

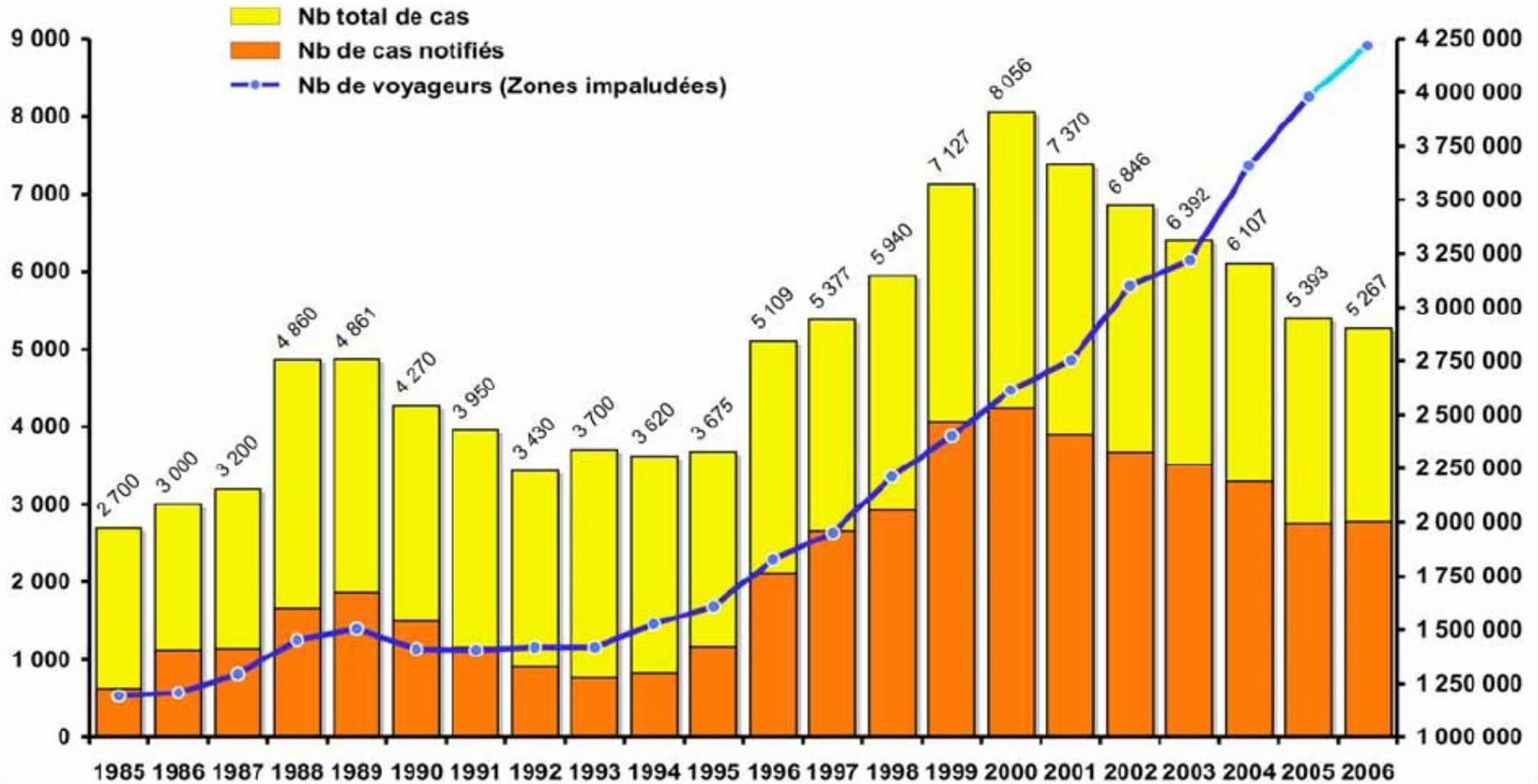
Prise en charge et prévention du paludisme
d'importation à *Plasmodium falciparum*

Révision de la Conférence de Consensus 1999

Recommandations pour la Pratique Clinique 2008

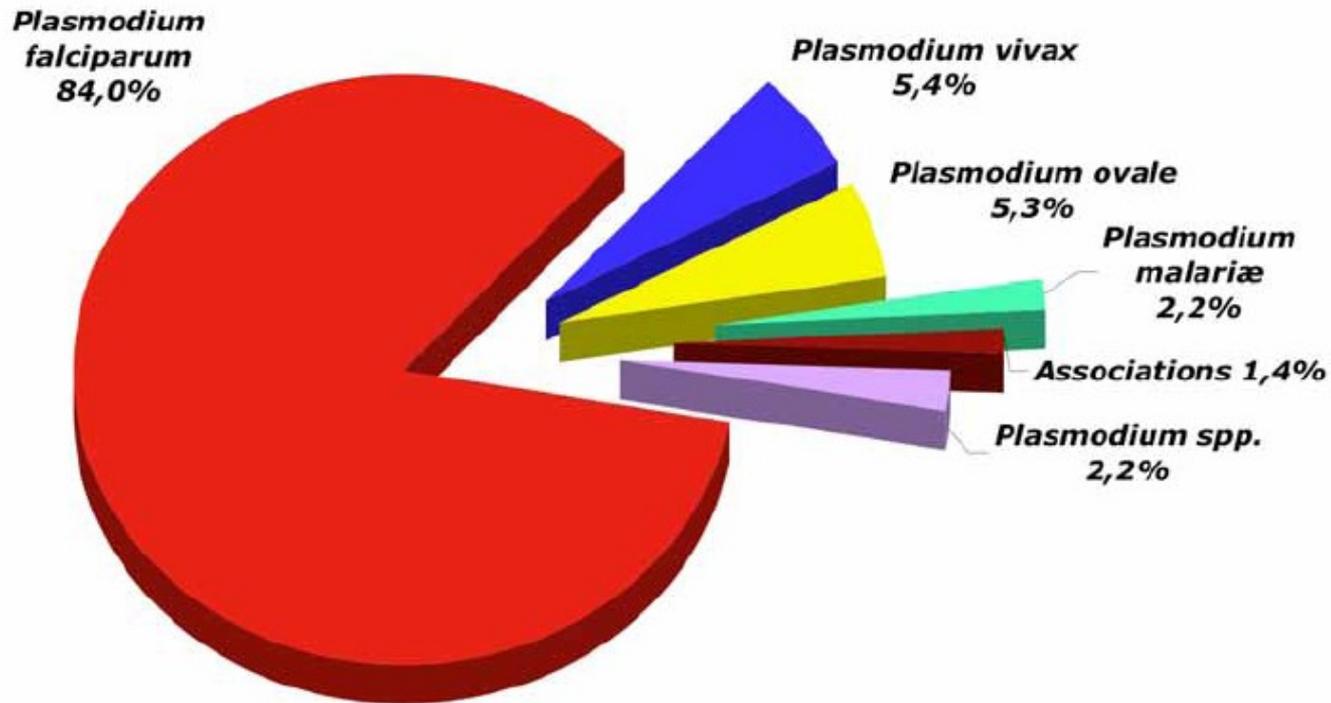
Question 1 : comment réduire les délais de diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

Evolution du nombre de cas notifiés et estimés



données CNR Paludisme

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



données CNR Paludisme

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

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 %

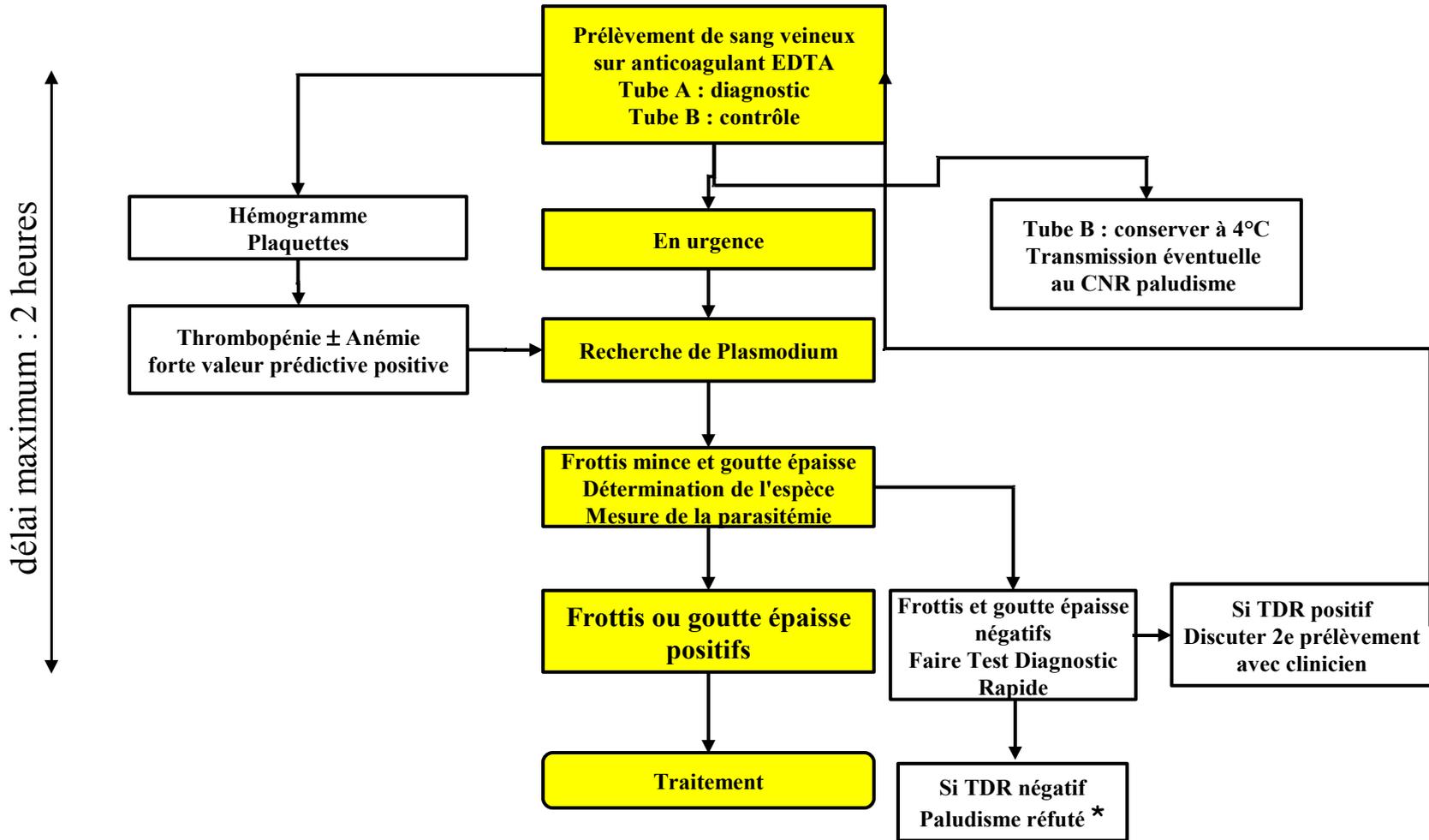
données CNR Paludisme

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.

Protocole du diagnostic parasitologique du paludisme



* Répéter l'examen sanguin si suspicion clinique persistante

Peut-on traiter un paludisme sans confirmation parasitologique ?

En cas de forte suspicion épidémiologique et clinique de paludisme, chez un patient ayant des signes de gravité, l'absence de disponibilité en urgence du diagnostic parasitologique (frottis sanguin + goutte épaisse) ne doit pas faire retarder la mise sous traitement.

Cependant, cette situation ne devrait plus être rencontrée en France métropolitaine.

Il est recommandé d'obtenir dans tous les cas une confirmation parasitologique aussi vite que possible.

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

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

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 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, hématokrite < 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 	+++

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 lourde : ≥ 1 défaillance viscérale

coma (score de Glasgow < 11), convulsions répétées, toute défaillance respiratoire, cardio-circulatoire, acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie sévère, 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, co-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.

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

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

Tous les critères suivants doivent être vérifiés :

- nécessité 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

Schémas de traitement (adulte)

- 1^{ère} intention :
 - atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - ou arthéméther-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 12 ans
arthéméther-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 12 ans et pour un poids de 35 kg et plus
quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafran®)	2 ^{ème} ligne	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500mg x3/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)

Schémas de traitement (enfant)

- 1^{ère} intention :

- méfloquine (Lariam®)
- ou atovaquone-proguanil (Malarone®)
- ou arthéméther-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 adultes à 250mg /100mg cp enfants à 62,5 mg/25 mg	1 ^{ère} ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-8 kg : 2 cps enfants / j * >8-10 kg : 3 cps enfants / j * >10-20 kg : 1 cp adulte / j * >20-30 kg : 2 cps adultes / j * >30-40 kg : 3 cps adultes / j * > 40 kg : 4 cps adultes / j * : hors AMM	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® Sirop 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
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

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 :
 - J3 (= H 72) : la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale
 - J7 : la parasitémie doit être négative
 - et J28 (détection des rechutes tardives)

Question 4 : 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%

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)

Surveillance spécifique

- contrôle de la glycémie toutes les heures pendant la dose de charge, puis toutes les 4 h
- surveillance quotidienne 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

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

Question 5 : 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
2-6 mois	DEET	10-30%	1 fois/24h
6-30 mois	citriodiol IR 3535 (> 12 mois) DEET	20-30% 20% 10-30%	1 fois/24h
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

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 ?

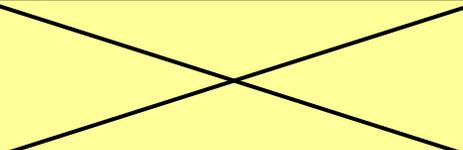
- Informations indispensables à recueillir pour la prescription d'une CP
 - concernant le voyageur
 - antécédents, pathologies sous-jacentes, traitements en cours
 - disponibilités financières
 - possibilités socio-économiques d'accès aux soins pendant le voyage et au retour
 - concernant le voyage
 - 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.

Chimio prophylaxies 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 durée limitée à 3 mois
groupe 3	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 4 semaines après le retour
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 4 semaines après le retour
Lariam® (méfloquine)	cp quadrisécable à 250 mg	5 mg/kg/semaine 15-19 kg : 1/4 cp/sem > 19-30 kg : 1/2 cp/se > 30-45 kg : 3/4 cp/sem	CI : convulsions, (plongée) < 6 ans, écraser les comprimés 3 semaines après le retour
Malarone® E (AQ/PG)	cp à 62,5 mg/25 mg	5-7 kg : $\frac{1}{2}$ cp/j (hors AMM) 8 -10 kg : $\frac{3}{4}$ cp/j (hors AMM) 11 -20 kg : 1 cp/j 21-30 kg : 2 cp/j 31-40 kg : 3 cp/j	< 6 ans, écraser les comprimés avec repas ou boisson lactée 7 jours après le retour durée : 3 mois maximum
Malarone®	cp à 250 mg/100 mg	> 40 kg ou > 12 ans : 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 4 semaines après le retour

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)

Comité d'organisation : T. Debord (président), JP. Boutin, F. Bruneel, E. Caumes, P. Imbert, J. Le Bras, M. Le Bras

Groupe de travail : M. Danis (président), T. Debord (coordonateur), O. Bouchaud, F. Bruneel, E. Casalino, JD. Cavallo, P. Corne, E. D'Ortenzio, A. Faye, D. Fontenille, P. Imbert, D. Malvy, P. Minodier, P. Parola, S. Picot, JM. Saissy, A. Spiegel
Associés : F. Moulin, F. Sorge

Groupe de lecture : S. Ansart, A. Banerjee, D. Camus, E. Caumes, J. Delmont, D. Floret, D. Gendrel, N. Godineau, C. Goujon, L. Hocqueloux, S. Houzé, J. Langue, M. Le Bras, J. Le Bras, F. Legros, B. Marchou, P. Millet, O. Patey, R. Petrognani, E. Peytel, E. Pichard, B. Quinet, C. Rogier, P. Tattevin, M. Thellier