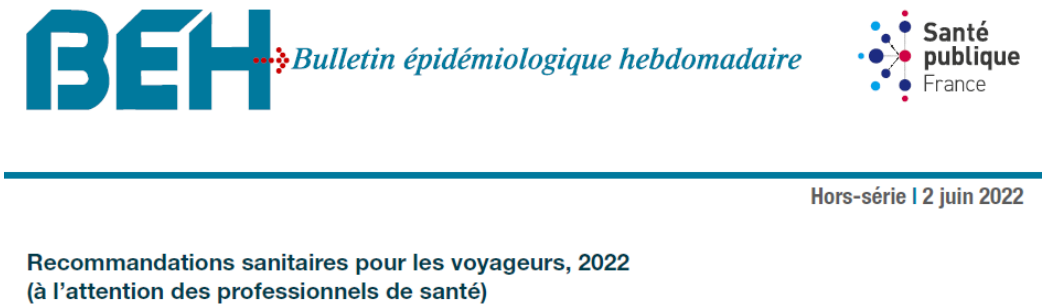
1) **Est un paludisme jusqu'à preuve du contraire**

2) **Doit avoir un diagnostic parasitologique par frottis/GE, et sinon au moins un TDR**

3) **Puis doit être traité rapidement**

Conséquences

Toujours chercher la notion d'un voyage en zones d'endémie



Les signes cliniques sont aspécifiques et inconstants :

- Fièvre fréquente, isolée (20%), …mais aussi absente ou < 38° C
- Frissons (absents dans 50%)
- Troubles digestifs … peuvent être trompeurs
- Asthénie, myalgies, céphalées, « douleurs », toux
- *A fortiori* … signes de gravité

[Bouchaud O et al. Med Mal Infect 2020]

Quels ex microbiologiques ?

- **Frottis + GE ou Frottis + PCR**

- **En pratique l'association frottis + TDR Ag HRP-2 est une alternative ; mais moins sensible… donc si résultat négatif ou douteux, refaire à 12-24h… voire centre de référence (PCR)**

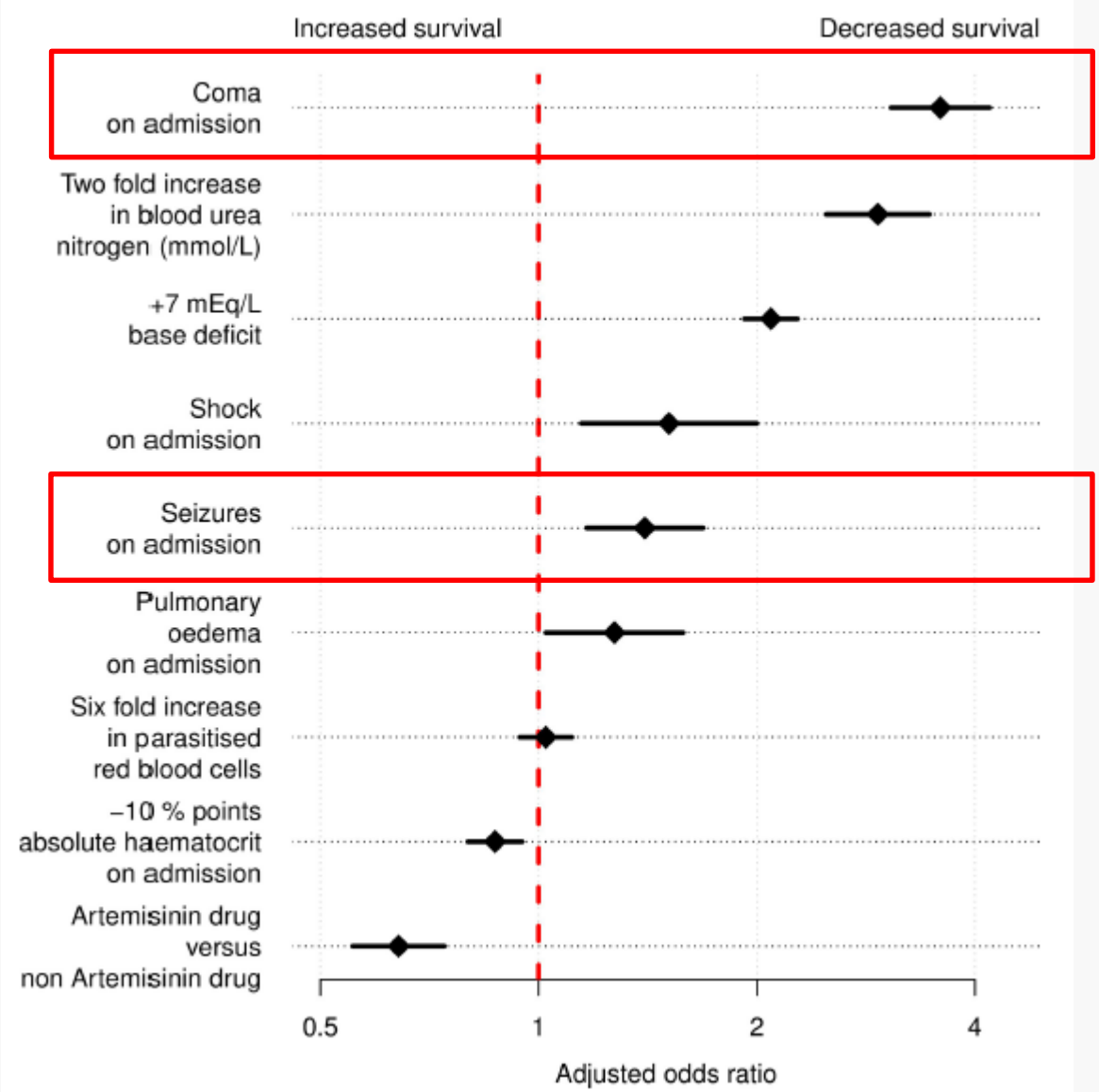
- **Le résultat doit être disponible dans les 2 heures, afin de débuter le traitement en urgence +++**

- **Ne pas oublier les hémocultures**

Critères de gravité les plus pertinents ?

En zones d'endémie

- Six études
- 9040 patients
- 5635 enfants
- 3405 adultes
- 1980-2016
- Afrique-Asie
- A et Q iv
- Mortalité : 13%



[Leopold SL et al. PLoS Med 2019]

En zones non endémiques

Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults

- **400 patients, période 2000-2006 => quinine iv**
- **Mortalité = 10,5% (n=42)**

Table 6. Independent predictors of death at intensive care unit admission in the 400 patients.

	N	OR (95%CI)	*P* value
Age (per 10-year increment)	400	1.72 [1.28–2.32]	0.0004
Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)	400	1.32 [1.20–1.45]	<0.0001
Parasitemia (per 5% increment)	400	1.41 [1.22–1.62]	<0.0001

R^2 of the model: 0.90.

[Bruneel F et al. PLoS ONE 2010]

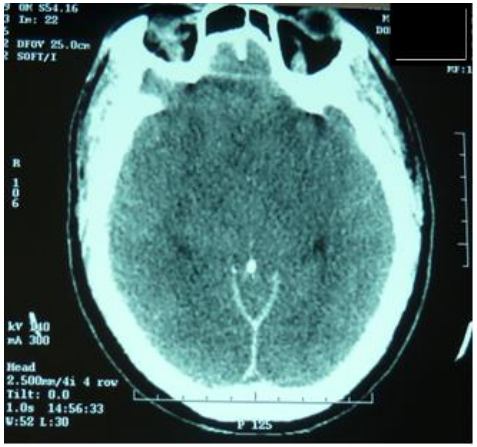
400 accès graves

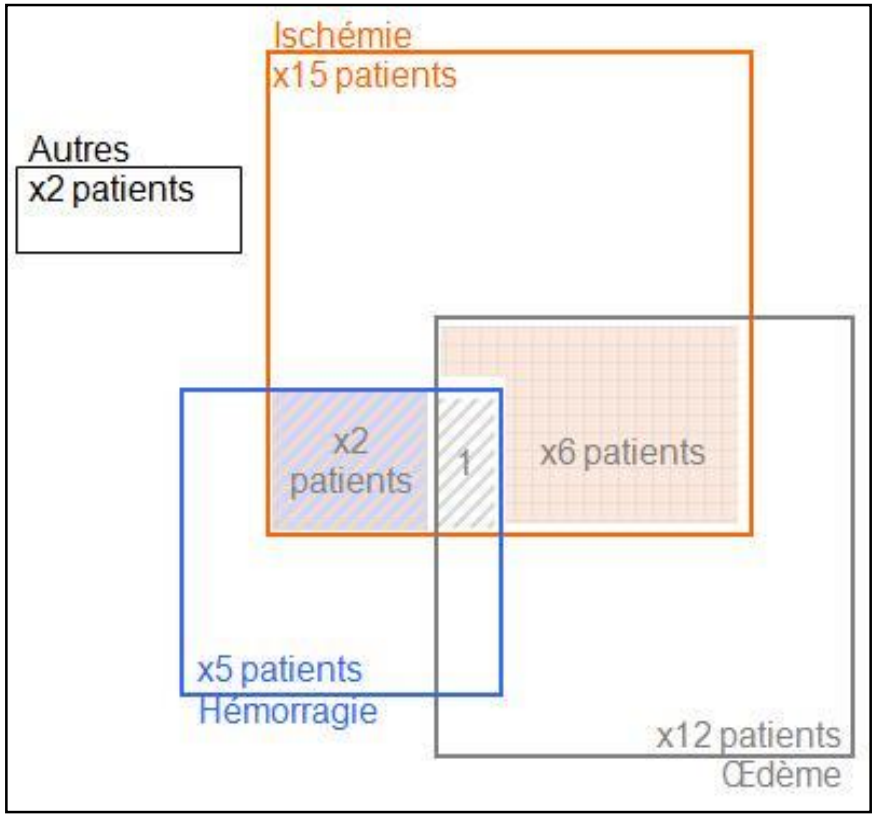
129 neuropaludisme (32%)

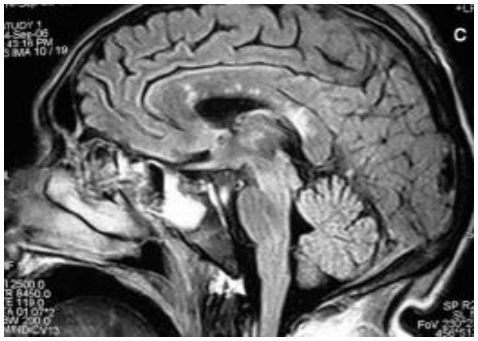
36 décès (28%)

Imagerie : 48%

Anormale : 34%







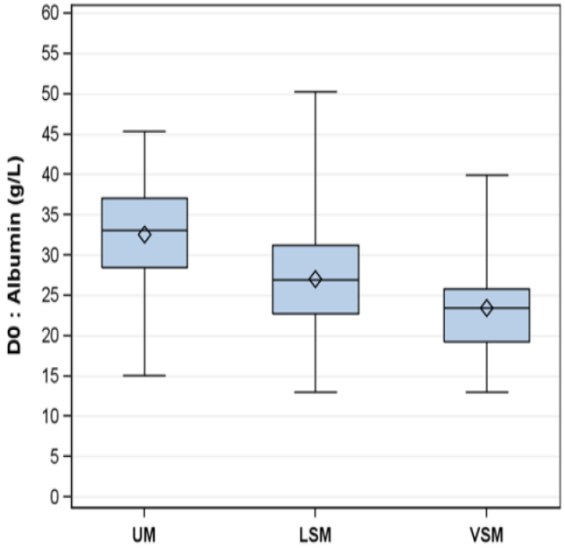
[Laurent V et al. Slide Session P-568 / ICAAC septembre 2012]

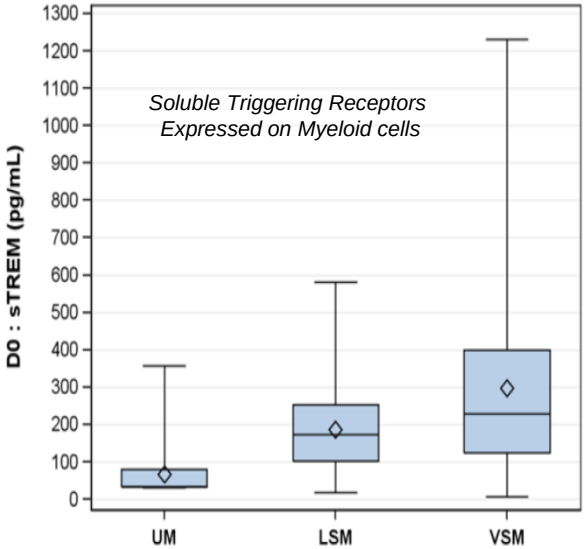
Autres critères de gravité ?

Table 6. Independent predictors of death at intensive care unit admission in the 400 patients.

	N	OR (95%CI)	*P* value
Age (per 10-year increment)	400	1.72 [1.28–2.32]	0.0004
Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)	400	1.32 [1.20–1.45]	<0.0001
Parasitemia (per 5% increment)	400	1.41 [1.22–1.62]	<0.0001

R^2 of the model: 0.90.

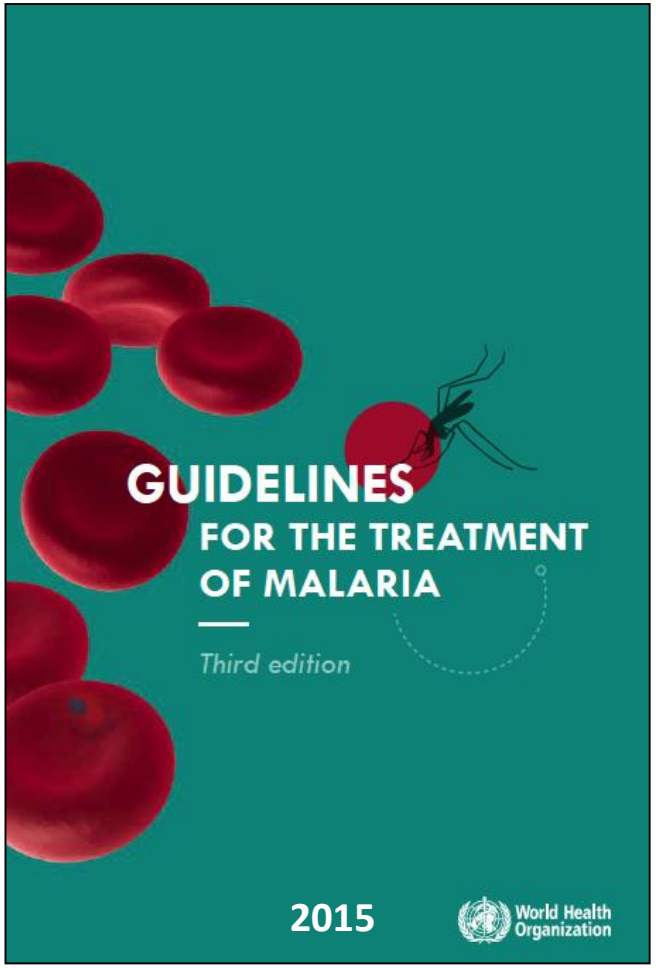




Parameter	LSM	VSM	*P* value
Parasitemia, median [IQR] (%)	9.0 [3.2-18.0]	7.0 [3.3-13.2]	0.24
*Pf*HRP-2, median [IQR] (ng/mL)	687.8 [222.2-1308.7]	1035.1 [475.0-3380.9]	0.048

[Bruneel F et al. ICM 2016] [Bruneel F et al. PLoS ONE 2010]

Prise en charge

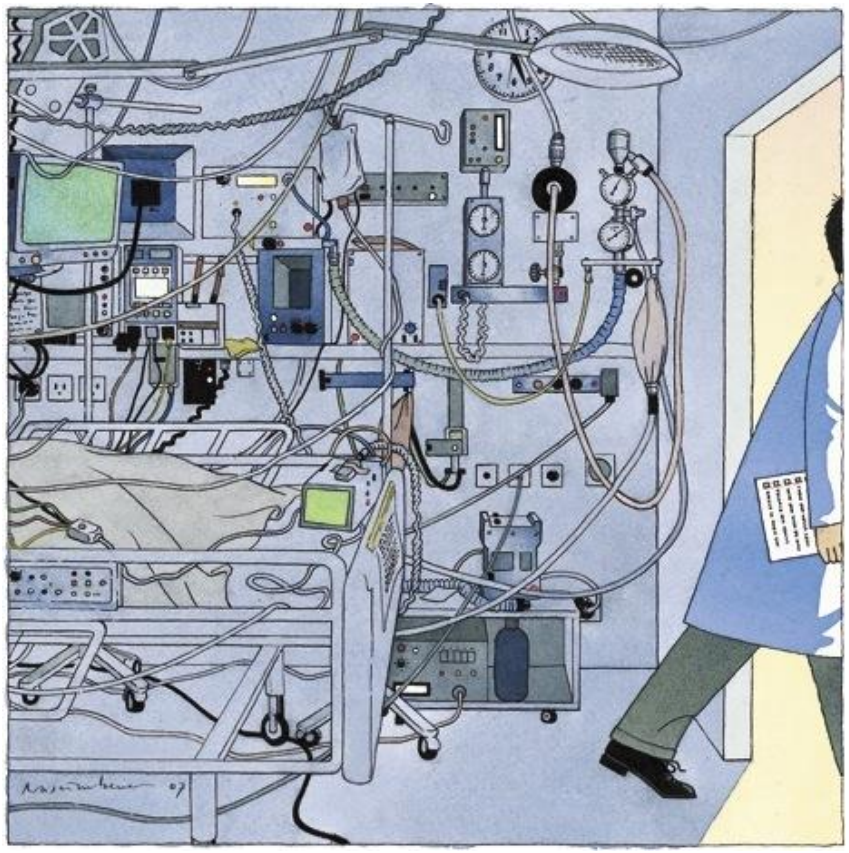


Management and prevention of imported malaria. Update 2018 of the French clinical guidelines

[Bruneel F et al. MMI 2020] [Bouchaud O et al. MMI 2020]

Critères d'admission en réanimation

Very Severe Malaria



Less Severe Malaria

Hospitalisation en Réanimation

Very Severe Malaria

- **coma (score de Glasgow < 11)**
- **convulsions répétées**
- **toute défaillance respiratoire**
- **toute défaillance cardio-circulatoire**
- **acidose métabo et/ou hyperlactatémie**
- **hémorragie grave**
- **insuffisance rénale imposant l'EER**
- **hyperparasitémie isolée > 15%**

[Bruneel F et al. MMI 2020] [Bouchaud O et al. MMI 2020]

Hospitalisation en USC

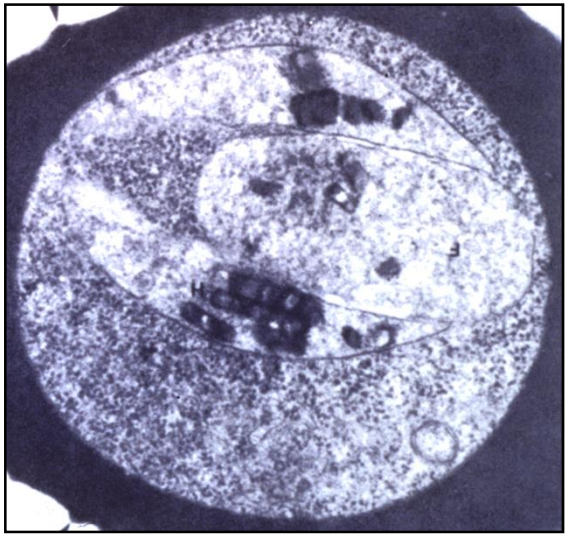
Less severe malaria

Les patients moins sévères / à risque d'aggravation rapide :

simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée (> 4%), 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, nécessité d'un monitoring continu

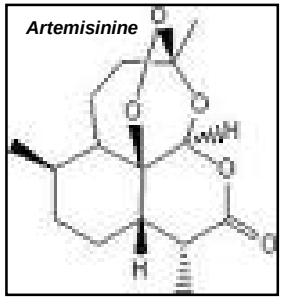
Modalités du Traitement



- **TTT curatif**
- **TTT symptomatique**
- **Surveillance**
- **TTT adjuvants (?)**

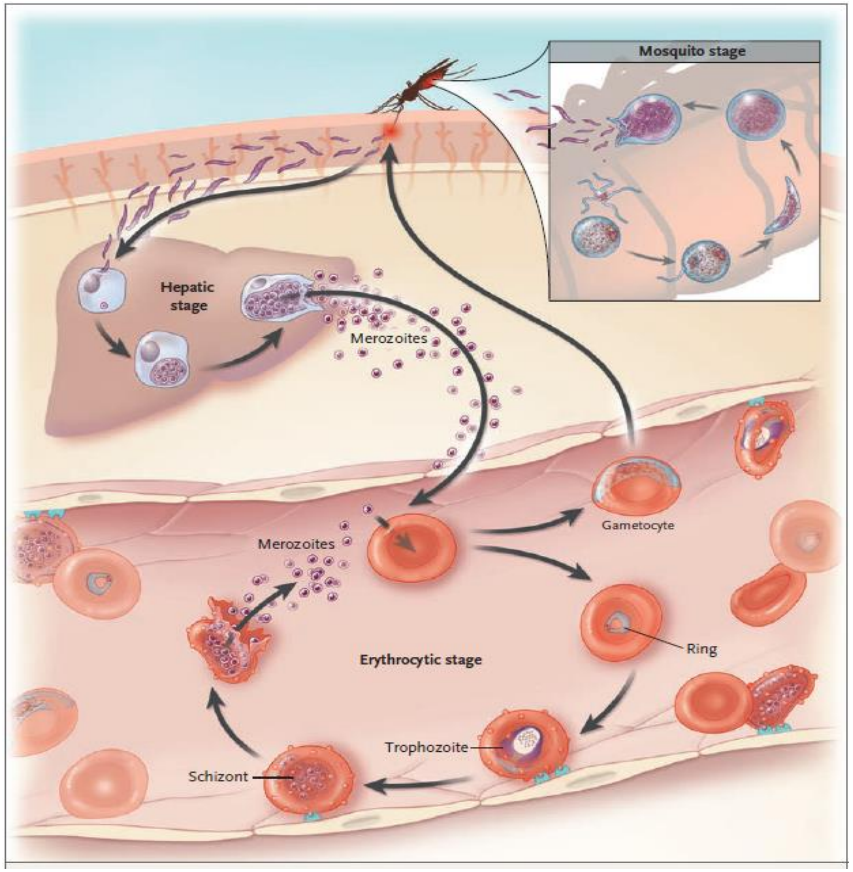
L ’artésunate iv est supérieur à la quinine et la remplace !

- Arguments physiopathologiques
- Arguments cliniques d’efficacité
- Arguments cliniques de tolérance
- Plus grande facilité d’utilisation



[Bruneel F et al. MMI 2020]

Arguments physiopathologiques



1

Une clairance parasitaire plus rapide : AS > Q

ARTESUNATE

2

QUININE

3 **AS inhibe plus vite et plus fortement la cytoadhérence**

[NEJM 2011;365:12] [NEJM 2008;358:1829-36]

Arguments cliniques

	Artésunate	Quinine	OR (IC95%)	*P*
Aquamat 2010 Afrique/Enfants	230/2712 **(8,5%)**	297/2713 **(10,9%)**	0,75 (0,63-0,90)	**0,002**
Seaquamat 2005 Asie/Adultes	107/730 **(14,7%)**	164/731 **(22,2%)**	0,60 (0,45-0,79)	**0,0002**
Méta Analyse 7 études	356/3626 **(9,8%)**	511/3663 **(13,9%)**	0,69 (0,57-0,84)	**< 0,00001**

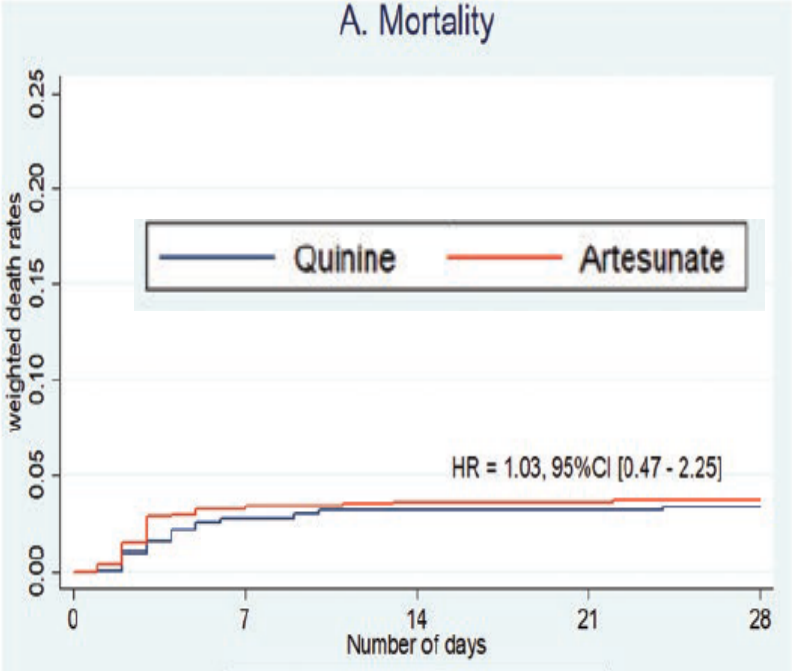
Potentiel de 200000 vies sauvées par an en zone d'endémie palustre

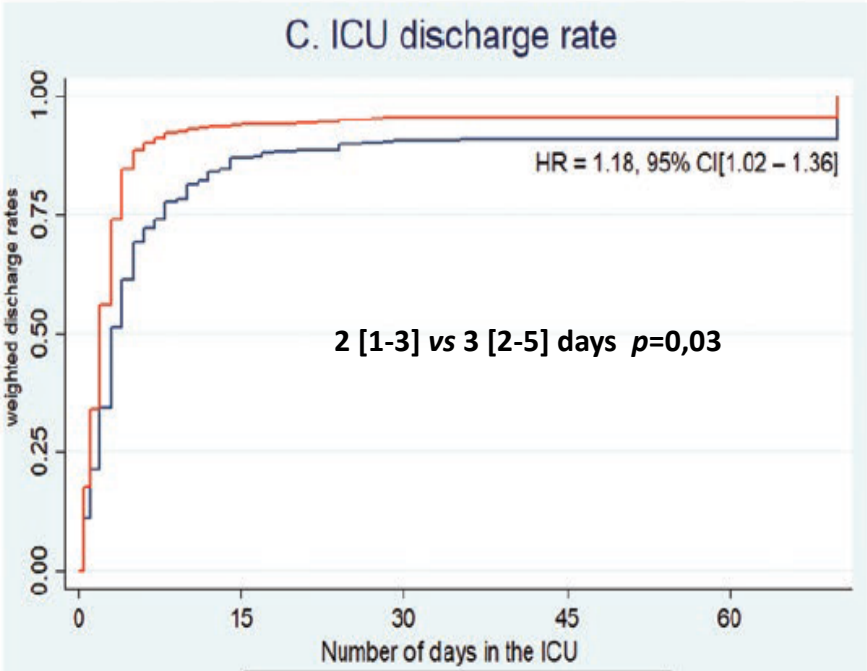
[Dondorp A et al. Lancet 2010]

Propensity Score Analysis of Artesunate Versus Quinine for Severe Imported *Plasmodium falciparum* Malaria in France

Clinical Infectious Diseases

2011-2017 / 1544 patients / AS iv = 1084 *vs* Q iv = 460 / Mortalité = 3,2%





[Elket N et al. CID 2019]

Artésunate iv en France

Disponible depuis mi-2011

- **En ATU nominative a confirmation différée pour accès palustre grave**
- **Fabrication « agricole » exclusive, essentiellement en Chine**
- **Malacef® flacon de 60mg, poudre et solvant (1 mL)**
- **Artésunate iv : 2,4 mg/kg à H0 H12 et H24, puis une dose / j (max=7j) <u>puis cure systématique d'ACT de 3 jours par Eurartesim® ou Riamet®</u>**
- **Minimum = 3 premières doses iv puis selon amélioration et si voie digestive fonctionnelle : <u>relais systématique par Eurartesim® ou Riamet®</u>**

[Bouchaud O et al. MMI 2020] [Bruneel F et al. MMI 2018]

Tableau 3-1. 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	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Arténimol + pipéraquine **Eurartésim®**	1ère ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale	. Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré .Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs)
Artéméther+ Luméfantrine **Riamet®**	1ère ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale	Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1er trimestre) et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
Atovaquone+ Proguanil **Malarone®**	2ème ligne	. Traitement court . Tolérance générale . Génériques	.Vomissements . Faible biodisponibilité	Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	Nausées et vomissements	. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
Quinine **. Quinimax Cp à 500 et 125mg** **. Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg** **. Surquina Cp à 250mg**	3ème 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) . Hypoglycémie	. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

[Bouchaud O et al. Med Mal Infect 2020]

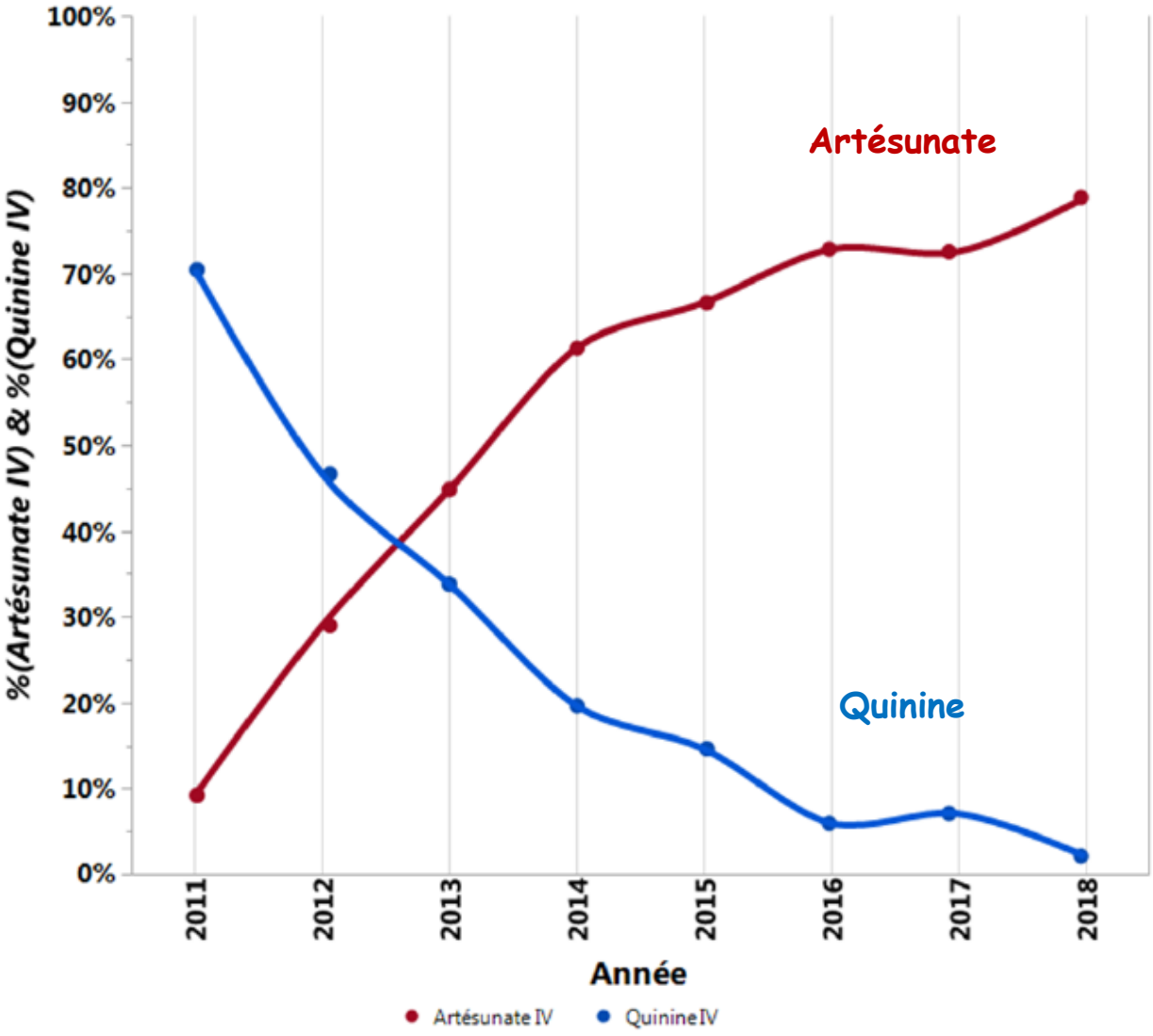


Figure 16 : Taux d'utilisation de l'Artésunate IV vs. Quinine IV en première intention dans le traitement du paludisme grave d'importation en France 2011-2018.

[Rapport annuel 2018 - CNR Paludisme 2019]

Surveillance sous artésunate iv ?

- Parasitémie (OMS) : J3 ; J7 ; **J28**

- NFS pour dépister **PADH** : J7 ; J14 ; J21 ; J28
- Et si suspicion PADH : bilan d'hémolyse

- ECG quotidien

[Bruneel F et al. Med Mal Infect 2020]

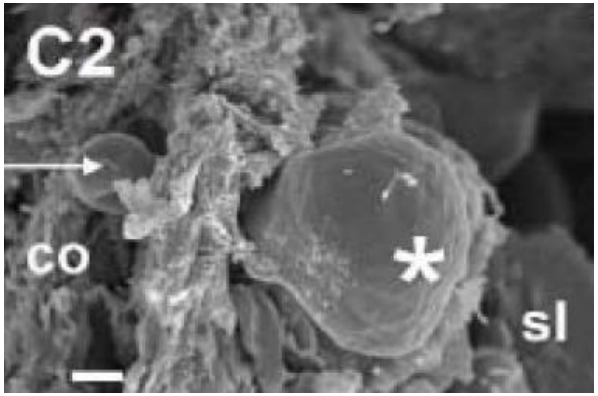
Le mystère du PANDHA

Post Artesunate Non-parasitemic Deffered Hemolytic Anemia = PANDHA = PADH

Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins

Blood. 2014;124(2):167-175

Stéphane Jauréguiberry,[1-3] Papa A. Ndour,[2] Camille Roussel,[2] Flavie Ader,[4] Innocent Safeukui,[5] Marie Nguyen,[6] Sylvestre Biligui,[2] Liliane Ciceron,[2] Oussama Mouri,[2] Eric Kendjo,[2,3] François Bricaire,[1] Muriel Vray,[7] Adéla Angoulvant,[8] Julien Mayaux,[9] Kasturi Haldar,[5] Dominique Mazier,[2,4] Martin Danis,[2-4] Eric Caumes,[1] Marc Thellier,[2-4] Pierre Buffet,[2-4,10]



Lien entre Pitting et PADH

Les GR parasités épargnés par le pitting en début de traitement sont éliminés quelques jours plus tard…

Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications

2016

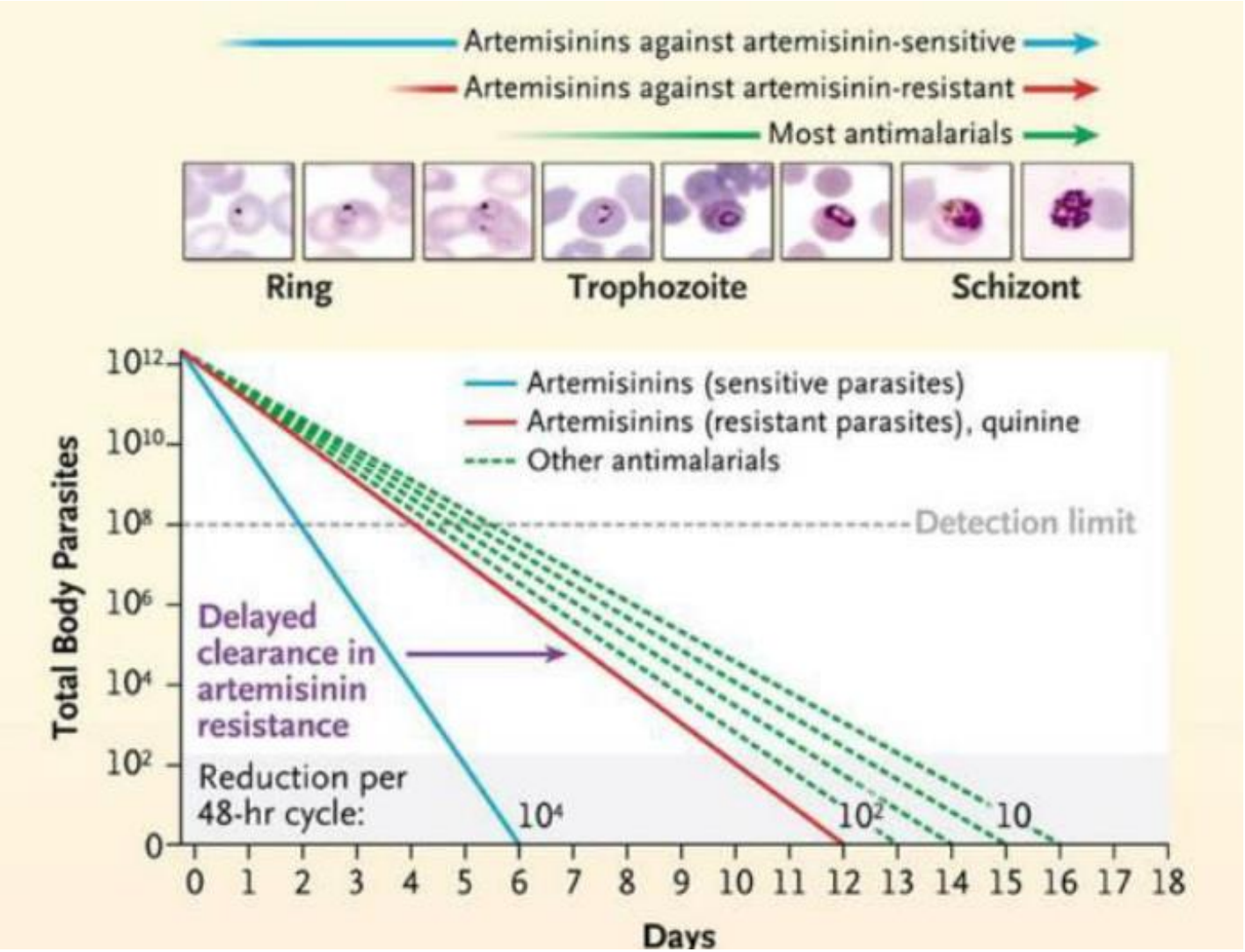
Camille Roussel, MSc[1], Eric Caumes, MD[2,3], Marc Thellier, MD[3,4,5], Papa Alioune Ndour, PhD[1], Pierre A. Buffet, MD, PhD[1], and Stéphane Jauréguiberry, , MD, PhD[2,3,4]*

Journal of Travel Medicine

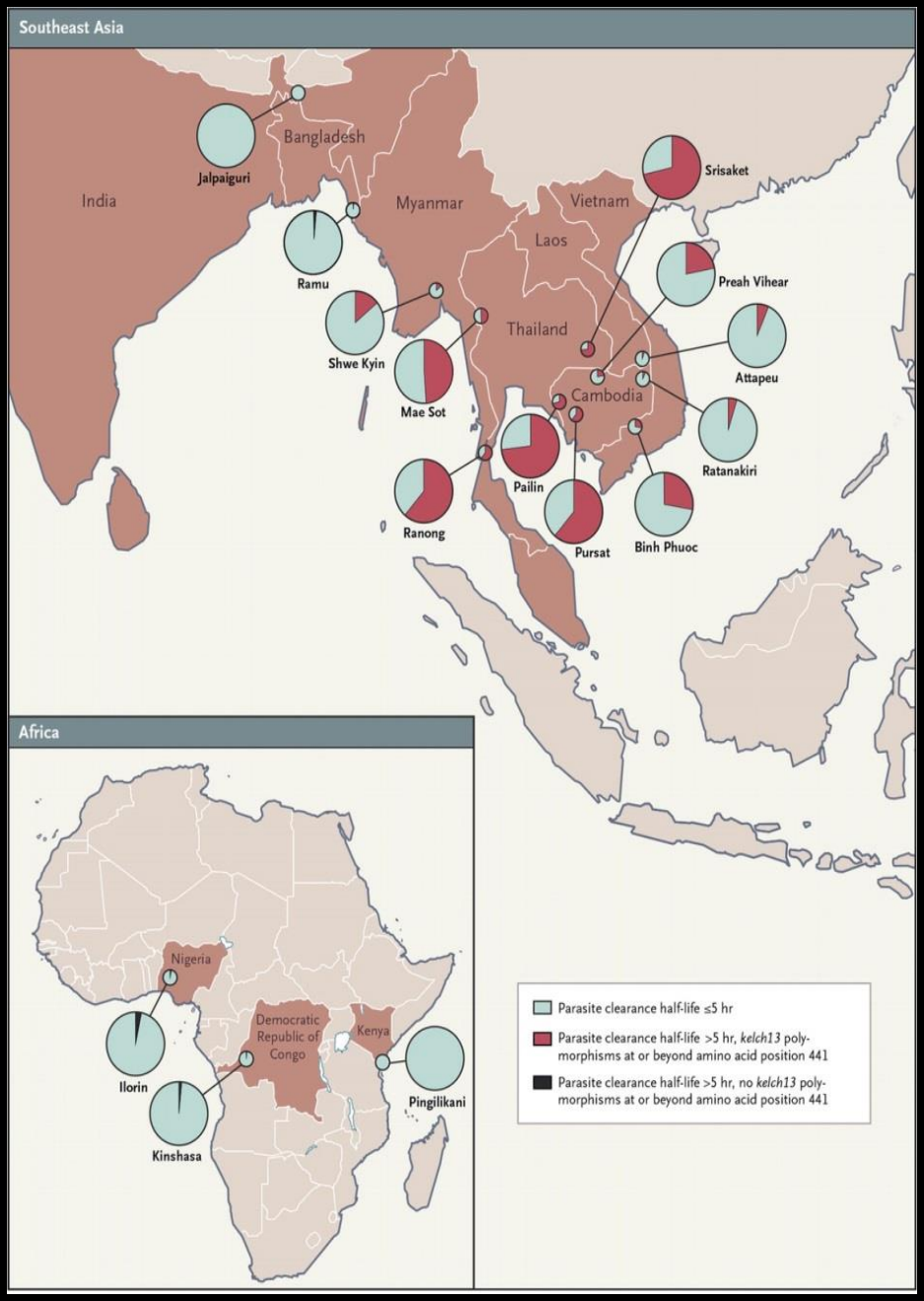
Results: We analysed 12 retrospectives and 1 prospective study as well as 7 case reports of AS treatment in 624 travellers. Of 574 patients with reported outcome, 23 died (4%). No death was attributed to AS toxicity. Non-haematological side effects were uncommon and mainly included mild hepatitis, neurological, renal, cutaneous and cardiac manifestations. PADH occurred in 15% of the treated patients. No death or sequelae were reported. Overall blood transfusion was administered in 50% of travellers with PADH.

Conclusion: AS is highly efficacious in travellers with severe malaria. The frequency of PADH supports the need of weekly follow-up of haematological parameters during 1 month. Full GMP qualification for the drug and rapid approval by drug agencies is warranted, backed by clear recommendations for optimal use.

L'artémisinine et la clairance lente



Fairhurst & Dondorp Microbiol Spectr 2016



Parasite clearance half-life ≤5 hr

Parasite clearance half-life >5 hr, *kelch13* polymorphisms at or beyond amino acid position 441

Parasite clearance half-life >5 hr, no *kelch13* polymorphisms at or beyond amino acid position 441

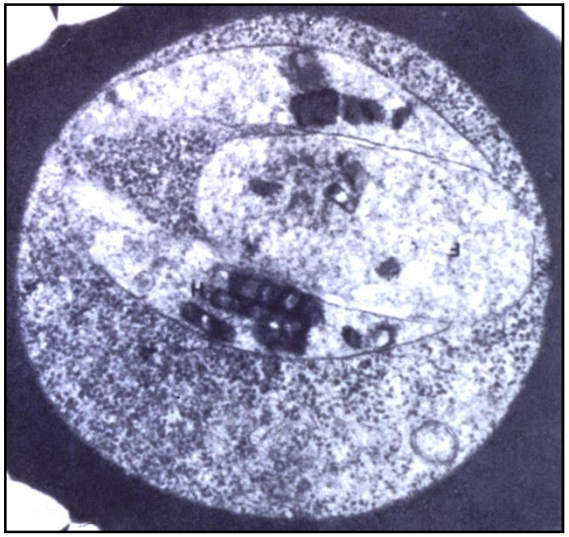
LETTERS
https://doi.org/10.1038/s41591-020-1005-2
nature medicine
Check for updates

OPEN

Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum kelch13* R561H mutant parasites in Rwanda

[Uwimana A et al. Nature Med 2020] [Ashley EA et al. NEJM 2014;371:411-423]

Paludisme grave d’importation



- TTT curatif
- TTT symptomatique
- Surveillance
- TTT adjuvants (?)

Neuroréanimation

- **Intubation précoce du patient comateux**

- **Neuroprotection protocolisée (modèle ACSOS)**
  - PAS / PaO_2 / $PaCO_2$ / T° C / Position 30° à 45°
  - Glycémie / Natrémie
  - Taux d'hémoglobine…

- **PIC non recommandée mais mise en place parfois au cas par cas…**

- **Pas de traitement anticonvulsivant systématique mais sédation fréquente par propofol…**

- **Pas de traitement anti-oedémateux systématique si œdème cérébral faible à modéré, mais utilisé ponctuellement en « sauvetage »**

- **Améliorer le neuromonitoring**
  - Imagerie cérébrale / DTC / EEG continu

[Bruneel F et al. Med Mal Infect 2018]

Défaillance cardio-circulatoire

- **Déshydratation plurifactorielle : réhydratation prudente par cristalloïdes**
- **Lactate : aussi un reflet de la séquestration parasitaire…**
- **Une expansion volémique excessive induit un risque important d'aggravation de l'œdème pulmonaire favorisée par l'augmentation de la perméabilité vasculaire => monitoring HD +++**
- **Choc le plus souvent vasoplégique => noradrénaline**
- **Une coinfection bactérienne communautaire est possible (7%), surtout en cas de choc / détresse respiratoire / patient VIH : => ATB probabiliste en urgence après plvts (au moins 2 Hc) : céphalosporine de 3ème génération au minimum / plus large (carbapénème) selon contexte**

[Bruneel F et al. Med Mal Infect 2020] [Roujansky A et al. ECCMID 2019] [BMC Med 2013,11:68] [CCM 2013;41:972-81]

Autres défaillances

- **SDRA : recommandations habituelles (de la ventilation protective jusqu'à l'ECMO), en prenant garde aux apports hydro-sodés et en éliminant une co-infection (bactéries > virus > champignons…)**

- **Au plan métabolique :**
  - **Avoir l'EER facile pour contrôler rétention hydrosodée, urémie et natrémie…**
  - **Attention à l'hypophosphorémie fréquente**
  - **Attention aux posologies des médicaments dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë et d'anomalies hépatiques (dosages des ATB…)**

- **Stratégie transfusionnelle non spécifique**
  - **GR selon recommandations habituelles…**
  - **PFC si CIVD (rare) ± saignement…**
  - **Plaquettes si saignement significatif, et à discuter au cas par cas si pas de saignement et < 10000 - 20000/mm^3…**

[Bruneel F et al. Med Mal Infect 2020] ***[Chest 2012;142:492-505]***

Mortalité paludisme grave : 3 à 20%
Comment progresser ?

En France

- Améliorer la chimioprophylaxie
- Un message simple (grand public/patients/médecins)
- Diagnostic plus rapide
- Pour traiter plus vite
- ACT pour les APS
- Artésunate iv pour les APG
- Améliorer la réanimation
- Recherche

Dans le Monde

- Renforcer programmes en place
- Financements pérennes (6 Mrds $/an!)
- ACT pour APS, AS iv pour APG
- Surveiller résistance à l'artésunate
- Améliorer réanimation
- Recherche
- Vaccins… (EV de 17 à 36%)

A Vaccine for Malaria
Nicholas J. White, F.R.S.

- Vers éradication en 2050 … (?) …

[RTS,S CTP. Lancet 2015] [White NJ, et al. Lancet 2014] [NEJM 2011;365:1863-75] [NEJM 2012;367:2284-95]

Points clefs

- **Parmi les infections graves de retour d'une zone exotique : prédominance du paludisme, surtout si retour d'Afrique sub-Saharienne**

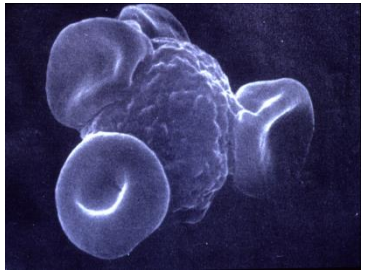
- **Tout symptôme évocateur de retour de zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire => diagnostic précoce pour traitement rapide d'un accès simple, encore plus d'un accès grave**

- **Dans les formes les plus sévères de paludisme**
  - **Importance de l'atteinte neurologique**
  - **Penser coinfections bactériennes (choc, défaillance respiratoire, positivité VIH)**

- **L'artésunate iv est devenu le traitement de référence du paludisme grave**

- **Paludisme grave : importance de la réanimation symptomatique**

CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES



Merci de votre attention

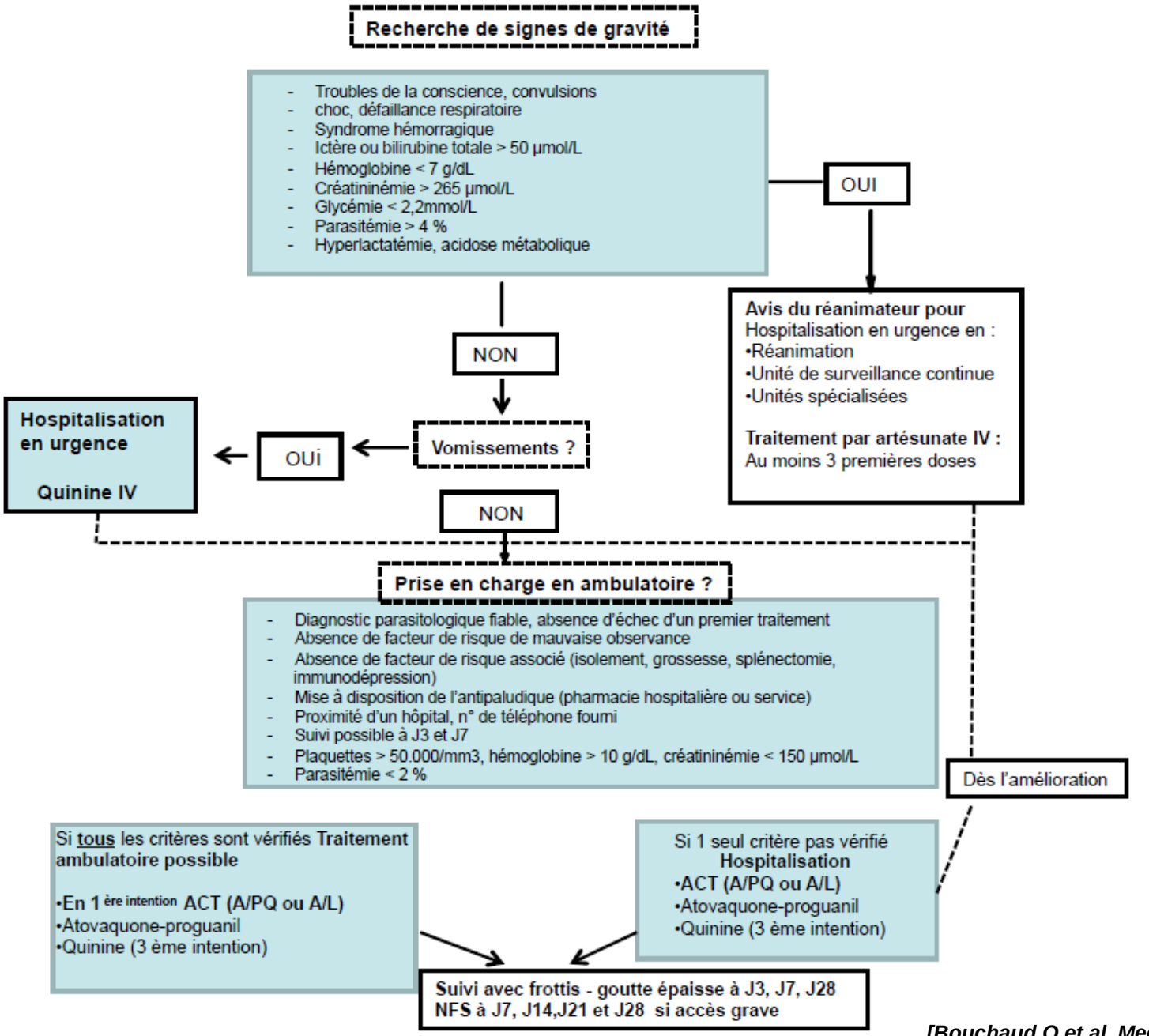
fbruneel@ght78sud.fr

ENFANT

Pronostic	*Critères cliniques et ou biologiques*	Fréquence
+++	**Défaillance neurologique incluant :**	+++
+	- Obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+++
+++	- Troubles de conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15	+++
+++	- Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+	- Convulsions répétées (> 1/24h)	+++
+++	**Défaillance respiratoire incluant :** - Signes cliniques de détresse respiratoire aiguë - Polypnée d'acidose de Küssmaul - Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire	+++
+++	**Défaillance cardio-circulatoire incluant :** - < 1 an : PAS < 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique - > 1 an : PAS < 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	+ +
+++	**Hémorragie :** saignement anormal défini cliniquement	±
++	**Ictère :** clinique	+
+	**Anémie profonde :** hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 %	+++
+++	**Hypoglycémie :** glycémie < 2,2 mmol/l	+++
+++	**Acidose métabolique :** bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou excès de base < -8 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35	+++
+++	**Hyperlactatémie :** > 5 mmol/l	++
±	**Hyperparasitémie :** > 10 % (voir texte long)	+
++	**Insuffisance rénale :** diurèse < 0,5 ml/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation	+

[Bouchaud O et al. Med Mal Infect 2020]

Figure 1. Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'adulte



[Bouchaud O et al. Med Mal Infect 2020]

Tableau 3-1. 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	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Arténimol + pipéraquine **Eurartésim®**	1ère ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale	. Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré .Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs)
Artéméther+ Luméfantrine **Riamet®**	1ère ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale	Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1er trimestre) et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
Atovaquone+ Proguanil **Malarone®**	2ème ligne	. Traitement court . Tolérance générale . Génériques	.Vomissements . Faible biodisponibilité	Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	Nausées et vomissements	. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
Quinine **. Quinimax Cp à 500 et 125mg** **. Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg** **. Surquina Cp à 250mg**	3ème 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) . Hypoglycémie	. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

[Bouchaud O et al. Med Mal Infect 2020]

La quinine dans l'APG

- **Urgence, voie IV initiale**

- **Dose de charge initiale en l'absence de traitement antérieur : 16 à 20 mg/kg en 4H puis arrêt 4H**
- **Relais par 24 à 30 mg/kg/j en continu**
- **Quininémie optimale : 12 mg/L**
- **Durée : 7 jours**
- **Relais *per os* si voie digestive fonctionnelle : J4**

- **Agit surtout sur les formes matures du parasite**

- **Risque principal = hypoglycémie**
- **Toxique (cardio-vasculaire) quand > 16-20 mg/L**
- **Si patients conscients le cinchonisme diminue l'observance**
- **Maniement difficile en zones d'endémie (douleurs au point d'injection, calcul de doses, préparation, vitesse d'infusion IV…)**