Prise en charge et prévention du paludisme d'importation

Mise à jour 2017 des RPC 2007

Organisation : Groupe recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

Avec la participation :

- **Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)**
- **Société Française de Parasitologie (SFP)**
- **Société de Médecine des Voyages (SMV)**
- **Société de Pathologie Exotique (SPE)**
- **Société Française de Pédiatrie (SFP) (Groupe de Pédiatrie Tropicale)**
- **Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)**

Comité d'organisation :

O. Bouchaud, (Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Université Paris 13), F. Bruneel (Réanimation Médico-Chirurgicale, CH de Versailles, Hôpital Mignot, Le Chesnay), E. Caumes (Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), S. Houzé (Service de Parasitologie, Centre National de Référence du Paludisme, CHU Bichat, APHP, UMR 216, Mère et enfant face aux infections tropicales, Université Paris Descartes, Paris), P. Imbert (Centre de vaccinations internationales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé), B. Pradines (Unité Parasitologie et Entomologie, Institut de recherche biomédicale des armées, UMR7278, Aix-Marseille université et Centre national de référence du paludisme, Marseille), C. Rapp (CMETE Paris, Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Hôpital Bégin, Saint-Mandé), C. Strady (Groupe Recommandations SPILF - Cabinet d' Infectiologie , Groupe Courlancy, Reims)

Groupe de travail n°1 : Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales (coordination : B. Pradines)

Rédacteurs : M. Cot (unité Mère et enfant face aux infections tropicales, UMR2016, Institut de recherche pour le développement, Paris), L. Musset (Laboratoire de Parasitologie, Institut Pasteur de la Guyane et Centre national de référence du paludisme, Cayenne), , F. Simard (unité Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle, Institut de recherche pour le développement, Montpellier), M. Thellier (Service de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Pitié-Salpétrière, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses, Université Pierre et Marie Curie et Centre national de référence du paludisme, Paris)

Relecteurs : Gérard Duvallet (Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive, UMR5175, Montpellier), Rémy Michel (Centre d'épidémiologie et santé publique des armées, Marseille)

Groupe de travail n° 2 : Diagnostic biologique (coordination : S. Houzé)

Rédacteurs : A. Berry (Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Purpan, Toulouse), O. Fenneteau (Service d'Hématologie Biologique, CHU Robert Debré, APHP, Paris), P. Gillet (Department of Clinical Sciences, Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgique).

Bibliographes : C. Augé **(**Centre National de Réféfence du Paludisme, Hôpital Bichat, APHP, UMR 216, Mère et enfant face aux infections tropicales, Institut de recherche pour le développement, Paris), M. Le Bouar (Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Purpan, Toulouse).

Relecteurs : E. Candolfi (Laboratoire de Parasitologie, Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale, CHU Hôpitaux Civils de Strasbourg, Strasbourg), N. Godineau (Service de Parasitologie, CH Delafontaine, Saint-Denis).

Groupe de travail n°3 : Modalités de prise en charge et traitement d'une forme non compliquée de paludisme d'importation (adulte / enfant) (coordination : E. Caumes, P. Imbert et C. Rapp)

Rédacteurs : JF. Faucher (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Limoges, France), E. Bottieau (Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgique), N. de Suremain (Urgences pédiatriques, Hôpital d'enfants A. Trousseau, Paris), F. Mechai (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), P. Minodier, (Urgence enfants, Hôpital Nord, Marseille, France).

Bibliographes : L. Epelboin (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Cayenne, France), C. Leblanc, (Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, CHU Robert Debré, Paris) C. Vasse (Service d'Accueil des Urgences pédiatriques, CHU Robert Debré, Paris).

Relecteurs : A. Faye (Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, hôpital Robert Debré, Paris, France), B. Quinet (Service de pédiatrie générale, Hôpital d'enfants A. Trousseau, Paris), D. Malvy, (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Bordeaux, France) S. Matheron (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, hôpital Bichat, Paris, France), JY. Siriez, (Service d'Accueil des Urgences pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Paris, France).

Groupe de travail n° 4 : Modalités de prise en charge d'une forme grave de paludisme (adulte/enfant) (coordination : F. Bruneel)

Rédacteurs : P. Corne (Réanimation Médicale, CHU de Montpellier), S. Jauréguiberry (Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), V. Laurent (Réanimation Médico-Chirurgicale, CH de Versailles, Hôpital Mignot, Le Chesnay), B. Mourvillier (Réanimation Médicale et Infectieuse, CHU Bichat Claude Bernard, Paris), J. Naudin (Réanimation Pédiatrique, CHU Robert Debré, Paris).

Bibliographes : JF. Llitjos (Réanimation Médicale, CHU Cochin, Paris), A. Raffetin (Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Tropicales, CHI Villeneuve Saint Georges).

Relecteurs : L. Argaud, (Réanimation Médicale, CHU Edouard Herriot, Lyon), M. Wolff (Réanimation Médicale et Infectieuse, CHU Bichat Claude Bernard, Paris)

Groupe de travail n°5 : Comment prévenir le paludisme d'importation ? (coordination : O. Bouchaud et C. Strady)

Rédacteurs : PH Consigny (centre médical de l'Institut Pasteur, Paris), P. Gautret (URMITE, Aix Marseille Université, UMR63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, IHU - Méditerranée Infection, Marseille), L. de Gentile (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers), E. d'Ortenzio, (Inserm, IAME, UMR 1137, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, , Paris), F. Sorge, (service de pédiatrie, Hôpital Necker, CHU Paris 5).

Bibliographes : S. Delaigue (service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Cayenne), I. Signolet, (Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, pharmacovigilance CHU d'Angers).

Relecteurs : Z. Bisoffi (Centre for Tropical Diseases, Negrar – Verona, Italie), D. Tessier (Clinique Santé Voyage, Montréal, Canada)

Question 1 : Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales ?

Points forts

- 3,2 milliards de personnes exposées au niveau mondial,
- 2015 : transmission dans 91 pays ou territoires, 212 millions de cas et 429 000 décès au niveau mondial,
- 2000-2015 : diminution de l'incidence mondiale (-41%) et des décès (-62%),
- Emergence d'anophèles résistants aux insecticides,
- Emergence de parasites résistants aux antipaludiques, même aux derniers mis sur le marché comme les associations à base d'artémisinine,
- 2011-2015 : augmentation du nombre de paludisme d'importation et des formes graves sur le territoire métropolitain (2000 : 6,4% - 2015 : 12,4%),
- 95% du paludisme d'importation métropolitain en provenance d'Afrique subsaharienne, essentiellement à *Plasmodium falciparum* (85%),
- Ile de Mayotte : paludisme en phase d'élimination en 2015 (moins de 15 cas par an),
- Guyane : moins de 500 cas par an (-85% depuis 2003) mais prévalence importante dans certaines régions minières (jusqu'à 46%).

Tendance au niveau mondial depuis 2000

Au début de l'année 2000, l'OMS évaluait le nombre de personnes à risque de paludisme dans le monde à 3,2 milliards d'individus et le nombre de nouveaux cas pendant l'année écoulée à 350

millions, causant 839 000 morts, essentiellement chez les enfants de moins de cinq ans et en Afrique sub-saharienne. En 2015, le paludisme était endémique dans 91 pays dont 43 pays d'Afrique sub-saharienne, 212 millions de nouveaux cas étaient répertoriés, causant 429 000 morts. En 2015, 90% des cas de paludisme et 92% des décès sont survenus en Afrique subsaharienne. Plus de 90 % des décès dans le monde étaient dus à *Plasmodium falciparum* (99 % en Afrique), et 7,2% à *Plasmodium vivax*. En 2015, 57 pays ont réduit de plus de 75 % le nombre de cas de paludisme par rapport à 2000. La stratégie mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030, approuvée par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015, définit des objectifs pour 2030, notamment réduire d'au moins 90% l'incidence du paludisme et la mortalité associée. Cependant, les disparités géographiques sont importantes : en effet, treize pays africains regroupent 80% des cas et 75% des décès déclarés. L'OMS estime la réduction de nouveaux cas entre 2000 et 2015 à 41% pour l'ensemble du monde. Les décès dus au paludisme ont chuté parallèlement de 62% dans le monde et de 71% en Afrique. Cependant, les estimations de l'incidence fournies par les organismes correspondants du réseau de surveillance de l'OMS (qui recueillent 10-14 % des cas estimés à l'échelle mondiale) ne sont pas suffisamment documentées pour établir des tendances dans les principaux pays d'Afrique sub-saharienne. Plus préoccupant, l'OMS sous-estimerait de manière importante le nombre de cas de paludisme et les décès pour les sujets de plus de 5 ans.

La baisse de morbidité et de mortalité est généralement attribuée à la lutte anti-vectorielle (moustiquaires imprégnées d'insecticides et aspersions intra-domiciliaires d'insecticides), à l'amélioration du diagnostic du paludisme par les tests de diagnostic rapide (TDR), à l'accès généralisé à des traitements efficaces (combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ou artemisinin-based combination therapy ou ACT) et à l'efficacité de la prévention du paludisme gestationnel par le traitement préventif intermittent (TPI).

Dans nombre de pays touchés, essentiellement en Afrique, les troubles sociaux, les conflits et les catastrophes humanitaires sont des obstacles majeurs à la réalisation des objectifs fixés. La lutte

contre les insectes vecteurs est en perte de vitesse. En Afrique subsaharienne, 278 millions de personnes sur une population totale à risque de 840 millions vivent dans un foyer sans moustiquaire. En 2015, moins de la moitié des femmes enceintes prenait une dose de TPI et moins du quart prenait les deux doses minimales recommandées par l'OMS.

De plus, les anophèles, insectes vecteurs de la maladie développent des résistances contre la plupart des insecticides. Les parasites du paludisme résistent à la plupart des antipaludiques utilisés en prévention ou en traitement, même aux dernières associations commercialisées comme les ACT. En effet, une forme de résistance aux ACT, se traduisant par une diminution de clairance parasitaire, a émergée en 2007 à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge pour s'étendre en 2011 à tout le Cambodge et à la Thaïlande puis en 2014 au Vietnam et au Laos. Une deuxième émergence a eu lieu en 2014 au Myanmar.

Une espèce de paludisme d'origine simienne, *Plasmodium knowlesi*, est à l'origine d'une épidémie en voie d'extension chez l'homme en Asie et est responsable d'accès graves et de décès.

Evolution de l'incidence du paludisme d'importation en France métropolitaine de 2000 à 2015

Si le paludisme n'est plus endémique dans de nombreux pays industrialisés, il continue de poser des défis en matière de diagnostic et de prise en charge. La maladie est essentiellement importée par des voyageurs ou des migrants en provenance de zones endémiques, essentiellement d'Afrique subsaharienne (95%) pour la France métropolitaine qui est le pays industrialisé recensant le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation : environ 82 000 pour la période 2000-2015. On distingue 3 phases évolutives : une diminution très importante des cas, -53%, entre 2000 (8060 cas estimés/an) et 2007 (4400 cas estimés/an), un plateau aux alentours des 4000 cas de 2008 à 2010 puis une augmentation significative de plus de 30% les 5 dernières années entre 2011 (3600 cas estimés/an) et 2015 (4750 cas estimés/an). Les pays de contamination sont majoritairement situés en Afrique subsaharienne (95%), stables sur la période (principalement Côte d'Ivoire, Cameroun, Mali

et Sénégal). Ces cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine, résidant en France ou arrivant d'Afrique, en augmentation marquée entre 2000 (63%) et 2015 (79%) et sont dus en majorité à l'espèce *P. falciparum* (85 %). Pour les autres espèces, *Plasmodium ovale* vient en seconde position (7 %), puis *P. vivax* (5%) et enfin *P. malariae*. On note également deux accès à *P. knowlesi*, tous les 2 traités avec succès par la chloroquine. L'incidence déclarée (2733 cas) et la proportion des formes graves (6,4 %) sont en augmentation sur la période, passant de 84 cas (2,1%) en 2000 à 295 cas (12,4%) en 2015. Un total de 172 décès est déclaré, soit une létalité de 0,4% (essentiellement des adultes), stable sur la période. Le traitement par artésunate intraveineux est maintenant le traitement le plus prescrit pour la prise en charge des accès graves, dans plus de 75 % des cas.

Il est aussi observé de temps en temps des cas de paludisme autochtone en Grèce mais aussi en Italie et en France métropolitaine. De plus, il est régulièrement observé en France des cas de paludisme aéroportuaire ou dus à une transmission « accidentelle » (paludisme post-transfusionnel, paludisme post-greffe).

Evolution de l'incidence du paludisme d'importation en France non métropolitaine

Aux Antilles, ce paludisme d'importation inclus de manière assez stable, aux environs de 10 cas par an en Martinique et autant en Guadeloupe. Ces cas sont essentiellement importés d'Afrique Centrale et de l'Ouest (42% des cas), de Guyane (32%) et d'Haïti (23%). Du fait de la présence des vecteurs dans cette région des Caraïbes, ces cas doivent être déclarés aux autorités sanitaires afin de mettre en place la plus rapidement une action de lutte anti-vectorielle autour de ces cas permettant d'éviter de nouveaux foyers de transmission autochtone. *P. falciparum* est l'espèce majoritairement identifiée (74%) suivi de *P. vivax* (17%). Des cas importés sont également recensés sur l'Ile de la

Réunion (40 cas en 2013, 19 cas en 2014 et 26 cas en 2015 en provenance de Madagascar et des Comores) et en Nouvelle Calédonie (environ 20 cas par an en provenance du Vanuatu).

Paludisme endémique français : situations sur l'Ile de Mayotte et en Guyane

Parmi les territoires français outre-mer, l'Ile de Mayotte et la Guyane sont des zones de transmission du paludisme.

Confrontée à une augmentation régulière de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme à Mayotte, les autorités sanitaires ont renforcé depuis 2001 les actions de lutte. Toutes ces actions ont permis de réduire fortement le nombre d'accès palustres à Mayotte, passant de plus de 500 cas en 2006-2007 à moins de 15 cas depuis 2014. Par ailleurs, le nombre de cas de paludisme d'importation a commencé à diminuer en 2010 pour passer en dessous des 15 cas annuels en 2014. La transmission du paludisme a nettement diminué depuis 2013 avec moins de 5 cas par an. Depuis 2011, Mayotte est en phase d'élimination du paludisme. Cependant, 11 cas de paludisme autochtones ont été observés à Mayotte en 2016. Ces données nous montrent que même sur une ile avec des moyens conséquents de lutte et de contrôle, il est difficile d'éliminer totalement le paludisme autochtone lorsque les mouvements d'individus depuis des zones de transmission sont importants.

En Guyane, historiquement, le paludisme se transmettait le long des fleuves frontières avec le Brésil et le Suriname. Cette maladie a causé jusqu'à plus de 5000 cas par an dans les années 80 avec un taux d'incidence compris entre 360 et 485 cas pour 1000 habitants. Depuis 2005, *P. vivax* est l'espèce la plus représentée (70% des cas en 2015) et le nombre de cas de paludisme ne cesse de décroitre pour atteindre 418 cas déclarés en 2015. L'essentiel de la transmission du paludisme en Guyane est aujourd'hui intimement lié à l'orpaillage clandestin conduit sur les communes de Maripa Soula et de Saül. Dans ces zones, la prévalence du portage de plasmodies peut atteindre plus de 40%. Cependant, même si le nombre de cas déclarés permet un suivi des tendances, il sous-

estime le nombre de cas de paludisme en Guyane puisque bon nombre des personnes infectées travaillant dans les mines s'automédiquent ou vont se faire diagnostiquer dans les pays frontaliers par peur des autorités. Au-delà du paludisme dans les zones d'orpaillage, des zones de transmission dites « autochtones » subsistent dans la région du bas l'Oyapock et du Haut Maroni touchant essentiellement des populations amérindiennes.

Evolution des vecteurs du paludisme

Parmi les 3500 espèces de moustiques actuellement recensées dans le monde, seule une soixante d'espèces, appartenant toutes au genre *Anopheles* sont capables de transmettre les plasmodies (ou parasites) responsables des paludismes humains. Et parmi celles-ci, moins d'une dizaine seulement est responsable de plus de 99% de la transmission au niveau mondial. Les anophèles ne sont pas des insectes invasifs, et chaque continent héberge sa propre biodiversité anophélienne. En Afrique, les espèces du complexe *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* sont les vecteurs majeurs. Très anthropophiles (ils piquent préférentiellement l'homme plutôt que l'animal), ces moustiques piquent la nuit et suivent l'homme jusqu'à l'intérieur des habitations. A l'origine essentiellement rurales, certaines de ces espèces colonisent aujourd'hui les périphéries des grandes métropoles africaines, s'implantant jusqu'au cœur des villes, dans des environnements pollués d'où elles étaient traditionnellement absentes.

Les progrès importants, en termes de nombre de cas de paludisme grave évités, ont été attribués, en grande partie, à l'intensification du contrôle des vecteurs dans de nombreux pays (moustiquaires imprégnées à longue durée d'action, pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents). L'utilisation massive, en santé publique comme en agriculture et dans le maraîchage, d'une gamme de plus en plus restreinte de molécules insecticides a favorisé l'émergence de phénomènes de résistances chez les vecteurs. C'est aujourd'hui un problème majeur, qui touche la plupart des pays

les plus affectés par le paludisme. Or, très peu d'alternatives existent aujourd'hui, et la plupart des populations de vecteurs testées sur le terrain montrent déjà une sensibilité réduite, voire une absence de sensibilité, aux insecticides utilisés pour leur contrôle. C'est notamment le cas pour les pyréthrinoïdes, seuls insecticides autorisés pour l'imprégnation des MILDA. La perte d'efficacité de cet outil majeur de lutte contre le paludisme aurait des conséquences désastreuses et des stratégies de gestion des résistances sont aujourd'hui nécessaires.

Certains mécanismes de résistance ainsi sélectionnés par les insecticides au fil des générations de moustiques permettent aux insectes de mieux tolérer d'autres molécules toxiques, tels que les polluants urbains, et favoriser ainsi l'adaptation des moustiques à ces nouveaux environnements créés par l'homme. Des changements de comportement des vecteurs sont observés de plus en plus fréquemment. Ainsi, alors que le pic d'agressivité des anophèles est généralement observé en milieu de nuit, des décalages d'activité au crépuscule ou à l'aube, à un moment où l'homme n'est pas protégé par la moustiquaire, sont de plus en plus fréquemment rapportés. L'épidémiologie de la transmission du paludisme évolue : il est maintenant observé des anophèles urbains, diurnes et piquants à l'extérieur.

Question 2 : Diagnostic biologique

Points forts

- Le diagnostic du paludisme d'importation devrait associer une technique sensible (goutte épaisse, QBC ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un frottis mince (évaluation de la parasitémie et identification des espèces) afin de rendre un diagnostic dans les deux heures.
- En pratique, l'association d'un frottis mince et d'un TDR (test de diagnostic rapide) est une alternative quand cet algorithme ne peut être mis en œuvre.
- Le TDR doit impérativement détecter l'antigène HRP2 pour le diagnostic spécifique du paludisme à *P. falciparum*
- L'association frottis mince et TDR n'a cependant pas une sensibilité optimale et en cas de premier résultat négatif ou douteux, il est nécessaire de réitérer le diagnostic 12h à 24h plus tard. Un contrôle par PCR peut également être réalisé dans une structure de référence (pauci-infection, identification d'espèce ou recherche d'association d'espèces).

Orientation diagnostique

Le diagnostic du paludisme est une urgence en lien avec la gravité potentielle de cette infection et la rapidité avec laquelle l'état du patient peut se dégrader. Un diagnostic parasitologique rapide est donc essentiel à une prise en charge optimale.

La confirmation d'une suspicion de paludisme d'importation repose sur la mise en évidence directe et/ou indirecte du parasite sur un prélèvement sanguin qui doit être fait dès que possible, sans attendre un frisson ou un pic thermique. Le prélèvement doit être accompagné des renseignements

épidémiologiques et cliniques indispensables : pays endémique de séjour, date de retour, traitement antipaludique prophylactique ou curatif antérieur.

Objectifs du diagnostic

1. déterminer la présence ou non de *Plasmodium* dans un échantillon sanguin qui doit être acheminé rapidement (délai maximum de 4 h entre le prélèvement et le rendu du résultat) avec un résultat rendu dans un délai de 2h à réception du prélèvement.
2. en cas de diagnostic positif, déterminer s'il s'agit d'un accès à *P. falciparum*, espèce responsable de la plupart des accès graves (et des décès) et des échecs thérapeutiques (résistance à certains antipaludiques).
3. l'identification de *P. falciparum* doit s'accompagner de la recherche de signes biologiques de gravité (dont la parasitémie). L'identification spécifique des espèces non *falciparum* ne relève pas de l'urgence, la prise en charge initiale étant commune pour toutes ces espèces. En cas de difficultés diagnostiques, les prélèvements peuvent être transmis à une structure de référence.
4. En cas de résultats positifs, il est recommandé de prendre contact directement avec le clinicien, cette action devant être tracée par le laboratoire.

Eléments biologiques d'orientation

Une **thrombopénie** <150 G/L, sans étiologie connue, associée éventuellement à une interférence sur les histogrammes des automates de cytologie doit faire penser à un accès palustre et entrainer une recherche spécifique de *Plasmodium* et ce, d'autant plus, dans un contexte de séjour en zone d'endémie.

Diagnostic microscopique

L'observation microscopique d'un prélèvement sanguin permet d'identifier l'espèce plasmodiale incriminée et de quantifier la densité parasitaire nécessaire à une prise en charge adaptée et au suivi de l'efficacité thérapeutique. De plus, cette technique a l'avantage de permettre l'observation d'autres parasites ou pathogènes tels que les babésias, les trypanosomes, les *Borrelia* ou les microfilaires dont la recherche spécifique a pu être omise par le clinicien.

A partir d'un prélèvement sanguin (2 tubes - si possible - sur anticoagulant type EDTA ou ACD, un tube pouvant être transmis au CNR), il est recommandé d'observer **un frottis mince sanguin coloré.** La coloration de Giemsa diluée en solution tamponée pH=7,2 est préférable car elle permet la coloration des granulations de Schüffner et des taches de Maurer spécifiques d'espèces; les colorations de May-Grünwald-Giemsa, Wright, ou de Wright-Giemsa ou d'autres colorations rapides peuvent également être utilisées après validation méthodologique. La lecture d'un frottis mince sur 200 champs microscopiques (40 000 hématies ou 10 minutes en moyenne selon la compétence du biologiste) permet la détection des parasites avec une sensibilité de 0,002% (environ 100 parasites/µl) de globules rouges infectées. A titre de comparaison, une parasitémie de 1% correspond à une charge parasitaire d'environ 50 000 parasites/µl. En cas de frottis mince négatif, on recommandera de compléter l'examen par une technique de concentration telle que la goutte épaisse ou le QBC Malaria Test (marquage fluorescent des parasites). L'observation à l'immersion (X1000) de 100 champs microscopiques contenant 15-20 globules blancs par champ de la goutte épaisse, (ou 10 min) permet un diagnostic avec un seuil de détection de 0,0002% (environ 10 parasites/µl). En l'absence de lecture d'une goutte épaisse, l'observation de 800 champs sur plusieurs frottis mince (ou 40 minutes) permet d'arriver à une sensibilité similaire.

La quantification de la densité parasitaire est obligatoire pour *P. falciparum* car elle participe à la définition de l'accès grave et elle est aussi recommandée pour les autres espèces afin de permettre le

suivi de l'efficacité thérapeutique sur les prélèvements à J3, et au-delà. Après un traitement bien conduit, la présence de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* ne signe pas un échec thérapeutique, ces formes étant non pathogènes.

Les tests de diagnostic rapide du paludisme

Les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme, peu couteux et simples à utiliser, permettent d'obtenir un résultat en moins de 30 minutes par la mise en évidence, sur un faible volume de sang total, de protéines parasitaires. Ces réactifs reposent sur la détection immunochromatographique d'antigènes plasmodiaux : l'Histidine Rich Protein-2 (HRP2) spécifique de *P. falciparum*, les lactates déshydrogénases (pLDH) soit spécifiques de *P. falciparum* (Pf-pLDH) ou de *P. vivax* (Pv-pLDH), soit communes à toutes les espèces de *Plasmodium* humains (pan-pLDH) ou encore l'aldolase (commune à toutes les espèces).

Performances

Les performances varient d'un réactif à l'autre. Les meilleures performances sont obtenues pour la détection de *P. falciparum*, avec des sensibilités proches de 100 % pour des parasitémies supérieures à 0,002% (environ 100 parasites/µl), la détection par HRP2 étant plus performante que par Pf-pLDH. Pour la détection de *P. vivax*, la sensibilité est de l'ordre de 85 % pour des parasitémies supérieures à 0,01% (environ 500 parasites/µl). La sensibilité pour la détection de *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* est décevante.

Limitations

Les TDR ne permettent pas d'évaluer la parasitémie.

Outre les problèmes de sensibilité pour la détection des faibles parasitémies ou des espèces autre que *P.falciparum*, un phénomène peu fréquent de prozone (faux négatif en cas d'excès d'antigènes lié à une forte parasitémie) peut survenir pour des tests détectant l'HRP2. Par ailleurs, certaines souches de *P. falciparum* déficitaires en HRP2 (généralement limitées à la région amazonienne du Pérou) peuvent être indétectables avec un test basé exclusivement sur la détection de cet antigène.

Les résultats faussement positifs des TDR sont rares. La persistance de l'antigène HRP2 dans le sang durant plusieurs semaines (2 à 6 semaines) après un traitement efficace en raison de la faible clairance de cet antigène en serait la principale raison. La production d'HRP2 par les gamétocytes en est une autre. Des résultats faussement positifs ont aussi été observés pour tous les antigènes, chez des patients souffrant de troubles immunologiques (maladies auto-immunes avec présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-nucléaires) ou infectieux (dengue, hépatite C, toxoplasmose, tuberculose, trypanosomose ou schistosomose).

Choix du TDR et contrôle de qualité

Un test avec la présence de trois ou quatre « bandes » permettant la détection HRP2 pour *P. falciparum*, et une détection pan- pLDH ou aldolase (pour toutes les espèces humaines), associée éventuellement à une détection Pv-pLDH devrait être utilisé.

Des variations de performance en fonction des réactifs ont été observées. Le choix du test par le biologiste devrait se baser sur les résultats d'évaluations réalisées en zone non endémique. Des variations de performance inter-lots ont aussi été rapportées. Une validation de chaque lot et le suivi d'évènements critiques (pourcentage de tests invalides, proportion de bandes de test de faible intensité, faux positifs ou négatifs) devrait être implémentée.

Auto-tests

L'usage d'un traitement de réserve pour le paludisme, en association avec un autotest rapide n'est pas recommandé et ne peut être envisagé que dans des situations exceptionnelles (cf. chapitre sur la prévention du paludisme) et ce après une formation pratique portant sur le bon usage du test et des traitements.

Immunodiagnostic

La recherche d'anticorps spécifiques, quelle qu'en soit la technique, n'a pas sa place dans le diagnostic de l'accès palustre, et dans ce contexte, sa prescription en première intention constitue une faute. En revanche, la sérologie conserve un intérêt pour le diagnostic du paludisme viscéral évolutif, de la splénomégalie tropicale hyperimmune, et pour le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre non prouvé biologiquement.

Biologie moléculaire

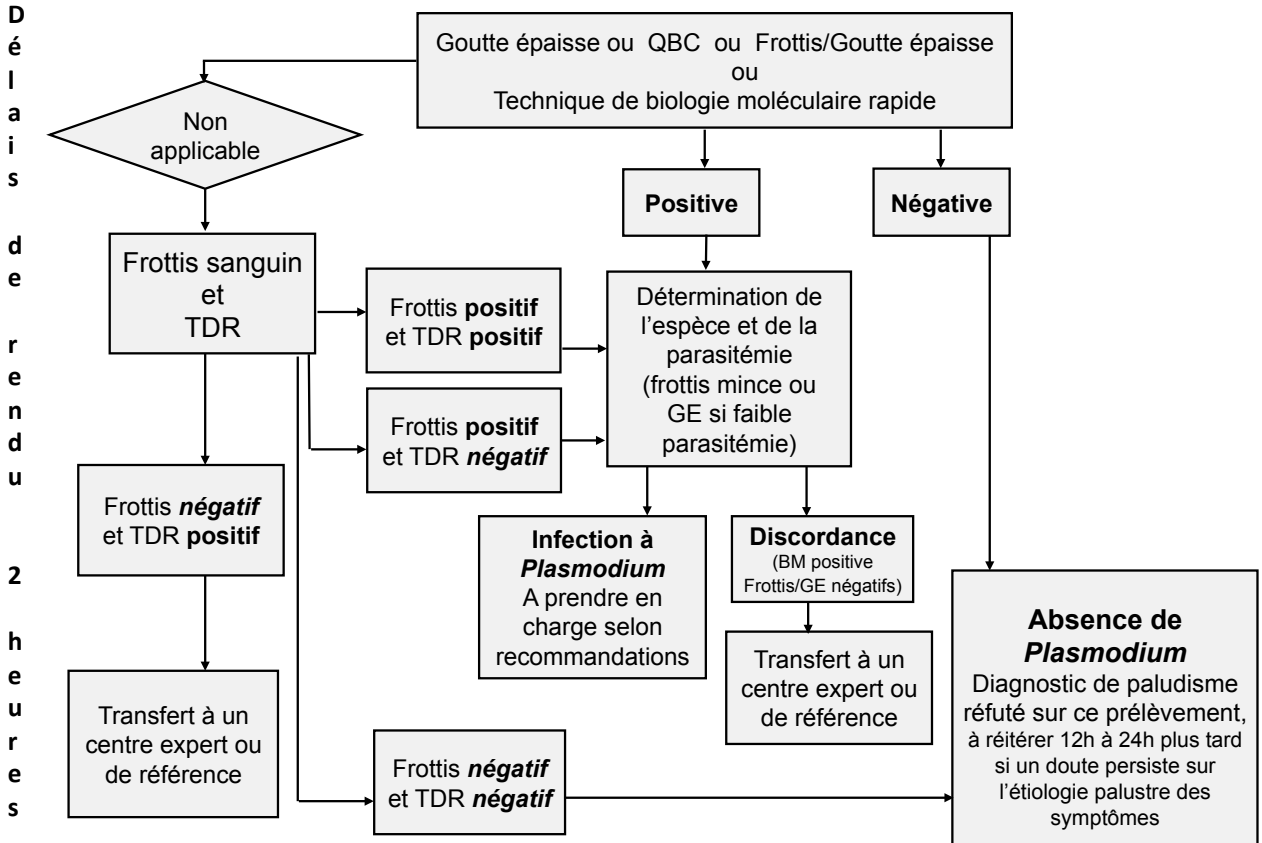
Ces dernières années la PCR s'est imposée comme la technique la plus sensible et spécifique dans le diagnostic du paludisme d'importation. Dans ce contexte, la PCR se positionne actuellement comme la méthode de référence pour le diagnostic de recours en cas de difficultés diagnostiques avec des PCR ciblant les différentes espèces qui assurent une sensibilité et une spécificité optimale dans la détermination de l'espèce ou des espèces impliquées dans l'accès palustre. Sur le plan de la sensibilité, cette PCR de référence permet de gagner 1 à 3 Log_{10} par rapport à la goutte épaisse ou au QBC Malaria Test. De nombreux système de PCR revendiquent un seuil de sensibilité de 1 à 0,005 parasite/µL (parasitémie de $2x10^{-5}$ % à $1x10^{-7}$ %) pour la détection de *P. falciparum*. Pour les 4 autres espèces plasmodiales, la PCR apparait aussi plus sensible que les techniques microscopiques, mais les données bibliographiques restent peu abondantes.

Sur le plan de la spécificité, comparée aux autres techniques, la PCR a des performances très supérieures pour l'identification des espèces, surtout utile pour les espèces autres que *P. falciparum*

et dans le cas d'infections mixtes, mais elle ne permet pas de différentier les formes asexuées des formes sexuées. L'interprétation d'une PCR positive peut être délicate : en effet du fait de sa grande sensibilité, la PCR peut mettre en évidence des charges parasitaires très faibles qui ne sont pas forcément responsables des symptômes présentés par le patient. La positivité d'une PCR, associée à une parasitémie faible ou nulle, doit faire rechercher les autres causes possibles de fièvre. Comme pour les TDR, la PCR n'est pas utile pour le suivi thérapeutique car le délai de clairance de l'ADN est long ; en effet, elle peut rester positive jusqu'à plus de 30 jours après un traitement bien conduit.
L'apport essentiel de la PCR tient à sa valeur prédictive négative élevée, venant de son excellente détectabilité : un résultat négatif permet ainsi d'écarter un accès palustre évolutif au moment du prélèvement.
Les délais d'exécution actuels de la plupart des PCR ne sont pas compatibles avec le diagnostic d'urgence, et la PCR doit être utilisée alors comme une technique de recours. Cependant, des techniques de biologie moléculaire rapides avec un délai de rendu de résultat inférieur à 1h sont disponibles et seraient compatibles avec le diagnostic d'urgence, avec une sensibilité qui permet d'exclure en cas de résultat négatif, un accès évolutif sur le prélèvement analysé : leur positionnement doit être discuté localement en fonction de l'organisation des laboratoires.

Contrôle de qualité

Le laboratoire doit être inscrit à un programme d'EEQ (évaluation externe de la qualité) proposant 4 échantillons/an pour les différentes techniques utilisées selon les recommandations du COFRAC. Pour les techniques microscopiques, le personnel doit être habilité et le maintien de ses compétences doit reposer sur la lecture des EEQ, et la lecture d'un nombre suffisant de lames de diagnostic qui sont à déterminer localement.



Logigramme du diagnostic biologique du paludisme

Question 3 : Modalités de prise en charge et traitement d'une forme non compliquée de paludisme d'importation (adulte / enfant)

Points forts :

- En l'absence de spécificité des manifestations cliniques, le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant toute fièvre ou histoire de fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs, respiratoires, après un séjour en zone d'endémie, même en cas de prise de chimioprophylaxie.
- La prise en charge ambulatoire d'un paludisme non compliqué à *P. falciparum* est possible sous réserve de critères cliniques et biologiques précis et de la possibilité d'un suivi médical. Chez le jeune enfant et les autres personnes à risque de complication (âge avancé, comorbidités, grossesse, splénectomie …), une hospitalisation initiale est recommandée.
- Le paludisme non compliqué à *P. falciparum* de l'adulte doit être traité en première intention par une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT). L'atovaquone - proguanil est une alternative en cas d'indisponibilité, d'intolérance, de contre-indication, d'interaction avec un traitement concomitant ou en cas d'échec d'un traitement par ACT.
- Le paludisme non compliqué à *P. falciparum* de l'enfant doit être traité en première intention par une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT). L'atovaquone - proguanil et la méfloquine sont des médicaments de seconde intention.
- Chez la femme enceinte, le paludisme non compliqué à *P. falciparum* justifie une hospitalisation et peut être traité par la quinine ou l'atovaquone-proguanil lors du 1er trimestre. A partir du 2^{éme} trimestre, l'artémether-luméfantrine doit être privilégié.
- Le traitement du paludisme non compliqué à P. non *falciparum* (*P. vivax, P. ovale, P. malariae, P. knowlesi*) repose sur la chloroquine ou un ACT. Ce dernier sera préféré en cas

d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* survenant au retour d'une zone de résistance à la chloroquine.

- La prévention des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* repose sur l'éradication des formes quiescentes hépatiques par la primaquine, disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à partir de l'âge de 6 mois et après élimination d'une contre-indication (déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase (G6PD), grossesse, allaitement).

Paludisme à *Plasmodium falciparum*

1. Définition

Une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum* est un épisode aigu de paludisme, sans signe de gravité. Les accès palustres survenant sur un terrain particulier (femme enceinte, jeune enfant, sujet âgé, maladie sous-jacente, splénectomie, terrain socio-éducatif défavorable) sont à risque de forme compliquée et justifient une surveillance plus étroite que celle des accès non compliqués en population générale.

2. Circonstances de découverte

Evoquer le diagnostic c'est poser la question d'un séjour en zone endémique de paludisme chez tout voyageur fébrile. Même si l'Afrique subsaharienne est de très loin la principale source de paludisme d'importation en Europe, toute fièvre dans les mois suivant le retour d'une zone endémique pour le paludisme doit faire rechercher en urgence un paludisme, quel que soient les symptômes associés et même si un foyer infectieux ou une co-infection (dengue) est identifié.

Après une période d'incubation minimale d'au moins six jours, le paludisme à *P. falciparum* se manifeste principalement par une fièvre. Celle-ci peut être absente au moment de la consultation et, en l'absence de prise de température, l'allégation de fièvre ou la notion de « corps chaud », doit

faire évoquer le diagnostic. Les signes cliniques associés ne sont pas spécifiques mais les céphalées sont fréquentes. Les symptômes digestifs (nausées, diarrhée, troubles du transit) et la toux sont souvent présents, quel que soit l'âge.

L'examen clinique est en général peu contributif. Il est cependant essentiel pour rechercher des signes de gravité et une co-infection bactérienne. Il doit être répété pendant la prise en charge pour détecter les symptômes évocateurs d'une forme grave débutante : somnolence, troubles de la vigilance même minimes, subictère conjonctival, troubles hémodynamiques, dyspnée.

D'autres voyageurs, vivant en zone d'endémie et exposés de façon prolongée à *P. falciparum*, peuvent se présenter au cours d'un séjour en France avec des signes généraux (asthénie, anorexie, perte de poids, fièvre), une splénomégalie souvent volumineuse et sensible, et des signes d'anémie, évocateurs de paludisme viscéral évolutif dont le diagnostic peut être confirmé par la sérologie.

Enfin, le paludisme néonatal, très rare en France métropolitaine, survient en moyenne 15 à 20 jours après la naissance. Il se présente comme une infection néonatale bactérienne, le plus souvent de gravité modérée, qui peut d'ailleurs lui être associée. Il faut l'évoquer si la mère a voyagé en zone d'endémie palustre durant sa grossesse, voire même plusieurs années auparavant.

Le paludisme transfusionnel est exceptionnel mais doit être systématiquement évoqué devant toute fièvre dans les suites d'une transfusion sanguine.

Sur le plan biologique, la thrombopénie est l'anomalie la plus fréquemment observée et sa valeur prédictive positive est élevée. Associée à une anémie hémolytique modérée et à une hyperbilirubinémie libre, elle oriente le diagnostic. L'absence d'hyperleucocytose, voire une leucopénie, sont également évocatrices. La CRP est augmentée ce qui permet dans une certaine mesure de distinguer le paludisme des arboviroses.

3. Critères de prise en charge en ambulatoire

3.1 Chez l'adulte

Les situations où, chez un adulte, un traitement ambulatoire peut être prescrit par un médecin généraliste ou un praticien hospitalier sont les suivantes, tous les critères devant être vérifiés et présents:

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable et rapide (contact direct entre le médecin et le biologiste),
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme non compliqué, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique,
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée abondante), qui pourrait compromettre le succès d'un traitement par voie orale,
- parasitémie inférieure à 2%,
- plaquettes > 50 G/L, hémoglobine > 100g/L, créatininémie < 150 µmol/L,
- absence de facteur de risque de gravité : âge physiologique avancé, pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie, splénectomie,
- absence de grossesse (risque de gravité plus élevé pour la mère),
- disponibilité de l'entourage du patient (caractère anxiogène de l'accès fébrile palustre et pas de possibilité d'alerte en cas d'évolution défavorable si le patient est isolé),
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques…),
- délivrance immédiate et supervisée possible du traitement dans les services d'urgences ou les consultations de médecine tropicale sans rendez-vous, avec une période d'observation minimale de deux heures après la première prise d'antipaludique, en fournissant aux patients le reste du traitement. Ces pratiques doivent s'accompagner d'explications détaillées sur les modalités de la

totalité du traitement, en s'assurant de leur bonne compréhension, et d'un rendez-vous ferme de consultation planifié à H72 (J3).

- résidence à proximité d'un établissement hospitalier (référence possible en cas d'évolution défavorable après information du patient et de son entourage),
- possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 et J28 dans un service spécialisé.

3.2 Chez l'enfant

Chez l'enfant et particulièrement chez le jeune enfant, l'évolution vers la gravité est plus imprévisible que chez l'adulte. La fréquence élevée des troubles digestifs peut compliquer la prise orale. Une hospitalisation initiale est le plus souvent recommandée. Toutefois, après une prise en charge initiale dans une unité d'hospitalisation de courte durée, la suite du traitement peut être effectuée à domicile si les conditions suivantes sont réunies : équipe médicale et paramédicale habituée à la prise en charge du paludisme d'importation de l'enfant, bon déroulement de la ou des première(s) prise (s) de traitement, fiabilité du milieu familial, possibilité d'une consultation de suivi à H72 (J3), J7 si nécessaire et à J28 dans un service spécialisé, et respect des critères de prise en charge ambulatoire de l'adulte, en l'absence de critères validés chez l'enfant.

4. Schémas thérapeutiques

Le traitement du paludisme est une urgence thérapeutique.

Le choix du traitement est orienté par :

- les caractéristiques du patient : âge, terrain (pathologie pré-existante ; anomalies cliniques, biologiques, électrocardiographiques, et traitements associés contre-indiquant la prise de certains antipaludiques ou susceptibles d'interactions)

- la zone de provenance géographique

- les caractéristiques de l'accès : présence ou non de vomissements ou diarrhée abondante, de signes de gravité

- l'espèce plasmodiale en cause

- la notion de chimioprophylaxie et/ou de traitements curatifs antipaludiques antérieurs

4.1 Chez l'adulte

4.1.1 Molécules recommandées en dehors de la grossesse et de l'allaitement

Quatre antipaludiques appartenant à trois classes thérapeutiques différentes sont recommandés de façon courante chez l'adulte :

- L'arténimol - pipéraquine ou l'artéméther - luméfantrine en première ligne

- l'atovaquone - proguanil en 2ème ligne

- la quinine en troisième ligne.

La méfloquine n'est plus retenue en raison de sa mauvaise tolérance clinique, en particulier neuropsychique. La chloroquine n'est pas indiquée dans le paludisme à *P. falciparum* quelle que soit la région de contamination. L'halofantrine n'est plus commercialisée.

On évitera d'utiliser en curatif un traitement qui a été pris à titre préventif (ex : atovaquone - proguanil) ou récemment en curatif.

4.1.2 Dérivés de l'artémisinine

Selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS), les combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) sont indiquées en 1ère intention dans le paludisme non compliqué d'importation à *P. falciparum*. En France, depuis 2012, deux associations fixes (arténimol - pipéraquine, artéméther - luméfantrine) sont disponibles à l'hôpital et en officine de

ville. Elles sont caractérisées par la rapidité de la clairance parasitaire. Leur tolérance générale est bonne.

Sur le plan cardiaque, ces deux associations peuvent être responsables d'un allongement du QT sans conséquence clinique (en termes d'arythmie) dans les études réalisées. Elles partagent les contre-indications suivantes : antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement de l'intervalle QT, antécédents personnels d'allongement de cet intervalle, prédispositions cardiaques d'arythmie, désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), association avec (ou d'utilisation récente) d'autres médicaments connus pour augmenter l'intervalle QT (antiarythmiques, macrolides, fluroquinolones, azolés, antiH1, neuroleptiques) et insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant un risque plus élevé de développer une arythmie cardiaque associée à un allongement de l'intervalle QTc, une surveillance électrocardiographique (ECG) est recommandée. Les intervalles QTc de plus de 500 ms sont associés à un risque de tachyarythmie ventriculaire. Un contrôle par ECG au cours des 24 à 48 heures suivantes doit donc être effectué en cas d'allongement supérieur à cette valeur. L'administration d'une autre dose d'ACT est contre-indiquée dans ces cas, qui justifient de mettre en place un autre traitement antipaludique.

Des traitements concomitants sont susceptibles de diminuer la concentration de ces antipaludiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis).

Arténimol - pipéraquine

L'association arténimol - pipéraquine dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du paludisme non compliqué de l'adulte et de l'enfant âgé d'au moins six mois et pesant au moins cinq kilos. L'arténimol - pipéraquine s'administre en une prise unique par jour, adaptée au poids, 3 jours de suite (H0, H24, H48), avec de l'eau, à jeun strict depuis au moins 3 h.

En théorie, le jeûne doit être maintenu 3 heures après la prise. Cette disposition vise à diminuer le risque de toxicité cardiaque de la pipéraquine.

Le plan de gestion des risques mis en place par le laboratoire précise les modalités de surveillance de la toxicité cardiaque lorsque cela est cliniquement pertinent. Dans ces situations, il faut envisager de faire un ECG aux patients avant traitement, avant la prise de la dernière des 3 doses quotidiennes et 4 à 6 heures environ après la dernière dose, car le risque d'allongement de l'intervalle QTc peut être plus élevé pendant cette période.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de deux cures d'arténimol - pipéraquine par an et il faut respecter un intervalle minimal de deux mois entre les cures du fait de la longue demi-vie de la pipéraquine.

Artéméther - luméfantrine

L'artéméther - luméfantrine dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du paludisme non compliqué de l'adulte et de l'enfant âgé d'au moins six mois et pesant au moins cinq kilos. Il s'administre en 6 prises réparties en 3 jours (H0, H8, H24, H36, H48, H60). Son absorption digestive étant variable, ce médicament doit être pris avec un repas ou une collation lactée. La prise à jeun expose à un risque d'inefficacité (concentrations sanguines de luméfantrine insuffisantes). Chez les patients présentant un risque plus élevé de développer une arythmie cardiaque associée à un allongement de l'intervalle QTc, et en cas d'administration en relais de la quinine une surveillance électrocardiographique (ECG) est recommandée.

4.1.3 Autres antipaludiques

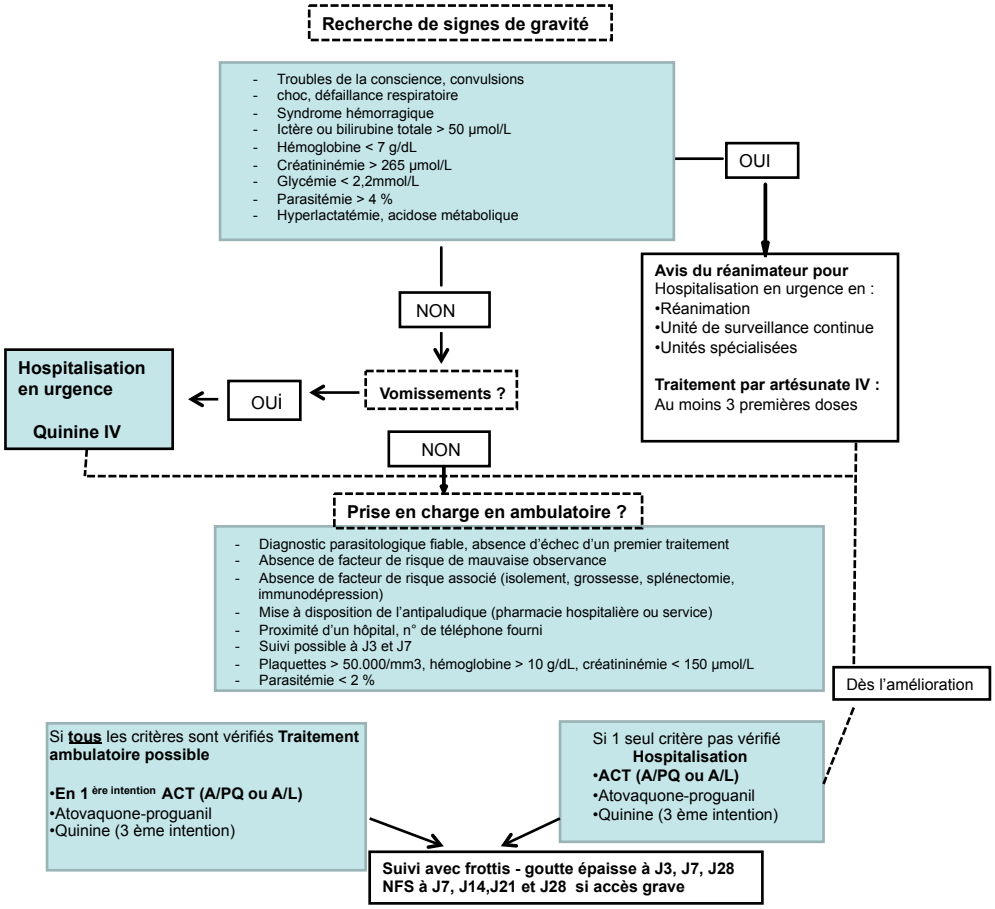
Atovaquone - proguanil

L'atovaquone - proguanil est un traitement efficace du paludisme de l'adulte et de l'enfant pesant 5 kilos ou plus. Il est caractérisé par une clairance parasitaire moins rapide que celle obtenue avec les dérivés de l'artémisinine. L'atovaquone - proguanil s'administre en une prise unique par jour, adaptée au poids chez l'enfant, trois jours de suite, avec un repas ou une boisson riche en graisses, la biodisponibilité de l'atovaquone étant médiocre à jeun. Sa tolérance est bonne, avec cependant des troubles digestifs fréquents (nausées, vomissements). L'atovaquone - proguanil est désormais un médicament de deuxième intention, indiqué en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec d'un traitement par une association à base de dérivés de l'artémisinine, ou de traitement concomitant risquant d'en diminuer l'efficacité. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Quinine

La quinine orale est devenue un médicament de troisième intention. En cas de vomissements, en l'absence de données concernant l'artésunate dans cette indication, le recours initial à la quinine en perfusion IV sans dose de charge (8mg/kg toutes les 8h) est nécessaire, relayée dès que possible (24 à 48 heures) par une cure complète d'un antipaludique oral, soit un dérivé de l'artémisinine, soit l'atovaquone - proguanil en fonction des éléments cliniques, biologiques et électrocardiographiques, l'atovaquone-proguanil étant censée éviter le cumul d'effets indésirables cardiaques.

Figure 3-1. Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'adulte



ACT : Combinaison à base de dérivés de l'artémisinine

A/PQ : Arténimol-Pipéraquine

A/L : Artéméther-Luméfantrine

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)

*il est nécessaire de réaliser un électrocardiogramme (ECG) pour éliminer un trouble de conduction avant l'instauration du traitement.

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

4.2 Chez la femme enceinte

En raison de l'embryotoxicité et de la tératogénicité des dérivés de l'artémisinine chez l'animal, les ACT doivent être évités au premier trimestre de la grossesse. Lors de la grossesse, le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* repose sur la quinine ou à défaut l'atovaquone - proguanil lors du premier trimestre. A partir du second semestre, l'artéméther -luméfantrine doit être privilégiée.

La survenue d'un accès palustre pendant la grossesse justifie une hospitalisation de préférence en service de médecine ou de maladies infectieuses aux 1er et 2ème trimestres, et en milieu obstétrical au 3ème trimestre, étant donné le risque d'accouchement prématuré. Dans tous les cas, une évaluation de la vitalité fœtale doit être effectuée au décours de l'accès palustre.

4.3 Allaitement

Les ACT et l'atovaquone - proguanil sont déconseillés lors de l'allaitement. L'allaitement est possible lors d'un traitement par quinine, méfloquine et chloroquine.

4.4 Chez l'enfant

Le traitement de première ligne est une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT): artéméther - luméfantrine ou arténimol-pipéraquine. La méfloquine et l'atovaquone - proguanil sont des médicaments de deuxième intention, indiqués par exemple en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec d'un traitement par ACT. La quinine orale est devenue un médicament de troisième intention. En cas de vomissements incoercibles, la pose d'une sonde naso-gastrique, pour administration d'une solution sucrée puis du traitement antipaludique oral, permet généralement d'éviter le recours à la quinine intraveineuse. Si la quinine est nécessaire, elle doit être administrée sans dose de charge, avec un relais dès l'arrêt des vomissements par une cure complète d'un antipaludique oral. L'artésunate IV n'est pas autorisée dans cette situation.

Figure 3-2. : Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant

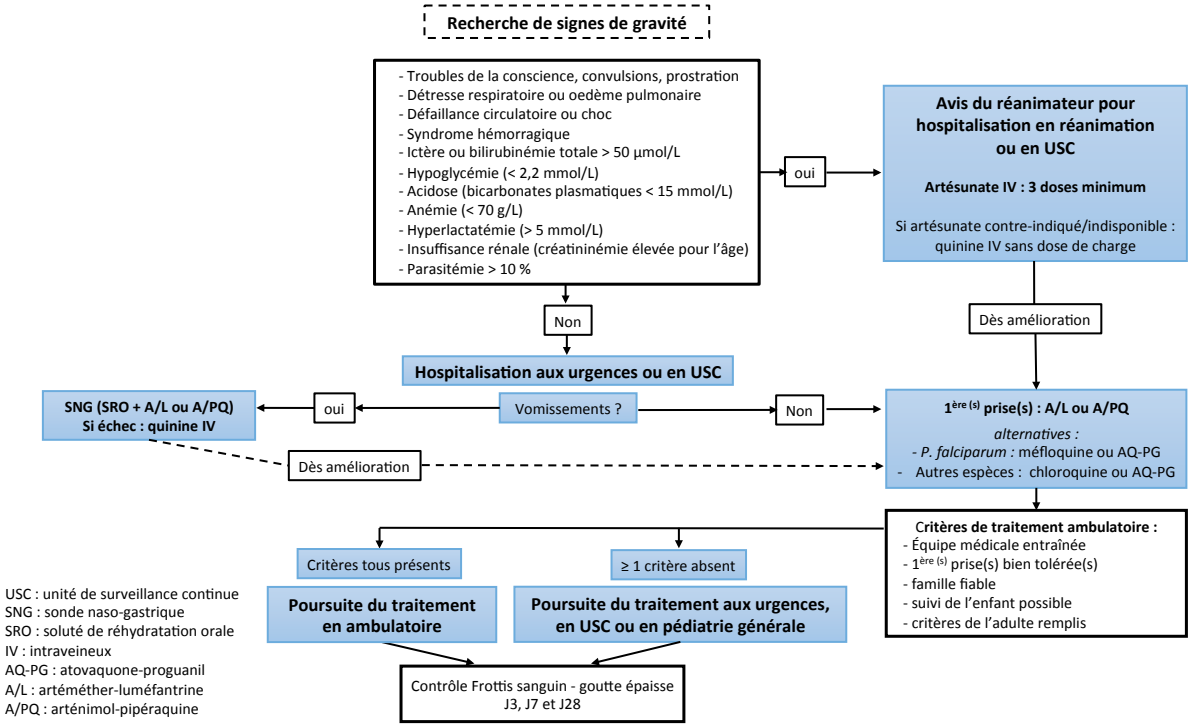


Tableau 3-2. : Traitements oraux du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France

Antipaludique	Ligne de traitement	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi *
Artéméther + luméfantrine **Riamet®** Cp à 120 mg/20 mg	1ère 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	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre avec une prise alimentaire ou une boisson avec corps gras Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Arténimol + pipéraquine **Eurartésim®** Cp à 320 mg/40 mg	1ère ligne	7-< 13 kg : 1/2 cp par jour 13-< 24 kg : 1 cp par jour 24-< 36 kg : 2 cps par jour 36-75 kg : 3 cps par jour Durée de traitement : 3 jours	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale Prise à jeun	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson (attente)	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre à jeun (estomac vide, prise 3 h après et 3 h avant un repas). Redonner la dose entière si vomissement dans les 30 min, ou une demi-dose si vomissement entre 30 et 60 min après la prise (ne redonner qu'une seule fois après un vomissement)
Atovaquone + proguanil **Malarone®** Cp adultes à 250 mg/100 mg Cp enfants à 62,5 mg/25 mg **Atovaquone/Proguanil®** (génériques)	2ème ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-8 kg : 2 cps enfants / j 9-<11 kg : 3 cps enfants / j 11-20 kg : 1 cp adulte / j 21-30 kg : 2 cps adultes / j 31-40 kg : 3 cps adultes / j > 40 kg : 4 cps adultes / j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Méfloquine **Lariam®** Cp à 250 mg	2ème ligne	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg à H0 et 10 mg/kg à H12 ou 8 mg/kg à H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Mixer avec un aliment sucré Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Quinine **Quinimax®** Cp à 500 et 125 mg **Quinine Lafran®** Cp à 500 et 250 mg **Surquina®•** Cp à 250 mg	3ème ligne	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement prolongée Hypoglycémie	Nécessité d'une compliance parfaite

* avant l'âge de 6 ans, il faut écraser les comprimés

4.5 Cas particuliers

- Les enfants malnutris ou avec des troubles digestifs chroniques doivent recevoir la même dose rapportée au poids que les enfants de statut nutritionnel normal. Cependant, l'absorption du médicament pouvant être réduite, ils doivent être étroitement suivis pour dépister un éventuel échec thérapeutique.
- Un enfant ayant une hyperparasitémie isolée de 4 à 10%, bien que plus à risque de forme grave, peut être traité oralement. Il doit alors recevoir une association à base de dérivé de l'artémisinine, dont l'action sur la clairance parasitaire est plus rapide que celle de l'atovaquone - proguanil.
- Les nourrissons pesant moins de 5 kg doivent recevoir un ACT à la même dose-poids qu'un enfant de 5 kg. Dans le cas d'un paludisme congénital, les formes asymptomatiques sont à traiter par un ACT, et les formes symptomatiques sont à traiter par un ACT ou par l'artésunate IV selon la gravité du tableau clinique. Un contact avec un centre expert en prise en charge du paludisme pédiatrique est nécessaire dans cette situation.
- Le traitement du paludisme viscéral évolutif est identique à celui d'une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum.*

5. Modalités de la surveillance

Chez l'adulte comme chez l'enfant, une surveillance clinique et biologique incluant un frottis-goutte épaisse est recommandée à H72 (J3) (la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale) et J7 (la parasitémie doit être négative). Le contrôle quotidien de la parasitémie n'a pas d'intérêt dans les formes simples évoluant favorablement. Un contrôle à J28 est également recommandé. La présence de gamétocytes après traitement antipaludique est possible, elle ne justifie pas une seconde cure d'antipaludiques.

6. Faut-il poursuivre une chimioprophylaxie après traitement ?

Il n'y a pas lieu de reprendre une chimioprophylaxie après un traitement curatif complet quel que soit l'antipaludique utilisé en France, sauf en cas de nouveau séjour en zone d'endémie.

7. Molécules antipaludiques et traitement de réserve

Un auto-traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre. Il doit toujours correspondre à l'application de la prescription d'un médecin, consulté avant le départ. Les ACT et l'atovaquone - proguanil sont les deux classes de molécules utilisables selon les mêmes recommandations que celles proposées dans le traitement curatif. Les ACT doivent être privilégiés. Chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement du QT, il est recommandé de faire un ECG avant leur prescription.

Le traitement de réserve n'est pas recommandé chez l'enfant. En cas de voyage avec un enfant, une consultation médicale dans un délai maximal de 12 heures après le début des symptômes doit toujours être possible. Le traitement de réserve ne doit jamais être pris après le retour en France.

Prise en charge du paludisme non compliqué à *Plasmodium* non *falciparum*

(*P. vivax, P.ovale, P.malariae, P.knowlesi*)

1. Circonstances de découverte

La présentation clinique des formes non compliquées du paludisme à *Plasmodium* non *falciparum* est comparable à celle de *Plasmodium falciparum*. *P. malariae* est responsable de formes en général peu intenses, contrairement à *P. vivax* qui entraîne, chez le nourrisson en particulier, un risque élevé d'anémie et de thrombopénie profonde. Contrairement au paludisme à *P. falciparum* qui survient

rarement plus de 3 mois après l'exposition, les accès de paludisme à *P. vivax*, *P. ovale et P. malariae* doivent être évoqués devant une fièvre survenant tardivement après un séjour en zone d'endémie, même au-delà d'un an. Bien que très rares, des formes graves et des décès sont possibles avec les quatre espèces plasmodiales, particulièrement avec *P.knowlesi*.

2. Prise en charge

En l'absence de critères validés, la prise en charge ambulatoire est la règle, sous réserve de l'état clinique, du terrain et de la possibilité de suivi du patient. Pour *P. knowlesi*, les modalités de prise en charge sont les mêmes que pour *P. falciparum*.

3. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique des formes non compliquées comporte le traitement curatif de l'accès pour les quatre espèces plasmodiales (*P. vivax, P. ovale, P. malariae, P. knowlesi*), suivi pour *P. vivax* et *P. ovale* d'une éradication des hypnozoïtes par primaquine.

3.1 Traitement schizonticide de l'accès

3.1.1 Chez l'adulte et chez l'enfant

Le traitement de l'accès repose sur la chloroquine (10 mg/kg à J1, 10 mg/kg à J2, 5 mg.kg à J3 soit 25 mg/kg en dose totale sur 3 jours) ou un ACT, en particulier en cas d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* survenant au retour d'une zone de résistance à la chloroquine. Les ACT s'utilisent aux mêmes posologies et avec les mêmes contre-indications et précautions d'emploi que pour *P. falciparum*

3.1.2 Cas particuliers

Vomissements

En présence de vomissements incoercibles, chez l'enfant, il faut poser une sonde naso-gastrique pour administrer une solution sucrée, puis le traitement antipaludique oral. Cette mesure permet généralement d'éviter le recours à la quinine intraveineuse qui est la solution de recours chez l'adulte (8 mg/kg toutes les 8 heures) avec un relais dès l'arrêt des vomissements par une cure complète d'un antipaludique oral.

Femme enceinte

Lors de la grossesse, au premier trimestre, le traitement du paludisme non compliqué à *P.* non *falciparum* repose sur la chloroquine ou, en cas de résistance à la chloroquine, sur l'atovaquone - proguanil. La quinine IV est indiquée en cas de vomissements. A partir du second trimestre la combinaison artéméther - luméfantrine est à privilégier.

3.1.3 Modalités de la surveillance

Un contrôle clinique et biologique (avec frottis sanguin-goutte épaisse) est recommandé à J3, à J7 si le contrôle parasitologique de J3 est positif, et à J28.

3.2 Prévention des accès de reviviscences à P. vivax et P. ovale

La prévention des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* repose sur la primaquine, disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et dont la demande doit être formulée auprès de l'ANSM. En cas d'accès de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* confirmé, le bilan initial doit comporter un dosage de G6PD. En l'absence de contre-indication (déficit en G6PD, grossesse, allaitement, âge inférieur à 6 mois), la cure radicale de primaquine est recommandée d'emblée pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale.* La molécule doit être administrée dès que possible après le traitement curatif schizonticide pour limiter le risque de rechute précoce. La posologie quotidienne de primaquine est de 30 mg/j, en deux prises (0,5 mg/kg/j sans dépasser 30 mg/j chez l'enfant), pendant 14 jours.

Question 4 : Modalités du traitement d'une forme grave de paludisme d'importation (adulte/enfant)

Points forts

- En France, le paludisme grave d'importation concerne environ 10% des accès palustres et implique majoritairement *P. falciparum*, plus rarement *P. vivax* ou *P. knowlesi*, et exceptionnellement *P. malariae* et *P. ovale*.
- La définition du paludisme grave d'importation, chez l'adulte comme chez l'enfant, est adaptée à un contexte de soin européen (voir tableaux 1 et 2).
- La prise en charge du paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle est le plus souvent réalisée initialement en réanimation.
- Le traitement curatif du paludisme grave d'importation repose maintenant sur l'artésunate intraveineux, qui doit être disponible dans chaque hôpital susceptible de recevoir ces patients. La quinine IV reste d'actualité dans quelques circonstances.
- La prise en charge symptomatique des défaillances d'organes peut avoir quelques spécificités. A ce jour, aucun traitement adjuvant (incluant l'exsanguino-transfusion) n'a prouvé son efficacité.

Définition du paludisme grave d'importation (adulte et enfant)

La définition du paludisme grave est établie et révisée régulièrement par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dernière version datant de 2014. Le paludisme grave d'importation est défini par la présence de *Plasmodium falciparum* (ou plus rarement d'une des 4 autres espèces plasmodiales) et par une ou plusieurs manifestations clinico-biologiques définies pour l'adulte (tableau 1) et l'enfant (tableau 2). Les critères princeps de l'OMS, établis en zone d'endémie, ont

été adaptés ici au contexte européen du paludisme grave d'importation. Pour certains critères, le peu de données disponibles a conduit à proposer des seuils choisis sur la base d'un accord d'experts. Certains biomarqueurs sanguins (CRP, procalcitonine, sTREM-1, albumine) sont associés à la gravité mais leurs performances ne sont pas suffisantes pour qu'ils soient retenus comme des critères de gravité.

Dans un petit nombre de cas en France (voir question 1), le paludisme grave d'importation peut être causé par *P. vivax* et *P. knowlesi* (exceptionnellement *P. malariae* et *P. ovale*) avec les mêmes critères de gravité et quelques spécificités (voir notes des tableaux et textes longs).

Organisation de la prise en charge : Qui hospitaliser en réanimation ?

1. Chez l'adulte

Tout paludisme à *P. falciparum*, mais aussi plus rarement à l'une des 4 autres espèces plasmodiales, comportant au moins un des critères du tableau 1 (notamment ceux gradés ++ et +++ au plan pronostique) doit être rapidement évalué avec le réanimateur ; mais sans retarder le début du traitement. Au terme de cette évaluation, le patient est hospitalisé soit en réanimation ou en unité de surveillance continue (USC), soit en médecine selon les spécificités locales, à condition d'être à proximité d'une réanimation et que le transfert puisse être organisé facilement.

Isolément, une parasitémie de plus de 4%, particulièrement chez l'adulte non immun, est considérée par le groupe comme suffisamment critique pour justifier une prise en charge de type forme grave. Cependant, en l'absence de données suffisantes concernant les cas d'importation, les seuils de parasitémie proposés pour guider le niveau de prise en charge ne peuvent relever que d'un accord d'experts (voir texte long). Le taux quantitatif de *Pf*HRP2 (*Plasmodium falciparum Histidine Rich*

Protein 2) plasmatique, qui est un reflet de la biomasse parasitaire totale, pourrait être un paramètre de gravité plus pertinent que la parasitémie ; mais il n'est pas encore disponible en routine.

1.1 En unité de réanimation (non USC), seront initialement pris en charge les patients présentant au moins un des critères suivants du tableau 1 : coma, convulsions répétées, défaillance respiratoire, défaillance cardio-circulatoire (particulièrement le choc septique), acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale imposant l'épuration extra-rénale, hyperparasitémie isolée supérieure à 15%.

1.2 En unité de surveillance continue de la réanimation (USC), seront pris en charge les patients moins sévères mais à risque d'aggravation rapide : simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, parasitémie isolée > 4%, insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée. L'intérêt du quick SOFA ≥ 2, récemment décrit pour définir le sepsis, mériterait d'être évalué au cours du paludisme (voir texte long). En USC, pourront aussi être pris en charge initialement les patients « fragiles » sans signe de gravité *stricto sensu* : patient âgé (> 65 ans) et/ou avec comorbidités, infection bactérienne associée ou coinfection par le VIH, traitement par quinine intraveineuse (IV). Les femmes enceintes doivent être prises en charge conjointement avec les obstétriciens.

1.3 Selon les spécificités locales et l'expérience de certains services dans la gestion du paludisme, les patients proposés ci-dessus pour une prise en charge en USC (particulièrement en cas d'ictère isolé), peuvent probablement être aussi pris en charge en unité d'hospitalisation conventionnelle (maladies infectieuses, médecine interne, certains services d'urgence, gynécologie-obstétrique surtout si grossesse > 24 semaines d'aménorrhée). Dans ce cas, la proximité d'un service de réanimation est néanmoins primordiale, afin d'assurer immédiatement le relais de la prise en charge en cas d'aggravation.

2. Chez l'enfant

La prise en charge de l'accès palustre grave doit se faire en USC ou en réanimation pédiatriques, ces patients pouvant se dégrader dans les heures suivant l'initiation d'un traitement adéquat, notamment les enfants de moins de 30 mois, et ce quelle que soit l'espèce plasmodiale. Le neuro-paludisme est la forme clinique la plus fréquente d'accès palustre grave chez l'enfant. Il convient donc d'être particulièrement attentif à l'examen neurologique (prostration, confusion, anomalie du tonus, …). Concernant la parasitémie, et à la différence de l'adulte, le groupe a retenu le seuil de 10% pour justifier d'une prise en charge en réanimation. Enfin, la présence de comorbidités doit faire renforcer la surveillance.

Traitement curatif du paludisme grave d'importation

Le paludisme grave à *Plasmodium falciparum* (ou à l'une des 4 autres espèces plasmodiales) est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement doit donc être initié immédiatement (au plus tard dans les 2 heures). Il repose désormais sur l'artésunate IV chez l'adulte, la femme enceinte quel que soit son terme, et chez l'enfant.

1. Traitement par artésunate IV et surveillance spécifique

1.1 Rationnel de l'utilisation de l'artésunate : efficacité et tolérance

Au plan physiopathologique, l'artésunate via son métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA), agit dès les stades annulaires (parasites jeunes) circulants en empêchant leur développement (parasiticidie rapide et puissante), mais aussi en inhibant en quelques heures les phénomènes de séquestration (*rosetting* et cyto-adhérence). La Cmax est atteinte en 1 heure et la demi-vie du

métabolite actif est de 45 minutes. Deux grands essais multicentriques conduits en Asie et en Afrique ont montré que l'artésunate était supérieur à la quinine en termes de réduction de la mortalité chez l'adulte et l'enfant au cours du paludisme grave à *P. falciparum*. Par ailleurs, ce médicament est mieux toléré et présente moins d'effets indésirables que la quinine, et demeure utilisable en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sans adaptation de dose, son métabolisme n'étant ni hépatique ni rénal. L'artésunate IV est maintenant recommandé par l'OMS partout dans le monde en 1ère intention au cours du paludisme grave.

1.2 Modalités de dispensation et de disponibilité de l'artésunate IV

L'artésunate est disponible en France sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative à confirmation différée. Compte tenu de l'urgence thérapeutique, le médicament doit être commandé à l'avance et pré-positionné à la pharmacie, aux urgences ou en réanimation, afin que ce traitement soit rapidement disponible. L'ensemble des procédures nécessaires pour la constitution du stock et la dispensation sont disponibles dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique de l'artésunate au lien suivant :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01d138a64031bcf9f37fa2737308caa5.pdf. Les modalités complètes sont détaillées dans le texte long. Dès 2013, les autorités de santé ont vivement recommandé la mise à disposition dans tous les hôpitaux de l'artésunate IV pour la prise en charge du paludisme grave. Le Malacef® est disponible en France depuis 2011 en flacons de 60 mg ; et l'Artesun®, bientôt disponible en France, se déclinera en flacons de 30 ; 60 ou 120 mg.

1.3 Modalités pratiques de préparation et d'utilisation de l'artésunate IV

***Présentation du produit**

Le médicament est présenté en flacon de 60 mg de poudre (acide artésunique) fourni avec une ampoule de 1 ml de bicarbonate de sodium. La reconstitution est faite avec des ampoules de 5 ml de sérum physiologique (l'eau stérile n'étant pas appropriée). L'artésunate ainsi reconstitué est la forme active du médicament. Ce composé instable doit être injecté dans l'heure qui suit sa reconstitution.

***Modalités de préparation (reconstitution-dilution)**

A l'aide d'une seringue et d'une aiguille, on ajoute aux 60 mg de poudre, 1 ml de solvant fourni (bicarbonate de sodium à 5%). On agite doucement quelques minutes jusqu'à dissolution totale. La solution est alors trouble et l'on doit la laisser reposer 2 minutes afin que la solution devienne limpide et homogène. Dans le cas contraire il faut jeter le flacon. On pique avec une aiguille au travers du bouchon pour permettre au CO_2 émis de s'échapper, puis l'on ajoute 5 ml de NaCl à 0,9% (sérum physiologique) ou de sérum glucosé à 5% ; et l'on mélange par retournement. Après reconstitution, on dispose donc de 6 ml d'une solution d'artésunate à 10 mg/ml.

***Modalités d'administration**

L'artésunate doit être injecté seul, si possible sur une voie spécifique, en IV lente au pousse-seringue électrique au débit de 3 ml/min (rinçage par 3 ml de sérum physiologique avant et après la perfusion). Une injection trop rapide peut entrainer un état de choc. Il convient de jeter tout excédent de solution non utilisée au bout d'une heure.

***Contre-indication**

Allergie à l'artémisinine ou à ses dérivés.

***Schéma posologique chez l'adulte et l'enfant > 20kg**

La posologie préconisée est de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours (maximum : 9 doses). Le traitement IV est à poursuivre au minimum pendant 24 heures (3 doses), ou jusqu'à amendement du/des critère(s) de gravité. Alors, lorsqu'une prise orale est possible (présence d'un transit digestif et absence de vomissements), un relais *per os* par un traitement complet de 1ère intention du paludisme simple est recommandé : arténimol/pipéraquine (A/PQ) ou artéméther/luméfantine (A/L) (voir question 3 et texte long). Un délai de 8 à 12 heures est proposé par l'OMS entre la fin du traitement IV et le début du traitement *per os*, mais il convient surtout de choisir un horaire compatible avec le confort du patient.

***Schéma posologique chez l'enfant ≤ 20kg**

Le traitement consiste en l'administration de 3 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours (maximum : 9 doses). Il conviendra d'arrondir la quantité totale (en mg) au nombre entier supérieur. Le traitement IV est à poursuivre au minimum pendant 24 heures (3 doses), ou jusqu'à amendement du/des critère(s) de gravité. Le relais *per os* est possible chez l'enfant selon les mêmes modalités que celles exposées ci-dessus pour l'adulte.

***Traitement de l'accès palustre grave sur terrains particuliers**

Femme enceinte

La grossesse est un facteur surajouté de gravité au cours du paludisme grave, et le risque d'interruption de grossesse est augmenté tout au long de la grossesse. L'artésunate est donc recommandé à tous les stades de la grossesse en cas d'accès grave. Une réserve de principe demeure sur l'embryotoxicité potentielle de l'artésunate au cours du premier trimestre mais le bénéfice attendu dépasse nettement ce risque potentiel. Un suivi spécifique et une information à la patiente doivent être institués.

Retour d'une zone à risque de résistance à l'artésunate

En cas d'accès palustre grave en provenance d'une zone de résistance (voir question 1), le traitement associera l'artésunate à la quinine aux doses habituelles, associés dans certains cas à la doxycycline.

***Effets indésirables et surveillance**

L'allergie à type d'angio-œdème est estimée à 1/3000. Les principaux effets secondaires de l'artésunate sont : neutropénie (~1%), réticulocytopénie (~1%) et hépatite cytolytique modérée (~1%). D'autres effets secondaires rares ont également été rapportés à la suite d'une injection : vertiges, nausées, vomissements, anorexie, goût métallique.

Un ECG doit être pratiqué avant le début du traitement, puis quotidiennement.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été documentée.

Après un traitement par artésunate IV, une attention particulière est portée au risque d'hémolyse tardive (PADH pour *Post Artesunate Delayed Hemolysis*), différée à la deuxième ou troisième semaine après le début du traitement, et qui survient chez 15% des patients. Cette anémie est en rapport avec le mécanisme d'action de l'arténimol et elle se manifeste par l'apparition ou l'aggravation des paramètres hémolytiques sanguins (haptoglobine < 0,1 g/dl, augmentation > 10% du taux de LDH, diminution > 10% de l'hémoglobine au-delà du 8ème jour après le début du traitement). Une transfusion est nécessaire dans 50% des cas. Il n'existe actuellement en routine aucun moyen de prévenir ou de prédire l'apparition de cet effet indésirable. Un suivi hebdomadaire spécifique est donc recommandé après traitement par artésunate : il comprendra la recherche des signes cliniques d'anémie et des stigmates biologiques d'hémolyse à J7, J14, J21 et J28, en parallèle au suivi parasitologique recommandé de l'accès palustre (J3, J7, J28).

Tout effet indésirable suspect d'être en relation avec l'artésunate doit être rapporté au centre de pharmacovigilance (voir PUT, article R-5144-19 du code de la Santé Publique).

2. Reste-t-il une place pour la quinine au cours de l'accès palustre grave ?

La quinine IV ne doit plus être le traitement de première intention du paludisme grave. Néanmoins, son usage reste d'actualité dans certaines circonstances : impossibilité de traitement immédiat par artésunate (indisponibilité du médicament), allergie connue à l'artémisinine, patient revenant du Sud Est Asiatique (zones de résistance à l'artésunate ; voir question 1). Si un traitement est débuté par quinine IV, un relais par artésunate est souhaitable dans les 24 premières heures, mais n'a probablement plus d'intérêt au-delà (avis d'experts).

La quinine est un antipaludique schizonticide. Afin d'éviter toute confusion et tout risque de sous-dosage ou de surdosage, la posologie doit être exprimée en équivalence-base : quinine-base en cas d'utilisation de quinine seule, ou alcaloïdes-base en cas d'association de sels d'alcaloïdes. En France, les spécialités disponibles sont : le Quinimax® IV (125 mg d'alcaloïdes-base / 1 ml) et le Surquina® IV (245 mg de quinine-base / 1 ml). Pour éviter des erreurs, il est préférable qu'une seule préparation commerciale soit disponible au sein d'un établissement.

Chez l'adulte le schéma thérapeutique comprend une dose de charge de 16 mg/kg au cours du paludisme grave, perfusée en 4 heures dans du sérum glucosé à 5 ou 10%. En raison d'un risque de cardiotoxicité accru, un traitement antérieur à l'hospitalisation par quinine à dose curative (dans les 2 jours précédents), par méfloquine (si la dernière prise date de moins de 12 heures), ainsi qu'un allongement > 25% de l'espace QT corrigé (QTc), contre indiquent la dose de charge. La dose d'entretien de 24 mg/kg/j est débutée 4 heures après la fin de la dose de charge. Elle sera

administrée soit de façon discontinue (8 mg/kg sur 4 heures minimum, toutes les 8 heures), soit de façon continue (24 mg/kg sur 24 heures au pousse-seringue électrique). Chez l'enfant la posologie est la même, sans dose de charge. La durée totale du traitement est de 7 jours, le relais *per os* pouvant être envisagé à partir de la 72ème heure si la voie digestive est fonctionnelle (par quinine orale ou par un traitement complet de 1ère intention du paludisme simple). Après un traitement complet par la quinine, il est inutile de reprendre une chimioprophylaxie.

La quinine est utilisée aux mêmes doses chez la femme enceinte, sans risque abortif mais avec un risque majoré d'hypoglycémie. En l'absence de données chez le grand obèse (> 120 kg), et par précaution, la dose de charge ne doit pas dépasser 1 800 mg et la dose d'entretien 3 000 mg par jour. Les contre-indications à l'emploi de la quinine sont les antécédents avérés de fièvre bilieuse hémoglobinurique, d'hypersensibilité à la quinine et les troubles du rythme ou de conduction graves.

La surveillance repose sur le contrôle horaire de la glycémie durant la dose de charge puis toutes les 3 heures ensuite, un ECG pré-thérapeutique puis quotidien (mesure de la largeur du QRS et du QTc), et une surveillance de la quininémie, particulièrement au cours des formes les plus sévères (au moins à H72) afin d'obtenir une quininémie plasmatique efficace comprise entre 10 et 12 mg/l (30 à 36 μmol/l). Chez l'enfant il est souhaitable de doser la quininémie avant la perfusion de H24, voire plus tôt si le QTc est > 440 msec. Au cours de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale, la surveillance de la quininémie est indispensable durant la durée du traitement. La surveillance de la parasitémie est souhaitable jusqu'à sa négativation.

Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

Tout trouble neurologique devra faire rechercher une hypoglycémie, et l'évaluation neurologique devra être reconduite après correction de celle-ci. La prise en charge du coma comprend une intubation oro-trachéale précoce, la prévention de l'œdème cérébral et des lésions cérébrales secondaires, notamment par la correction de toute hyponatrémie. Un EEG doit être réalisé en cas de convulsions (contrôlées cliniquement par le traitement) ou de coma mal expliqué, à la recherche d'une éventuelle comitialité infra-clinique. Une imagerie cérébrale (TDM ou au mieux IRM) doit être réalisée devant des signes focaux, des convulsions, ou des troubles de conscience (même débutants), à condition que le patient soit transportable. Elle pourra mettre en évidence des lésions ischémiques et/ou hémorragiques et/ou un œdème cérébral. Plusieurs études récentes suggèrent qu'un fond d'œil devrait être réalisé car c'est un bon reflet de la séquestration parasitaire cérébrale (voir texte long). Il peut montrer d'une part des anomalies spécifiques au paludisme : taches blanches rétiniennes maculaires ou périphériques et/ou décolorations vasculaires, et d'autre part des anomalies aspécifiques : hémorragies rétiniennes souvent avec un centre blanc et/ou un œdème papillaire. L'intérêt de la surveillance évolutive par Doppler trans-crânien et/ou EEG continu reste à évaluer. Un traitement anticonvulsivant préventif systématique n'est pas recommandé. Le traitement par osmothérapie n'est pas non plus recommandé sauf en sauvetage devant des signes d'engagement cérébral (bolus de mannitol 20% ou de sérum salé hypertonique).

En présence d'une hypovolémie, un monitorage hémodynamique permet de guider le remplissage vasculaire afin de prévenir l'aggravation d'un œdème pulmonaire lésionnel. Le remplissage est réalisé par des solutés cristalloïdes, les hydroxy-éthyl-amidons sont contre-indiqués. Chez l'enfant hypotendu, le volume de remplissage vasculaire est de 20 ml/kg jusqu'à un maximum de 500 ml, avec réévaluation clinique entre chaque administration. En cas de choc septique la noradrénaline est utilisée précocement. L'ajout de dobutamine est envisagé en cas de dysfonction cardiaque documentée.

La prise en charge de l'œdème pulmonaire lésionnel suit les recommandations du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). L'hypercapnie permissive doit être évitée, particulièrement en présence d'un œdème cérébral. Lors d'une hypoxémie réfractaire aux manœuvres habituelles, les techniques d'oxygénation extra-corporelle (ECMO) sont à discuter au cas par cas.

Une co-infection bactérienne communautaire (pneumonie, bactériémie) doit être évoquée devant un état de choc, un SDRA, et/ou une acidose lactique sévère, bien que *Plasmodium* puisse être, à lui seul, responsable de ces complications. Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être alors instaurée dans l'heure. Le choix des antibiotiques tient compte du risque élevé de colonisation à bactéries multi-résistantes de retour de zones d'endémie (céfépime, pipéracilline/tazobactam, carbapénèmes ; bithérapie initiale avec amikacine). Les infections nosocomiales compliquent fréquemment les formes les plus graves. Elles sont recherchées et prises en charge selon les recommandations actuelles.

Une insuffisance rénale oligo-anurique qui persiste après réhydratation est fréquente avec *P. falciparum* (mais aussi avec *P. knowlesi*, voire *P. vivax*) et peut nécessiter la mise en place d'une épuration extra-rénale séquentielle ou continue.

Au cours du paludisme grave il n'existe pas de seuils transfusionnels spécifiques. En cas d'anémie ou de thrombopénie on applique donc les recommandations en vigueur. Durant le paludisme grave, la coagulation est activée mais la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est rare. En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée.

En dehors des spécificités liées au traitement par artésunate ou quinine, la surveillance en réanimation ne présente pas de particularité, en sachant néanmoins que durant les 72 premières heures de traitement l'évolution est particulièrement imprévisible notamment au plan neurologique.

Place des antibiotiques et des traitements adjuvants

1. Antibiotiques spécifiques

Chez l'adulte, l'utilisation de la doxycycline (ou de la clindamycine chez la femme enceinte ou l'enfant) en association à artésunate + quinine, pourrait être proposée en cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à l'artésunate (retour de zones d'Asie du Sud-Est ; voir question 1).

2. Autres traitements adjuvants

Il n'existe actuellement pas d'argument qui justifie l'utilisation de l'exsanguino-transfusion dans le paludisme grave d'importation, d'autant plus que le traitement de référence par l'artésunate est très rapidement parasiticide sur toutes les formes parasitaires.

Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-oedémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée, en dehors des très rares situations où une ADEM (*Acute Disseminated EncephaloMyelitis*) ou une vascularite cérébrale seraient associées au paludisme.

Aucun des autres traitements adjuvants (anticorps anti-TNF, chélateurs du fer, pentoxifylline, ciclosporine A, N-acétyl cystéine, levamisole, érythropoïétine, immunomodulateurs, oxyde nitrique inhalé, L-arginine …) n'a fait la preuve de son efficacité clinique.

Tableau 4-1. Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum* #§

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	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique

Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4% (car rarement > 2%), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

§ Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2%, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

*noradrénaline ou adrénaline

Tableau 4-2. Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à *P. falciparum* #

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	+

PAS : pression artérielle systolique

Si *Plasmodium vivax* : risque d'anémie important.

Question 5 : Comment prévenir le paludisme d'importation ?

Points forts

- la prévention du paludisme repose sur la protection personnelle contre les moustiques la nuit et la chimioprophylaxie si le risque le justifie
- des différentes mesures de protection contre les moustiques (répulsifs, moustiquaires imprégnées, imprégnations des vêtements) c'est la moustiquaire imprégnée qui est la plus efficace
- les indications de la chimioprophylaxie doivent reposer sur la balance bénéfice-risque : dans les situations de faible risque palustre, la balance n'est pas en faveur d'une prescription.
- le risque d'acquérir un paludisme est globalement 1000 fois plus important pour un séjour en Afrique sub-saharienne que pour un séjour en Asie ou Amérique tropicale
- à l'inverse de l'Afrique sub-Saharienne, les séjours touristiques « conventionnels » (séjours de moins d'un mois avec nuitées en zone urbaine) d'Asie et d'Amérique tropicales exposent à un risque faible où la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur d'une chimioprophylaxie

La prévention est basée sur 3 mesures

Tous les professionnels de santé, notamment médecins et pharmaciens, doivent savoir que la prévention du paludisme repose sur trois mesures préventives complémentaires :

- la protection contre les piqûres de moustiques ou Protection Personnelle Anti Vectorielle (PPAV)

- la chimioprophylaxie (CP) adaptée au risque selon le type de voyage (destination, période, …) et ses conditions de déroulement

- La connaissance du risque d'accès palustre au retour : cela impose d'envisager en urgence le diagnostic de paludisme devant toute fièvre

Plus de 90% des paludismes d'importation surviennent chez des voyageurs n'ayant pas observé, ou ayant mal suivi ces mesures. Les formes graves et mortelles sont souvent liées à un retard à la prise en charge d'un accès palustre.

Dans certaines situations peu fréquentes, un traitement présomptif d'urgence (ou traitement de réserve) peut être prescrit au voyageur, sous réserve d'une information précise sur les modalités de prise.

Les Centres de conseils aux voyageurs et de vaccination contre la fièvre jaune sont des structures de référence. Ils doivent assurer l'information épidémiologique auprès des professionnels de santé et les aider à l'analyse du risque palustre selon le voyage envisagé.

Actuellement le paludisme d'importation est observé, en France, pour près de 80% des cas chez des migrants originaire d'Afrique sub-saharienne. Outre une plus forte exposition au risque, une des explications est le moindre recours à la CP du fait notamment de son coût : dans le choix de l'antipaludique, cette dimension économique doit être prise en compte.

La protection personnelle anti vectorielle chez l'enfant et l'adulte (tableau 5.1 et 5.2)

Le paludisme est une maladie transmise par des moustiques du genre *Anopheles,* à activité essentiellement nocturne. La PPAV a pour but de réduire le contact Homme-vecteur. Trois outils ont fait la preuve de leur efficacité : la moustiquaire imprégnée d'un pyréthrinoïde de synthèse ; la protection vestimentaire avec le port de vêtements couvrants si possible imprégnés de perméthrine et l'application d'un répulsif sur les zones cutanées découvertes.

La PPAV peut être le seul mode de prévention du paludisme dans les situations de faible risque de paludisme. Lorsque l'évaluation du risque palustre justifie une chimioprophylaxie, elle doit y être systématiquement associée.

1. La moustiquaire imprégnée de pyréthrinoïdes

C'est le moyen de PPAV qui apporte le plus de protection (tableau 5.1).

Pendant le sommeil, son usage est recommandé quel que soit l'âge. Avant l'âge de la marche, cette mesure est à privilégier chez l'enfant éveillé. Par précaution et pour son confort, il faut laver le jeune enfant avant la mise sous moustiquaire pour enlever le répulsif appliqué précédemment.

2. Les vêtements imprégnés de perméthrine

Le port de vêtements imprégnés, amples et couvrant le maximum de peau, est recommandé à tout âge. Après une imprégnation par trempage, l'efficacité disparait au-delà de 5 lavages (un ou deux lavages après pulvérisation). Il faut néanmoins informer les voyageurs du risque de diffusion dans l'environnement de la perméthrine que fait courir le lavage (eau de rinçage).

3. Les répulsifs cutanés

Au niveau Européen, l'évaluation des répulsifs arrive à son terme. L'usage du DEET et celui de l'IR3535 ont été validés et les produits contenant l'une de ces molécules commencent à faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour leur commercialisation. Les décisions concernant la picaridine et le PMDRBO sont toujours en attente. A terme, tous les répulsifs commercialisés devront être titulaire d'une AMM.

Dans le cadre de la prévention du paludisme, les répulsifs sont utiles en soirée et surtout la nuit en dehors de la moustiquaire.

4. Mesures complémentaires

Il est possible d'utiliser de façon ponctuelle des produits insecticides en aérosol. Les serpentins insecticides ne doivent être utilisés que sur une période courte et en extérieur.

La ventilation et la climatisation ont une efficacité relative mais elles peuvent apporter une protection complémentaire. En ce qui concerne la climatisation, les systèmes de centrale de traitement de l'air apportent une efficacité bien meilleure que celle des appareils individuels.

Les insecticides diffusibles d'intérieur ont une efficacité là aussi modérée mais sont un appoint utile notamment pour les expatriations ou les séjours prolongés.

Les bracelets imprégnés, les émetteurs d'ultrasons, les produits homéopathiques, la vitaminothérapie et les huiles essentielles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

La chimioprophylaxie (CP)

Les indications de la CP doivent reposer sur la balance bénéfice-risque : bénéfice en termes d'éviction du risque de développer un paludisme, et risque d'effets secondaires, notamment graves, ou d'interactions médicamenteuses liés au médicament. Dans les situations de faible risque palustre, la balance n'est pas en faveur d'une prescription.

Même si les antipaludiques disponibles sont efficaces sur les espèces non *falciparum*, la CP cible essentiellement *P. falciparum* du fait de sa plus grande fréquence, de sa gravité potentielle et d'un risque de survenue situé principalement dans les 2 mois suivant le retour.

Dans les situations où on ne prescrira pas de CP, deux précautions sont de rigueur :

- maintien de la PPAV en la justifiant par l'éviction de la nuisance vectorielle pendant le séjour et celle éventuelle d'autres infections à transmission vectorielle

- signaler le séjour tropical en cas de fièvre au retour lors de la consultation faite en urgence

La prescription d'antipaludiques à titre prophylactique relève obligatoirement d'une ordonnance médicale.

1. Une chimioprophylaxie (CP) est-elle toujours indispensable ?

Le risque de transmission du paludisme au cours d'un voyage en zone tropicale dépend principalement :

- du continent et des zones visitées : en France la majorité des paludismes d'importation sont contractés en Afrique sub-saharienne (97 % en 2014). Dans la plupart des pays de la ceinture intertropicale d'Asie ou d'Amérique, la transmission se réduit à certaines zones limitées à l'écart du tourisme conventionnel et concerne essentiellement *P. vivax*

- de la saison : risque plus élevé en saison des pluies et dans les quelques semaines qui suivent

- de l'altitude : anophélisme faible à nul au-dessus de 1500 à 2000 m

- de la durée du séjour : si une seule piqûre suffit, la majorité des paludismes surviennent après des séjours de plus d'1 mois

- de la nature urbaine ou rurale de l'hébergement : absence ou quasi absence de transmission de *P. falciparum* en zone urbaine d'Asie et d'Amérique tropicales.

Dans les situations où le risque d'effets secondaires graves est équivalent voire plus important que le risque d'impaludation, il est licite de ne pas prescrire de CP. C'est en pratique le cas dans la plupart des régions touristiques d'Asie et d'Amérique tropicales, pour des séjours courts « conventionnels » (séjours de moins de 1 mois avec nuitées en milieu urbain). Dans ce cas le risque

se situe autour ou en dessous de 1/100 000 par mois d'exposition. Il est admis que l'estimation de la fréquence des effets secondaires graves, toutes molécules confondues, est du même ordre.

2. Quelles sont les indications de la chimioprophylaxie (CP) (tableau 5.3)?

Les situations épidémiologiques étant évolutives, les recommandations sont susceptibles d'être modifiées dans le temps. La référence à des documents actualisés comme le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire permet de suivre ces évolutions.

Le tableau 5.3 résume les indications selon la zone visitée, la durée et les conditions du séjour. Pour les séjours conventionnels (moins d'un mois avec nuitées en milieu urbain) en Amérique et Asie tropicales, la CP n'est plus justifiée en raison de la faiblesse du risque. La notion de nuitées en milieu urbain sous-entend que l'essentiel des nuits se passent dans ce contexte : une ou quelques rares nuitées en zone rurale ne remettraient pas en cause cette abstention de CP.

Il n'y a pas d'indication de CP dans les DOM-TOM situés en zone tropicale où il n'y a pas de transmission de paludisme (La Réunion, Polynésie, Nouvelle Calédonie) et à Mayotte (transmission locale actuellement quasi éteinte mais sous surveillance - voir texte long-). Pour la Guyane, où la transmission a beaucoup baissé, les indications proposées dans le tableau 5.3 s'appliquent.

Pour les séjours prolongés et l'expatriation, la CP doit être maintenue le plus longtemps possible lorsqu'elle est indiquée (Afrique sub-saharienne essentiellement). Doxycycline, méfloquine, chloroquine et association chloroquine-proguanil peuvent être prescrites sans limitation de temps. La limite à 3 mois fixée dans l'AMM en France pour l'atovaquone-proguanil est d'ordre administratif (pas de toxicité particulière sur une prescription plus longue). En cas de longs séjours et d'expatriation, on recommandera aux voyageurs et expatriés une CP de 3 à 6 mois puis d'évaluer la pertinence, auprès d'une source fiable, d'une CP prolongée, selon le type de séjour et la zone visitée. Si le risque de paludisme le justifie, une prescription au long cours, y compris pendant quelques années, est licite. Cette attitude est facilitée en zone sahélienne car la prise de la CP peut

se limiter à couvrir la saison des pluies, en se poursuivant 1,5 mois après la fin des pluies (CP saisonnière).

L'identification d'un référent médical local fiable est recommandée pour obtenir conseils, diagnostic et traitement en cas de fièvre.

En cas de traitement curatif bien conduit au retour, il n'est pas nécessaire de reprendre une CP.

Tableau 5.3 : indication de la chimioprophylaxie (CP) en zone d'endémie palustre selon le continent et les conditions de séjour. *A efficacité équivalente, le choix entre atovaquone-proguanil, méfloquine et doxycycline est discuté dans le tableau 5.4. Dans tous les cas la PPAV est recommandée (voir tableaux 5.1 et 5.2) et le séjour en zone tropicale doit être signalé en cas de fièvre.*

Type de séjour	Amérique tropicale et Caraïbes∞	Afrique sub-Saharienne⌂[1]	Asie du Sud et Sud-Est⌂[2]
Quelle que soit la durée, avec nuitées en milieu urbain	pas de CP	CP	pas de CP
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	pas de CP# TTR* si séjour en condition isolée**	CP	pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**
> 1 mois avec nuitées en zone rurale	avis spécialisé (à priori pas de CPΔ TTR* si séjour en condition isolée**)	CP	Avis spécialisé (à priori pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**)
expatriation prolongée	avis spécialisé (à priori pas de CPΔ TTR* si séjour en condition isolée**)	-Zone sahélienne : CP en saison des pluies✪¤ -Afrique centrale forestière : CP toute l'année¤	avis spécialisé (à priori pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**)

∞ : Haïti et République Dominicaine
: un séjour particulièrement exposé en zone rurale peut justifier une CP par chloroquine (ne concerne pas la zone côtière en République Dominicaine)
* : TTR = traitement de réserve (voir chapitre traitement curatif)
** : à plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité suffisante
✪ : début 1 mois après le début de la saison des pluies ; arrêt 1,5 mois après la fin des pluies
¤ : A reconsidérer au bout de 3 à 6 mois selon les conditions locales de transmission (avis spécialisé)
Δ : si une CP est retenue, la chloroquine est suffisante dans les Caraïbes et la plupart des pays d'Amérique Centrale (pas de résistance).
⌂[1] : le Yémen est le seul pays de la péninsule arabique où il existe un risque significatif de paludisme à *P falciparum*. Une CP est recommandée au-dessous de 2000 m (pas de CP à Sanaa située à 2200 m). ⌂[2] : en Papouasie Nouvelle Guinée, le risque de paludisme est plus élevé que dans le reste de la zone Asie-Pacifique : une CP est recommandée sauf pour un séjour uniquement en milieu urbain.

3. Quels sont les produits et les posologies recommandés ?

Si cinq antipaludiques sont disponibles, trois dominent les indications : association atovaquone-proguanil, doxycycline et méfloquine (Tableau 5.5). Ces trois antipaludiques ont une efficacité élevée et comparable. La demi-vie de la doxycycline étant courte une prise strictement quotidienne au même moment de la journée est indispensable. Le choix entre eux dépend en pratique essentiellement des possibilités financières des voyageurs et des contraintes de prise (tolérance et simplicité du schéma) (tableau 5.4).

La chloroquine est réservée aux rares indications de CP dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes (pas de résistance). L'association chloroquine-proguanil est réservée aux très rares situations où il y aurait une contre-indication aux trois principaux antipaludiques, en Afrique sub-saharienne seulement, et en informant le voyageur d'une efficacité limitée.

La tolérance de ces antipaludiques est globalement satisfaisante mais variable : l'atovaquone-proguanil et la doxycycline apparaissent globalement mieux tolérés que la méfloquine, l'association chloroquine-proguanil et la chloroquine.

Tableau 5.4 : critères de choix entre les 3 principaux antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie (voir posologies et modalités de prise tableau 5.5)

	coût	tolérance**	particularités
atovaquone-proguanil	moyen*	++	particulièrement adaptée aux séjours courts (poursuite seulement 7 jours après le retour)
doxycycline	faible	++	particulièrement adaptée aux voyageurs à budget limité
méfloquine	moyen	+	particulièrement adaptée aux séjours prolongés (prises hebdomadaires)

* : prix variable selon les pharmacies et la durée du séjour (boite de 12 cp)
** : ++ = globalement bonne avec très rares effets indésirables graves ; + : globalement moins bonne avec quelques effets indésirables graves

Le tableau 5.5 résume les conditions d'utilisation de ces cinq antipaludiques.

4. Situations particulières

4.1 : Femme enceinte

Une femme enceinte doit être informée des risques particuliers liés à la survenue d'un paludisme ce qui justifie une attention particulière à sa prévention.

La chloroquine et l'association chloroquine-proguanil peuvent être prescrites sans réserve en termes d'embryo-foetoxicité. Leur efficacité est cependant limitée dans les zones de résistances à la chloroquine : leur choix se limite aux situations où il n'y a pas d'autres solutions (contre-indication des autres molécules). En l'absence de contre-indication, la méfloquine peut être utilisée. L'association atovaquone-proguanil est par principe réservée à l'absence d'alternative du fait d'un recul encore limité.

La doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre (risque de coloration des dents de lait). Une grossesse doit être évitée pendant cette prophylaxie et les 8 jours suivant la dernière prise.

4.2 : Enfant

Les produits disponibles en France et les posologies sont indiqués dans le Tableau 5.5. Les indications sont les mêmes que chez l'adulte.

Il n'existe pas de forme galénique adaptée pour les moins de 6 ans ce qui impose de broyer les comprimés ou de prescrire auprès des pharmaciens une préparation magistrale. Chez le nourrisson de poids < 9 kg, le choix serait théoriquement limité en France à la chloroquine, ce qui nécessiterait

de renforcer les mesures anti-vectorielles (faible efficacité), moustiquaire imprégnée notamment. Cependant, la prescription, hors AMM, de méfloquine ou d'atovaquone-proguanil représente une alternative à partir de 5 kg.

En cas d'allaitement, chloroquine, proguanil et méfloquine sont possibles chez la mère mais la doxycycline est contre-indiquée et l'atovaquone-proguanil n'est envisageable que si l'enfant pèse plus de 5 kg.

4.3 : Populations migrantes

Les migrants d'origine sub-saharienne retournant temporairement dans leur pays représentent plus des trois-quarts des cas de paludisme d'importation. Ils doivent donc faire l'objet d'une attention particulière et bénéficier d'une chimioprophylaxie au même titre que les autres voyageurs. La contrainte est plus souvent financière, amenant à privilégier les molécules les moins onéreuses à efficacité égale.

4.4 : Sujet âgé

En cas de paludisme grave, l'âge est un facteur de risque considérable de mortalité. Cet élément peut être pris en compte dans l'indication d'une chimioprophylaxie.

4.5 : Patient infecté par le VIH

Il y a peu de données disponibles chez les personnes vivant avec le VIH qui voyagent. Il semble néanmoins que le risque de paludisme et les formes graves soient plus fréquents. S'il ne semble pas y avoir d'interactions cliniquement significatives entre antirétroviraux et antipaludiques, la doxycycline apparaît être l'antipaludique qui en entraine le moins. En pratique les antipaludiques doivent être utilisés aux doses usuelles.

4.6 : Séjours fréquents, courts et répétés

Dans les situations de séjours fréquents, courts et répétés en zone à risque (essentiellement Afrique sub-saharienne : personnel navigant des compagnies aériennes, hommes d'affaires …), les voyageurs pourraient être amenés à prendre une CP en continu au long cours. Lorsque ces séjours se passent en milieu urbain et dans des conditions protégées (hôtel à norme internationale, restaurants climatisés…), une abstention est licite sous réserve de l'utilisation d'une PPAV (répulsifs notamment) et de l'information du voyageur que toute fièvre doit être considérée comme d'origine palustre jusqu'à preuve du contraire. Cela impose de signaler impérativement le séjour en zone à risque. Par contre, si le motif du séjour implique des nuitées en zone rurale, la prise d'une CP est alors légitime, l'association atovaquone-proguanil permettant une prise limitée au retour de la zone à risque peut être privilégiée. Un traitement de réserve se discute au cas par cas lors de séjour en milieu isolé.

4.7 : période à risque de transmission insérée dans un séjour en zone non endémique

Lorsqu'un voyageur est exposé à un risque significatif de paludisme une partie seulement de l'ensemble de son séjour (par exemple séjour dans les réserves de l'Est de l'Afrique du Sud), si une CP est justifiée, elle peut être initiée seulement le jour de l'arrivée dans la zone à risque. Dans cette situation l'association atovaquone-proguanil est particulièrement adaptée en raison de la prescription limitée à 7 jours après avoir quitté cette zone à risque.

4.8 : Insuffisance hépatique et rénale

La méfloquine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

L'association atovaquone-proguanil est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

5. Place du traitement de réserve (cf chapitre traitement curatif)

Le traitement de réserve se discute en présence d'une fièvre sans possibilité d'une prise en charge fiable dans les 12 heures qui suivent. Il est limité, et à condition que les enjeux, indications et modalités de ce traitement soient bien compris, à des situations au cas par cas:

- situations d'isolement mettant les voyageurs à plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité suffisante
- séjours où les patients ne prennent pas de CP (séjours fréquents, courts et répétés, expatriations prolongées, risque faible)

La prise de ce traitement s'entend sur le lieu du séjour, en zone d'endémie et la prescription nominative doit faire mention des circonstances amenant à le prendre. Il ne doit pas être envisagé en France.

Si le voyageur débute un traitement de réserve, il doit solliciter rapidement un avis médical fiable.

En dépit de leur sensibilité élevée, les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme ne sont généralement pas recommandés pour l'autodiagnostic du voyageur.

6. Conclusion

La protection personnelle anti-vectorielle reste la base de la prévention du paludisme et peut être la seule prévention dans les zones à faible risque.

Les séjours touristiques de moins d'un mois avec nuitées en zone urbaine d'Asie et d'Amérique tropicales exposent à un risque faible, d'où une balance bénéfice/risque en défaveur d'une chimioprophylaxie.

A l'inverse en Afrique sub-saharienne où le risque de paludisme est considérablement plus élevé la chimioprophylaxie est recommandée.

Quel que soit le choix fait, les voyageurs doivent être informés que, en cas de fièvre, la survenue d'un paludisme doit toujours être envisagée au retour d'un pays intertropical, même après une chimioprophylaxie bien conduite. Cela impose de le signaler au médecin qui doit être consulté sans délai et qui doit prescrire les examens adéquats.

Tableau 5.1 : Stratégie de prévention personnelle antivectorielle contre les anophèles (et autres vecteurs nocturnes)

adapté de : PPAV working group. Personal protection against biting insect and ticks. Parasite 2011 ; 18 :93-111

<table>
<tr><th colspan="3">Séjour court ou itinérant</th><th colspan="2">Séjour long et fixe
(résidant, expatrié)</th></tr>
<tr><td>moustiquaire imprégnée* (++++)¤</td><td>OU ventilation/ climatisation (+)¤
ET
utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)¤</td><td>OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++)¤
ET
utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)¤</td><td>moustiquaire imprégnée* (++++)¤</td><td>OU ventilation/ climatisation (+)¤
ET
utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)¤</td></tr>
<tr><td colspan="3">Répulsifs cutanés en zone cutanée exposée** (++)¤</td><td colspan="2">Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)¤</td></tr>
<tr><td colspan="3">Vêtements longs idéalement imprégnés (++)¤</td><td colspan="2">Vêtements imprégnés (++)¤</td></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="2">Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+)¤</td><td colspan="2">Répulsifs cutanés à l'extérieur** (++)¤</td></tr>
<tr><td colspan="2">Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+)¤</td></tr>
</table>

* En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser une moustiquaire non imprégnée (la liste des produits commerciaux est disponible sur http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques)

** ne pas utiliser de répulsifs juste avant de se mettre sous moustiquaire (risque d'irritation par macération)

¤mesure de protection contre le paludisme d'efficacité :

importante : ++++ moyenne : ++ modérée : +

En grisé, mesures importantes supplémentaires en cas de période de transmission maximale ou en cas d'épidémie.

Tableau 5.2 : répulsifs recommandés contre les Anophèles selon l'âge

Age	Nb maximal d'applications par jour	DEET	Picaridine* (icaridine)	EBAAP (IR3535)	PMDRBO
6 mois – âge de la marche	1	30-50%	-	20%	20%
Age de la marche – 24 mois	2	30-50%	-	20%	20%
24 mois – 12 ans	2	30-50%	20-30%	20-35%	20-35%
> 12 ans	3	30-50%	20-30%	20-35%	20-35%
Femmes enceintes	3	30-50%	20-30%	20-35%	20-35%

* Picaridine : pas plus d'un mois consécutif

La liste des produits commerciaux est disponible sur http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques

Tableau 5.5 : conditions d'utilisation des cinq antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie

CHOIX PROPHYLACTIQUE	POSOLOGIE	DUREE	CONTRE-INDICATIONS & PRECAUTIONS D'EMPLOI
Atovaquone (ATQ) + proguanil (PG) (Malarone® et génériques) cp à 250/100 mg (adulte) et à 62,5/25 mg (enfant) (**prise au cours d'un repas**)	-1 cp adulte / jr (adulte et ≥40 kg) - enfants : Entre 5 et 7kg : ½ cp enfant (hors AMM) Entre 8 et 10 kg : ¾ cp enfant (hors AMM) entre 11 et 20 kg : 1cp enfant entre 21 et 30 kg : 2 cp enfant entre 31 et 40 kg : 3 cp enfant	début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et **7** jours après le retour	pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare) possible si grossesse en l'absence d'alternative possible si allaitement d'un enfant ≥ 5 kg insuffisance rénale sévère associations déconseillées : rifampicine (↓ATQ), metoclopramide (↓ATQ), efavirenz (↓ATQ), warfarine et coumariniques (risque hémorragique)
Méfloquine* (Lariam®) cp quadriséquable à 250 mg	une prise par **semaine** à jour fixe • <u>Adulte (≥ 45 kg):</u> 1 cp à 250 mg par semaine • <u>Enfant :</u> -5 à 14 kg: 5 mg/kg/semaine (1/8 cp) (hors AMM) -15 à 19 kg : 62,5 mg/semaine	1ère prise 10 jours avant le départ (tester la tolérance) puis toute la durée du séjour et 3 semaines après le retour	- enfants < 15 kg (< 5 kg en utilisation hors AMM) -antécédents psychiatriques et de convulsions -antécédents d'intolérance à la méfloquine -prudence en cas d'alpinisme ou de

	(1/4cp) -20 à 29 kg : 125 mg/semaine (1/2cp) -30 à 45 kg : 187,5mg/semaine (3/4cp)		plongée - insuffisance hépatique sévère - ↑ possible du QTc avec : kétoconazole, B bloquants, inhibiteurs calciques, anti-histaminiques …
doxycycline	• 100 mg/jour (adulte, enfants ≥ 40 kg) ; 50 mg/j (enfants < 40 kg, ≥ 8 ans)	début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour	-femme enceinte (> 2ème trimestre) et allaitante -enfant < 8 ans -association aux rétinoides : contre indication (risque d'HTIC) ; anticoagulants : à surveiller (risque hémorragique)
chloroquine (Nivaquine®) cp à 100 mg / sirop 25 mg pour 5 ml	• <u>Adulte :</u> 1 cp à 100 mg/jour (ou 1 cp à 300 mg x 2 /sem.) • <u>Enfant :</u> 1,5 mg/kg/jour <8,5kg : 12,5mg/j 8,5-<16kg : 25mg/j 16-<33kg : 50mg/j 33-<45kg : 75mg/j	début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour	pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare)
chloroquine (Nivaquine®)	• <u>Adulte :</u> 1 cp à 100 mg/jour • <u>Enfant :</u> 1,5 mg/kg/jour (cf plus haut)) • <u>Adulte :</u>	début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour	pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare)

+ proguanil (Paludrine®) cp à 100 mg	2 cp à 100 mg/jour (1 prise) • <u>Enfant :</u> 3 mg/kg/jour 9-<16kg : 50mg/j 16-<33kg : 100mg/j 33-45kg : 150mg/j		
ou <u>en combiné</u> chez l'adulte : Savarine®	1cp / jour	idem	idem

* : un document d'information sur les effets secondaires est disponible sur le site de l'ANSM ; une carte de surveillance est remise par le pharmacien