

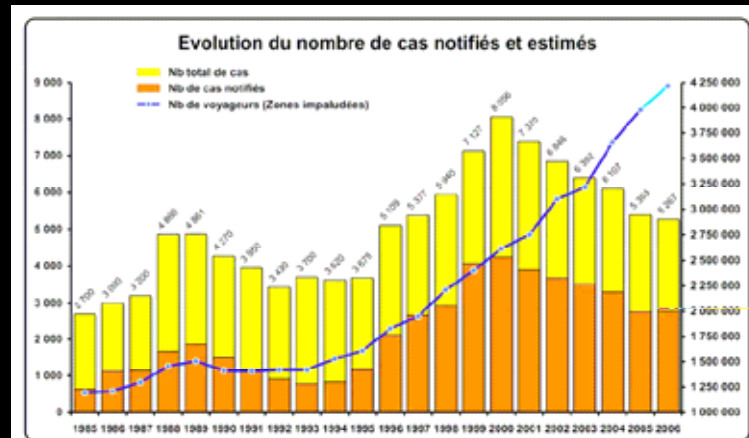
Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*

Révision de la Conférence de Consensus 1999

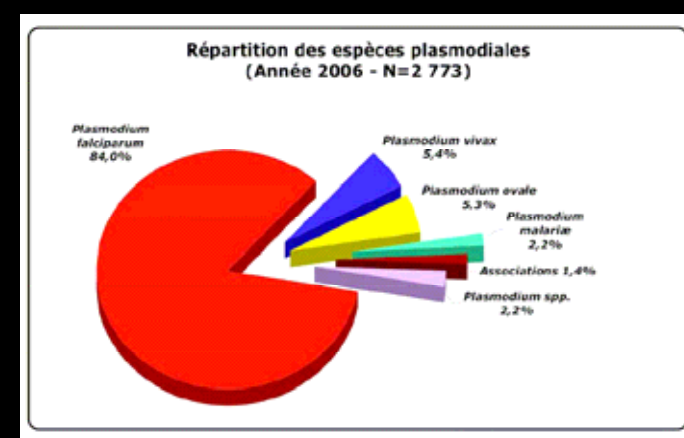
Recommandations pour la Pratique Clinique 2007

Pr Olivier BOUCHAUD, BOBIGNY
adapté du diaporama du Pr Thierry DEBORD

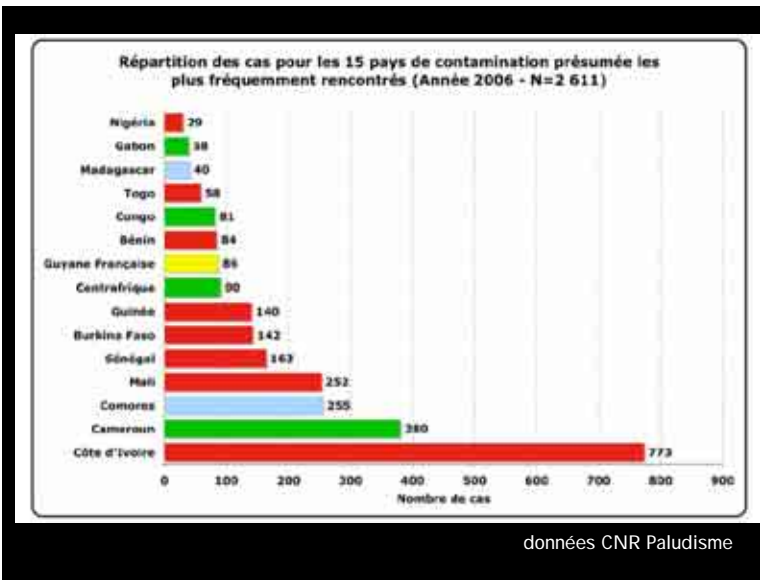
Contexte et données actuels



données CNR Paludisme



données CNR Paludisme



Paludisme, France métropolitaine, 2006
n= 2766

Age médian	31,9
Age moyen	32,2 : ET : 16,3
< 15 ans	16,4 %
dont ≤ 24 mois	11,4 %
≥ 15 ans	83,6 %
dont >60 ans	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 *P.f.*) 4,5%

* : après retour en métropole

BEH n°32-2006

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

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

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

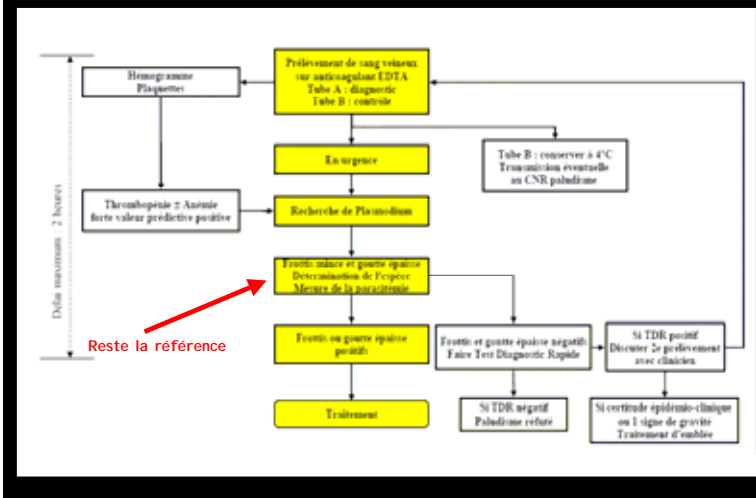
1. information des voyageurs et migrants
amélioration de la prévention
2. formation initiale et continue des professionnels de santé
assurer la précocité du diagnostic et l'adéquation du traitement
3. diagnostic parasitologique en urgence

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 ± pFLDH)	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 ?

OUI si

- forte suspicion épidémiologique et clinique
- signes de gravité
- absence de disponibilité en urgence de F-GE

è ne devrait plus être rencontrée en France métropolitaine.

è 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, hémocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie : - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	Insuffisance rénale : - créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L - 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 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 spécialisée

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

Question 3 : 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 :

- diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre le médecin et le biologiste),
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme simple
- 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

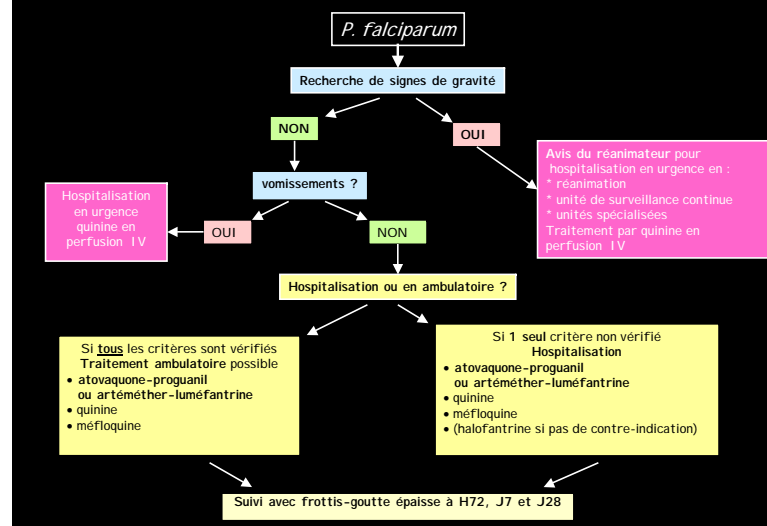
Schémas de traitement (adulte)

- 1^{ère} intention :
 - atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - ou arthéméter-luméfantine (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
arthéméter-luméfantine (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)

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



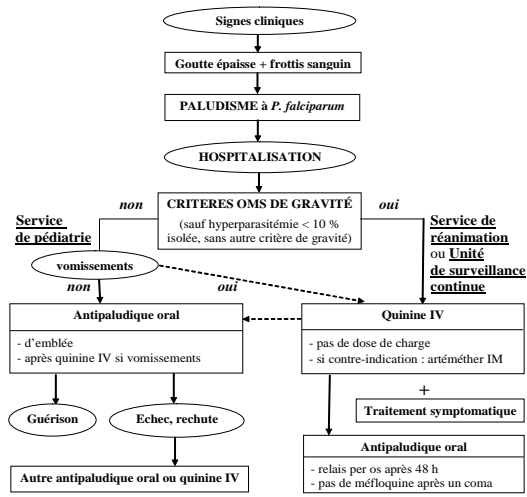
Schémas de traitement (enfant)

- 1^{ère} intention :
 - méfloquine (Lariam®)
 - ou atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - ou arthémèther-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
arthémèther-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

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



Antipaludique oral : 1^{ère} intention : méfloquine, atovaquone-proguanil, arthémèther-luméfantrine
2^{ème} intention : halofantrine, quinine

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
 - arthémèther-luméfantrine non recommandée
 - halofantrine contre-indiquée
- séjour en Amazonie (Guyane), ou zones frontalières entre Laos, Thaïlande, Myanmar, Cambodge
 - atovaquone-proguanil ou arthémèther-luméfantrine
 - ou quinine + doxycycline (200mg/j) ou clindamycine (10 mg/kg/8 h) pendant 7 j

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*

- pas de reprise de la 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 : la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale

J7 : la parasitémie doit être négative

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
- utiliser 1 seule spécialité commerciale dans l'établissement

- **dose de charge** recommandée : 16 mg/kg perfusée en 4h dans SG 5 ou 10%

sauf :

è si TTT antérieur par quinine à dose curative ou halofantrine ou méfloquine

è si allongement espace QTc > 25%

è **chez l'enfant**

- 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

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 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

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
30 mois-12 ans	citriodiol	20-50%	2 fois/24h
	IR 3535	20-35%	
	DEET	20-35%	
	KBR 3023	20-30%	
enfant > 12 ans adulte	citriodiol	30-50%	3 fois/24h
	IR 3535	20-35%	
	DEET	20-50%	
	KBR 3023	20-30%	
femme enceinte	IR 3535	20-35%	3 fois/24h

Recommandations de IAFSSAPS, BEH 2007

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 citronnelle 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

Ref AFSSAPS mai 2007

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
 - è remboursement des consultations de prévention et des chimioprophylaxies

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

e. 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

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
 - è 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 (coordinateur), 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