



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

Révision de la Conférence de Consensus 1999

Recommandations pour la Pratique Clinique 2008

Pr C. Rapp

Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

Espèces en cause ...

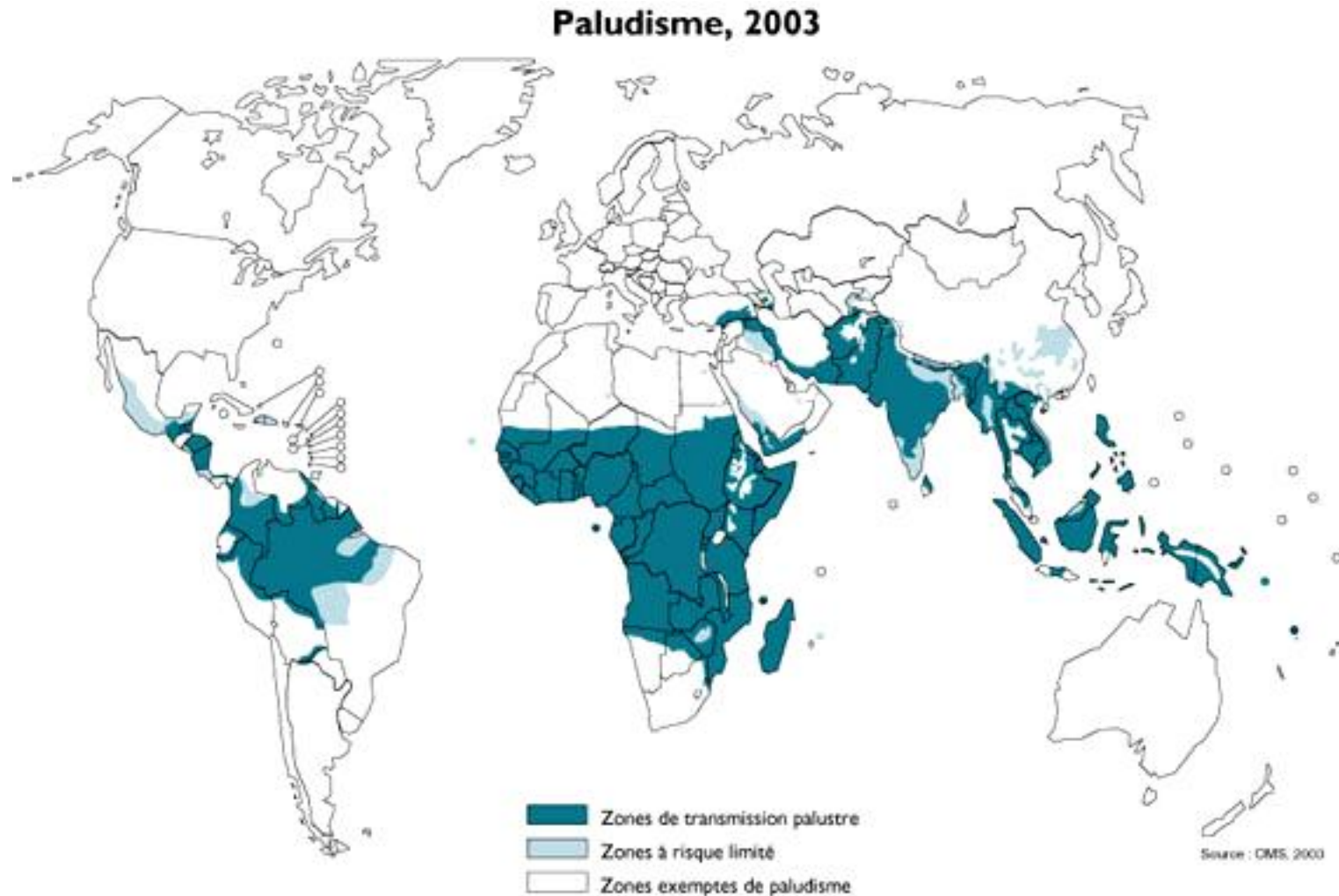
Plasmodium falciparum
accès simple, accès grave, décès

P. ovale
accès simple, rechutes

P. vivax
accès simple, rechutes,
rupture de rate
Exceptionnelles formes graves

P. malariae
accès simple

Répartition mondiale des paludismes



Distribution des 4 espèces de parasites pathogènes pour l'homme

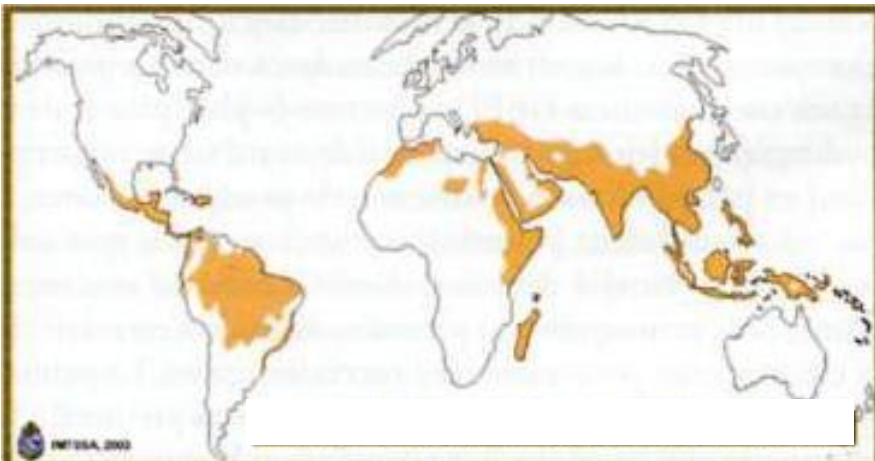
Plasmodium Falciparum +++



P. malariae



P. vivax



P. ovale



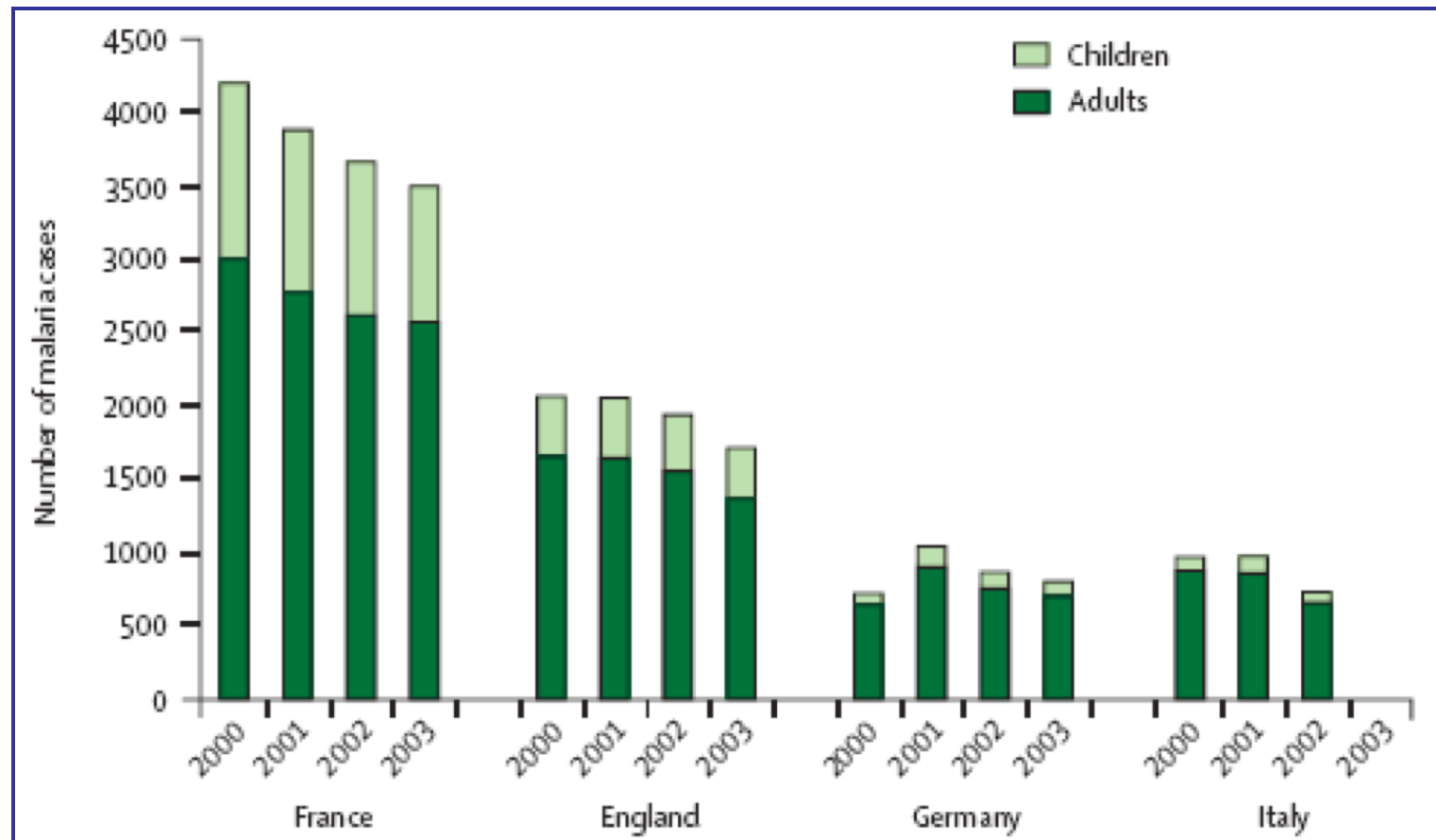
Le monde du paludisme d'importation chez le voyageur



30000 cas annuels de paludisme d'importation
estimés dans le monde

10000 cas mondiaux déclarés par an

Incidence du paludisme (adulte et enfant) dans les 4 pays européens les plus touchés

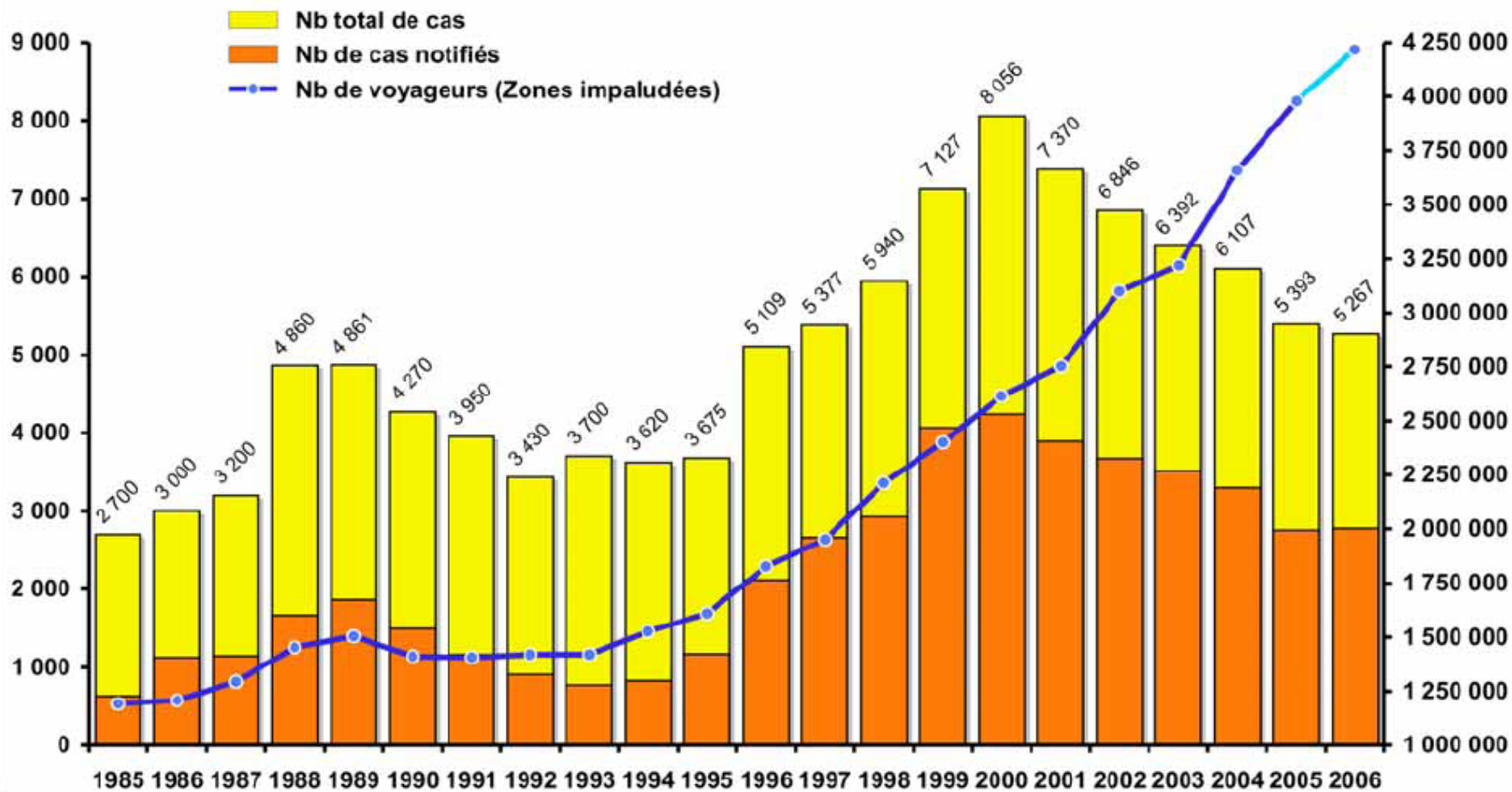


Le paludisme d'importation en France

- plus de 8 millions de français voyagent chaque année en zone tropicale
- 22% à 64% présentent des symptômes divers à leur retour
- 8% demandent des soins médicaux
- le paludisme explique 8% à 20% des motifs de consultation au retour d'une zone tropicale

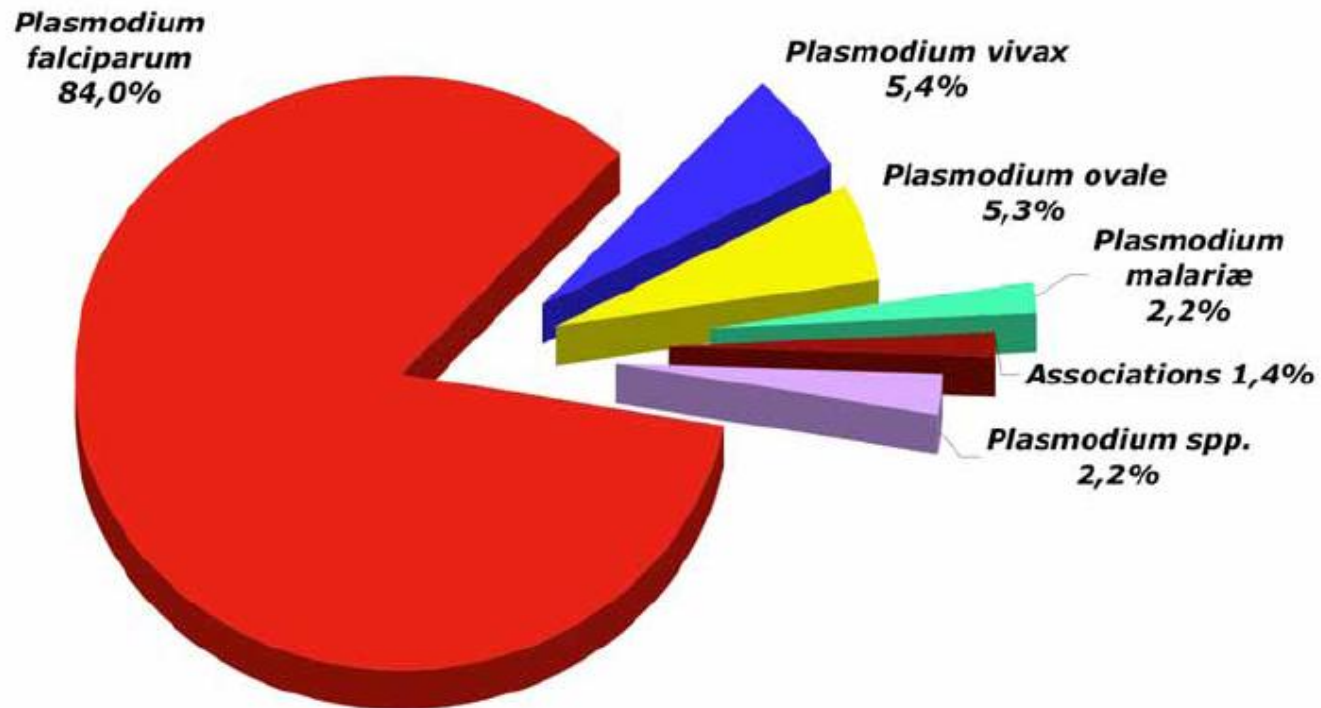
Question 1 : comment réduire les délais de diagnostic du paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

Evolution du nombre de cas notifiés et estimés



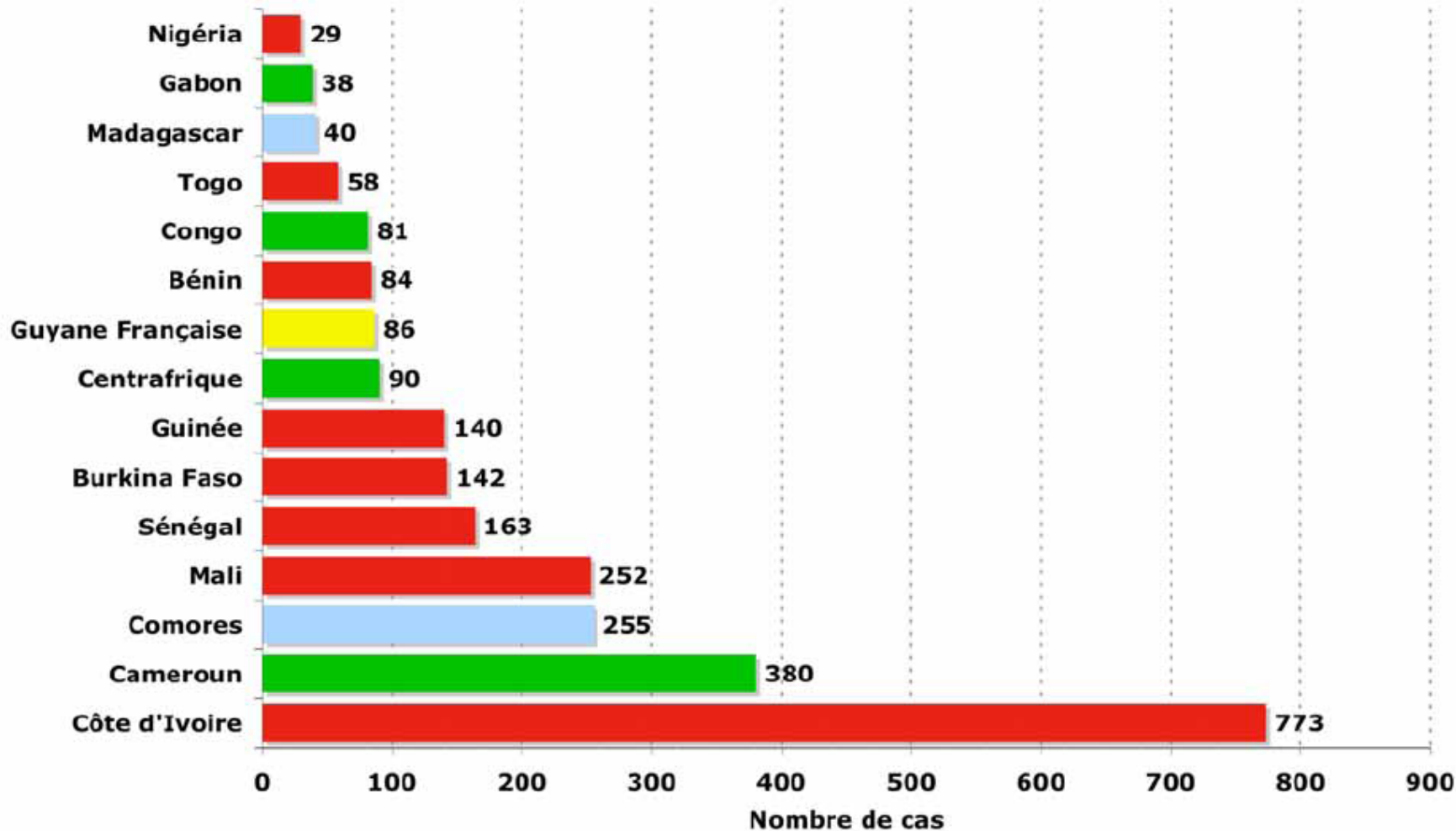
données CNR Paludisme

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



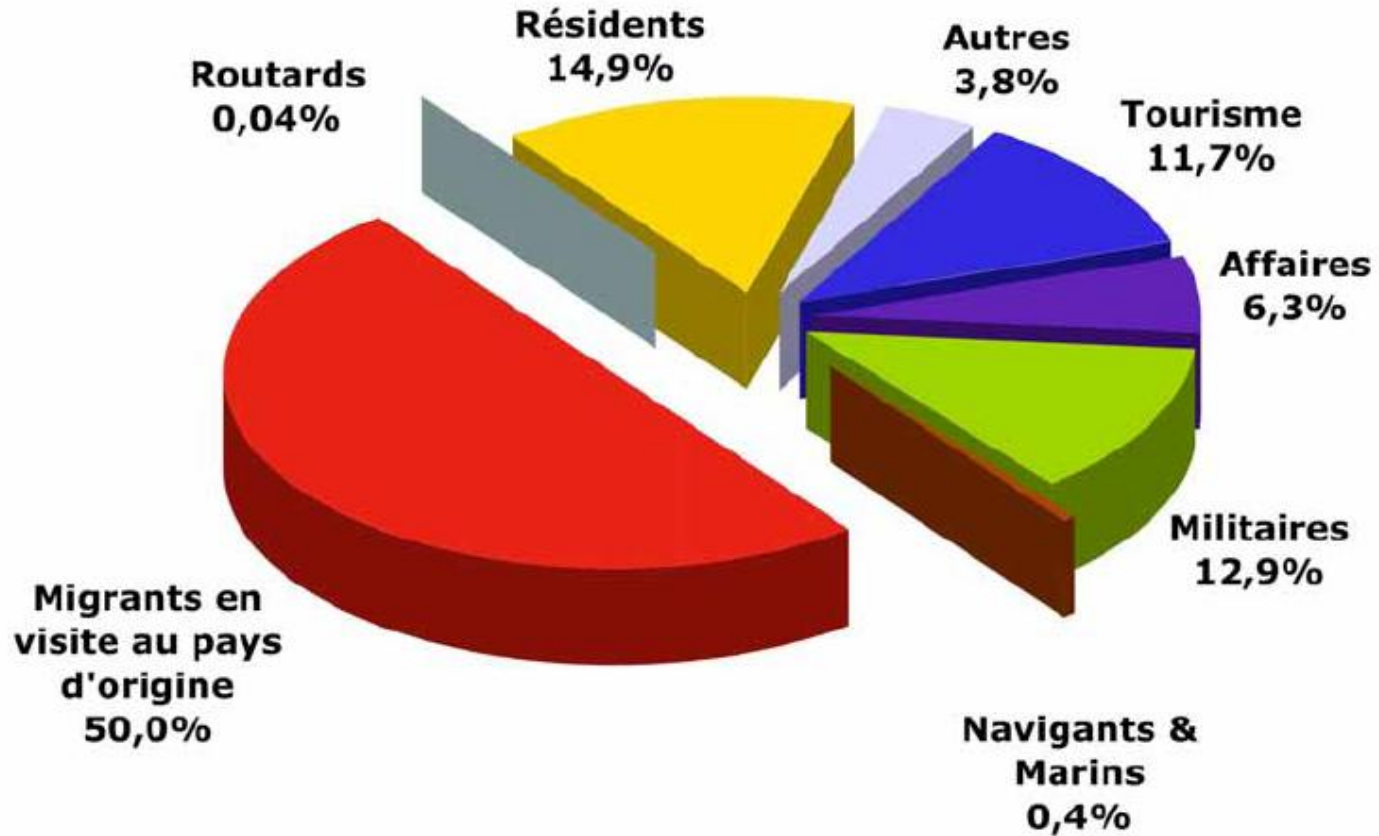
données CNR Paludisme

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



données CNR Paludisme

Nature occupationnelle des séjours (Année 2006 - N=2 582)



Paludisme, France métropolitaine, 2006

n= 2766

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

données CNR Paludisme

Paludisme d'importation

données épidémiologiques, 2001-2004

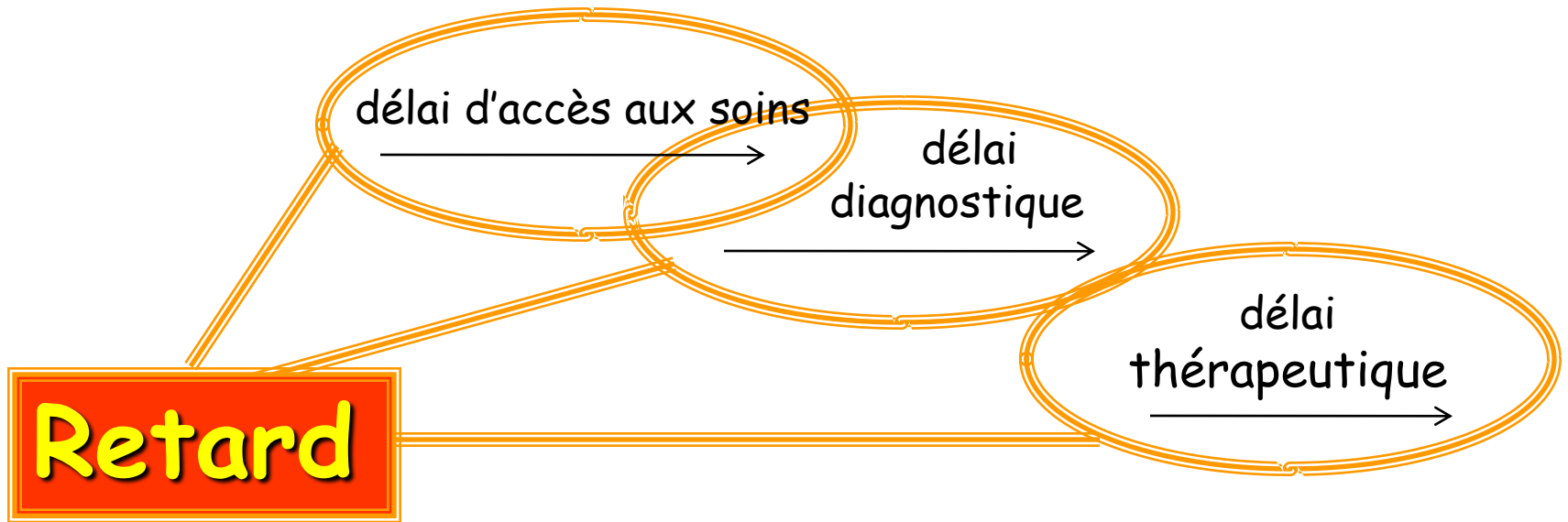
- prise de chimioprophylaxie alléguée	40%
- chimioprophylaxie suivie régulièrement	11%
- délai médian d'apparition des symptômes	5 j*
- délai médian de diagnostic	10 j*
- délai de recours aux soins	3 j
- accès simple	93%
- formes graves (parmi paludismes à <i>P.f.</i>)	4,5%

* : après retour en métropole

Décès par paludisme France métropolitaine

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

Chemin de soins d'un malade



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

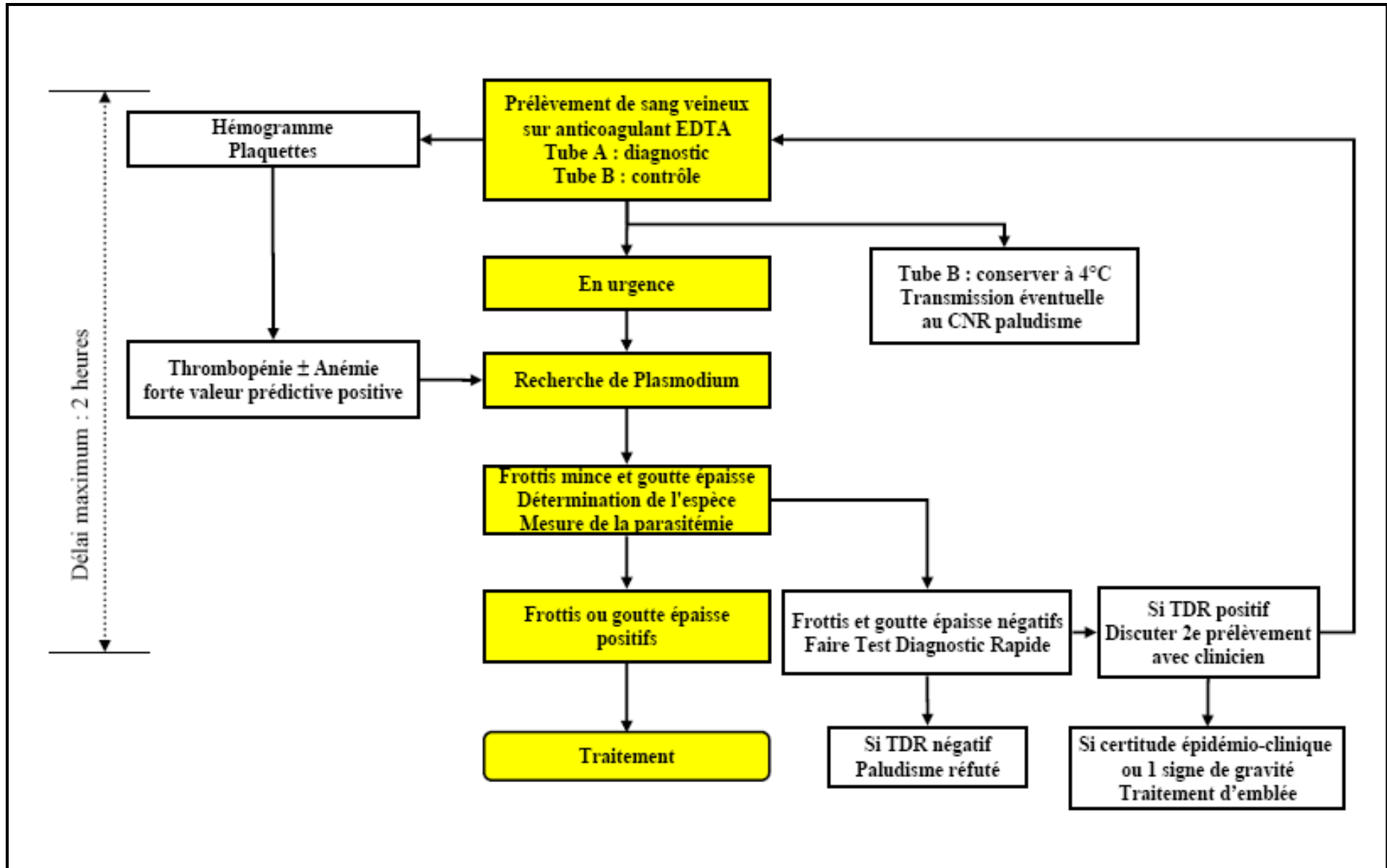
1. information des voyageurs (migrants)
amélioration de la prévention
2. formation initiale et continue des professionnels de santé
assurer la précocité du diagnostic
et l'adéquation du traitement
3. diagnostic parasitologique en urgence

Toute fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs, respiratoires, ou neurologiques, après un séjour en zone d'endémie, nécessite un avis médical urgent et la réalisation d'un diagnostic parasitologique en urgence.

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

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

Protocole du diagnostic parasitologique du paludisme



Peut-on traiter un paludisme sans confirmation parasitologique ?

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

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

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

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

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

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+++	<p>Toute défaillance neurologique incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 	+++
+++	<p>Toute défaillance respiratoire incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si VM ou VNI : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires 	+
+++	<p>Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension 	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte (2)

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématoците < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : <ul style="list-style-type: none"> - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie : <ul style="list-style-type: none"> - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L 	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> - créatininémie > 265 μmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L - diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation 	+++

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

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

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

Paludisme grave, France 2006

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

Qui hospitaliser en réanimation ?

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

⇒ évaluation initiale avec le réanimateur

- prise en charge

a- unité de réanimation lourde : ≥ 1 défaillance viscérale

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

b- unité de surveillance continue (post-réanimation)

patient à risque d'aggravation rapide : simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée (en règle de 10 à 15%), insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée

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

c- unité de médecine

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

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

Critères de prise en charge en ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés :

- disponibilité d'un diagnostic parasitologique fiable (contact direct entre le médecin et le biologiste),
- absence de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme simple, sans aucun signe de gravité clinique ou biologique,
- absence de trouble digestif (vomissements, diarrhée importante...),
- parasitémie < 2%,
- plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dl,
- créatininémie < 150 µmol/L,
- absence de facteur de risque : sujet physiologiquement âgé, sujet fragilisé par une pathologie sous-jacente, notamment cardiopathie, patient splénectomisé,
- absence de grossesse

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

Tous les critères suivants doivent être vérifiés (suite) :

- patient entouré
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement (déficit intellectuel, difficultés linguistiques...),
- garantie d'une délivrance immédiate du traitement à la pharmacie (enquête économique auprès du patient, disponibilité d'un stock d'antipaludiques dans les pharmacies de proximité),
- résidence à proximité d'un établissement hospitalier, contact médical identifié, n° de téléphone fourni,
- possibilité d'une consultation de suivi à J3, J7 et J28 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable).

Antipaludiques disponibles

Atovaquone-proguanil (Malarone®)

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

Antipaludiques disponibles

Artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)

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

Antipaludiques disponibles

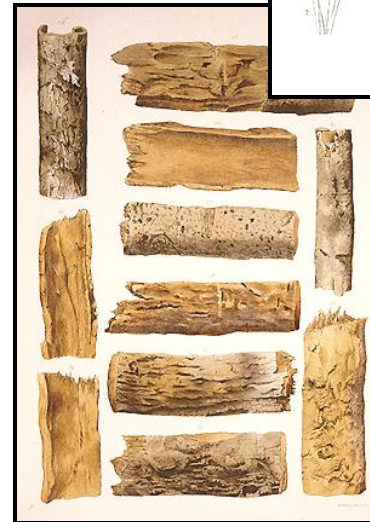
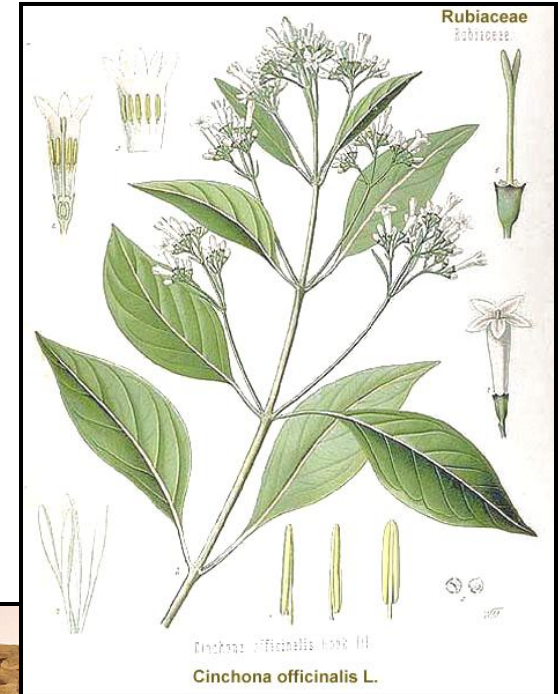
Méfloquine (Lariam®)

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

Quinine

Référence historique pour Pf

- Quinine, QUINIMAX ®
- amp à 125 et 500 mg, IM ou IV
- cp à 125 et à 500 mg
- Posologie en quinine-base ++



Optimisation du traitement par quinine

- posologie exprimée en quinine base
- prise en compte de la pharmacocinétique et des effets secondaires

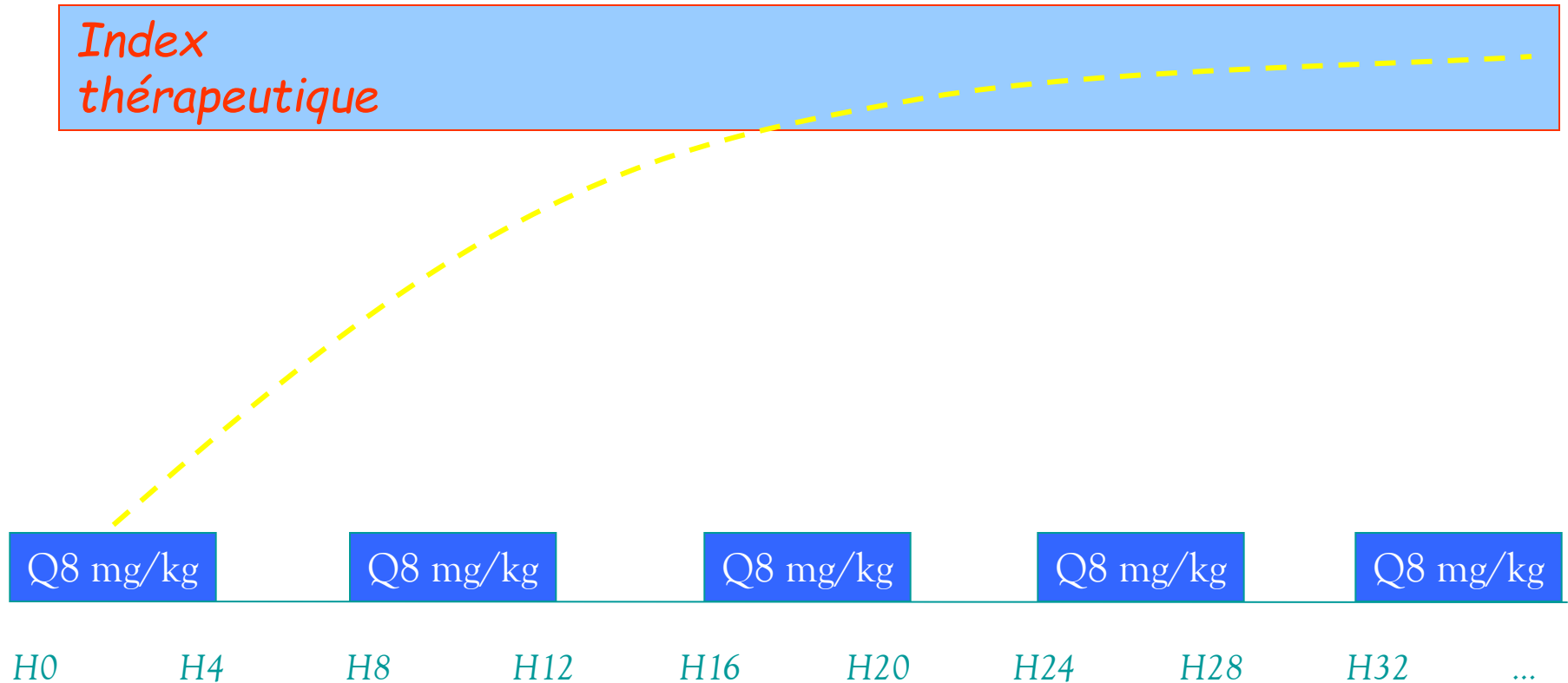
augmentation des posologies proches du seuil toxique

quininémie efficace obtenue en plusieurs heures

toxicité veineuse et cardiaque : perfusion IV > 4 heures

apport contemporain de glucose

Protocole « paludisme non compliqué »



Effets secondaires de la quinine

- **Cinchonisme = imprégnation quininique**
 - à partir de J3
 - acouphènes, hypoacousie, vertiges, céphalée, asthénie
 - nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale
 - résolutif à l'arrêt du traitement
- **Effet pro-arythmogène**
 - allongement du QT → à surveiller ++

Maîtrise de la quinino-résistance

- Amérique du Sud, Asie du Sud-est

- Associations quinine-antibiotique

Quinine + doxycycline 200 mg/j x 7 j

ou clindamycine 10 mg/kg x 2/j x 7j

ou érythromycine 2-3 g / 24h x 7j

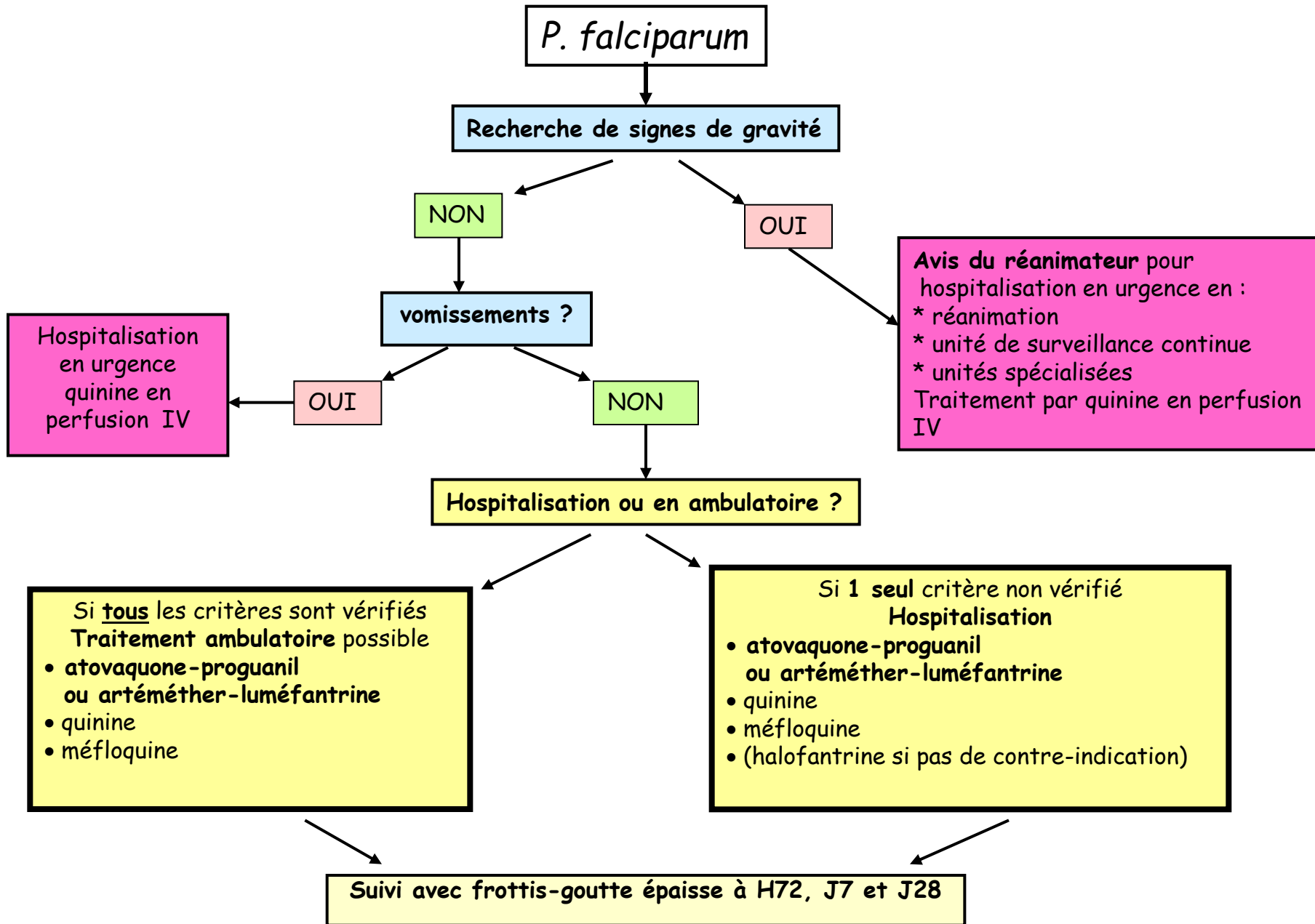
Schémas de traitement (adulte)

- 1^{ère} intention :
 - atovaquone-proguanil (Malarone®)
 - ou arthéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)
- 2^{ème} intention :
 - quinine (Quinimax®, Surquina®)
 - ou méfloquine (Lariam®)
- 3^{ème} intention, dans des situations particulières et uniquement en hospitalisation :
 - halofantrine (Halfan®)

Antipaludiques (adultes)

antipaludique	choix	posologie
atovaquone-proguanil (Malarone®)	1 ^{ère} ligne	- 4 cp en 1 prise/jour, au cours d'un repas, pendant 3j consécutifs à 24 h d'intervalle - à partir de 40 kg
arthéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)	1 ^{ère} ligne	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras - à partir de 35 kg
quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafran®)	2 ^{ème} ligne	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7_jours (= 1 cp à 500 mg x 3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - perfusion IV si vomissements (même posologie)
méfloquine (Lariam®)	2 ^{ème} ligne	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - en pratique: 3 cp, puis 2 cp, puis 1 cp (si > 60 kg)
halofantrine (Halfan®)	3 ^{ème} ligne	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 ^{ème} cure à J7-J10 chez le non immun (à dose réduite) - en milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} prise)

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



Situations particulières

- femme enceinte

- seule la **quinine** a fait la preuve de son innocuité
- atovaquone-proguanil non contre-indiquée, peut être envisagée si nécessaire, en l'absence d'alternative
- méfloquine réservée aux contre-indications et résistances à la quinine
- artéméther-luméfantrine non recommandée
- halofantrine contre-indiquée

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

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

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*

- il n'y a pas lieu de reprendre une chimioprophylaxie après un traitement curatif avec n'importe lequel des 5 produits cités, sauf en cas de nouveau séjour en zone d'endémie
- surveillance clinique et biologique avec FGE à :
 - H72** (J3) : la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale
 - J7** : la parasitémie doit être négative
 - et **J28** (détection des rechutes tardives)

Question 4 : modalités du traitement
d'une forme grave de paludisme à
Plasmodium falciparum

Paludisme grave de l'adulte

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

Place des dérivés de l'artémisinine par voie parentérale

- **artésunate IV** ou artéméther IM en monothérapie
- efficacité et bonne tolérance démontrées dans le paludisme grave de l'enfant et de l'adulte
- artésunate IV non disponible en France
- **artéméther IM (Paluther®) disponible en ATU nominative**
posologie : 1,6 mg/kg /12h à J1, puis 1,6 mg/kg/j pendant 4 à 7 j
- indications :
 - suspicion de résistance à la quinine
 - contre-indications formelles à la quinine
(fièvre bilieuse hémoglobinurique, allergie)

Surveillance spécifique

- contrôle de la glycémie toutes les heures pendant la dose de charge, puis toutes les 4 h
- surveillance de la parasitémie jusqu'à négativation
- contrôle quotidien de la quininémie pendant 72 h
- si insuffisance rénale ou hépatique, contrôle de la quininémie pendant toute la durée du traitement
- ECG avant le traitement puis tous les jours, monitoring scopique

Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

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

exsanguino-transfusion non justifiée
corticothérapie à but anti-œdémateux non recommandée

Références utiles

Texte court : www.infectiologie.com

Texte long : www.infectiologie.com

HCSP (BEH) : www.invs.sante.fr/beh

OMS : www.who.int/ith

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

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

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