



## **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-Salpêtrière, 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 Référence 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 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 d'importation (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 ?**

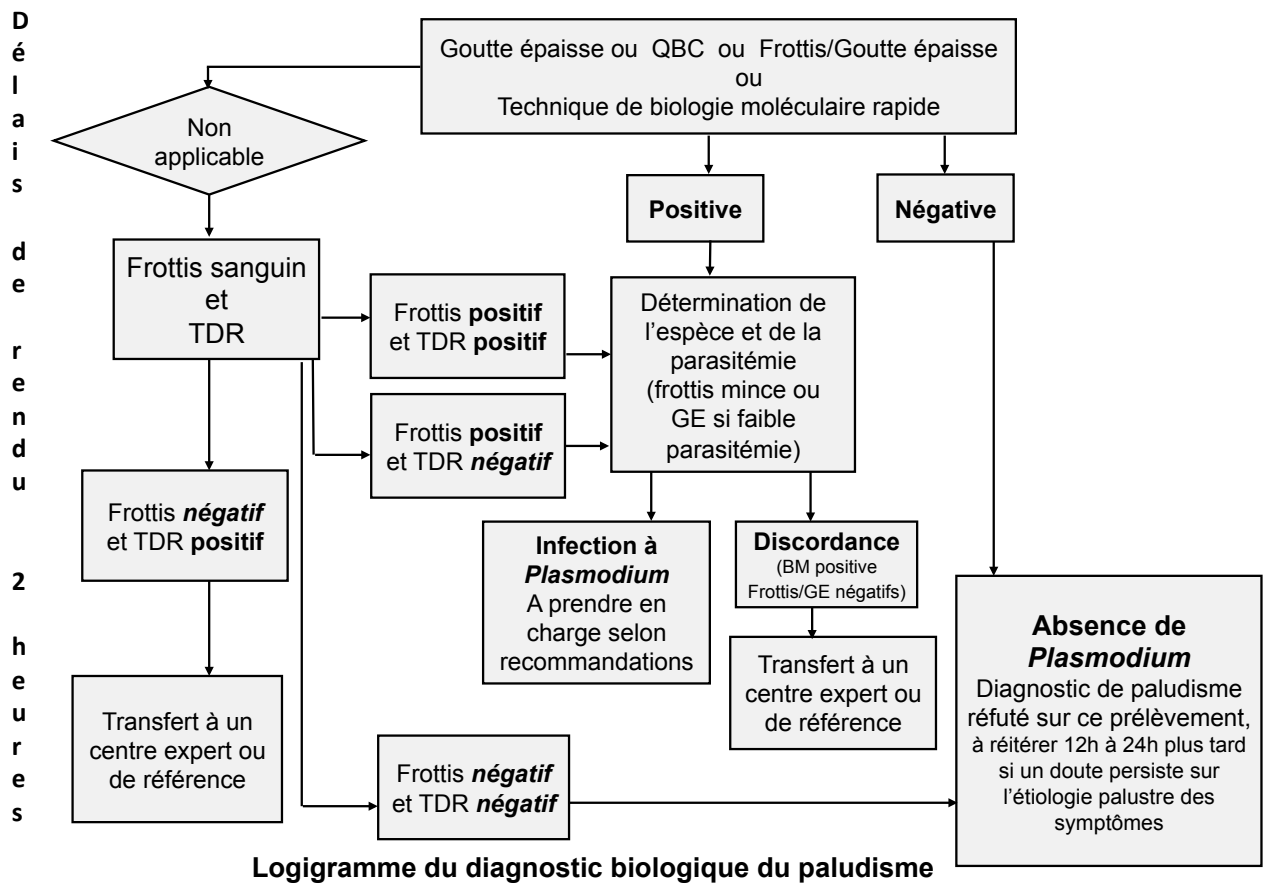
### **Points forts**

- 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%).

## 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).





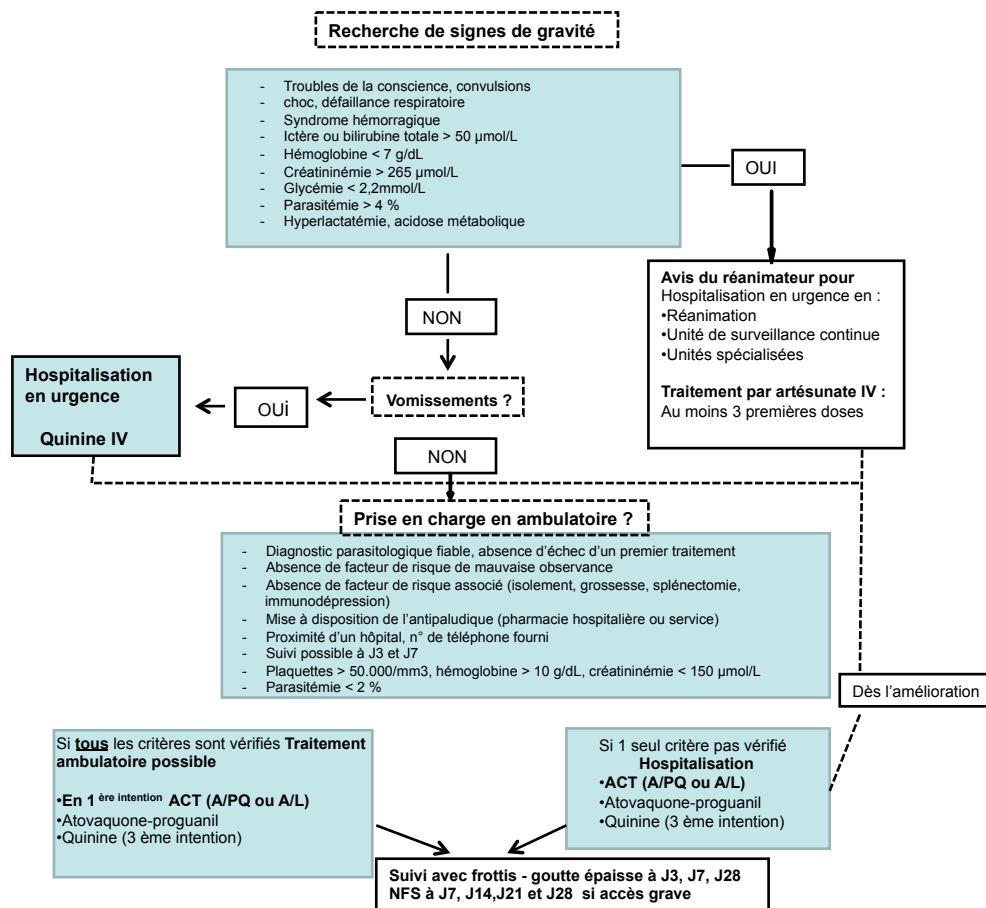
### **Question 3 : Modalités de prise en charge d'une forme non compliquée de paludisme d'importation (adulte/enfant)**

#### **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 1<sup>er</sup> trimestre. A partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, l'artémether-luméfantine 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).

Figure 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-Luméfántrine

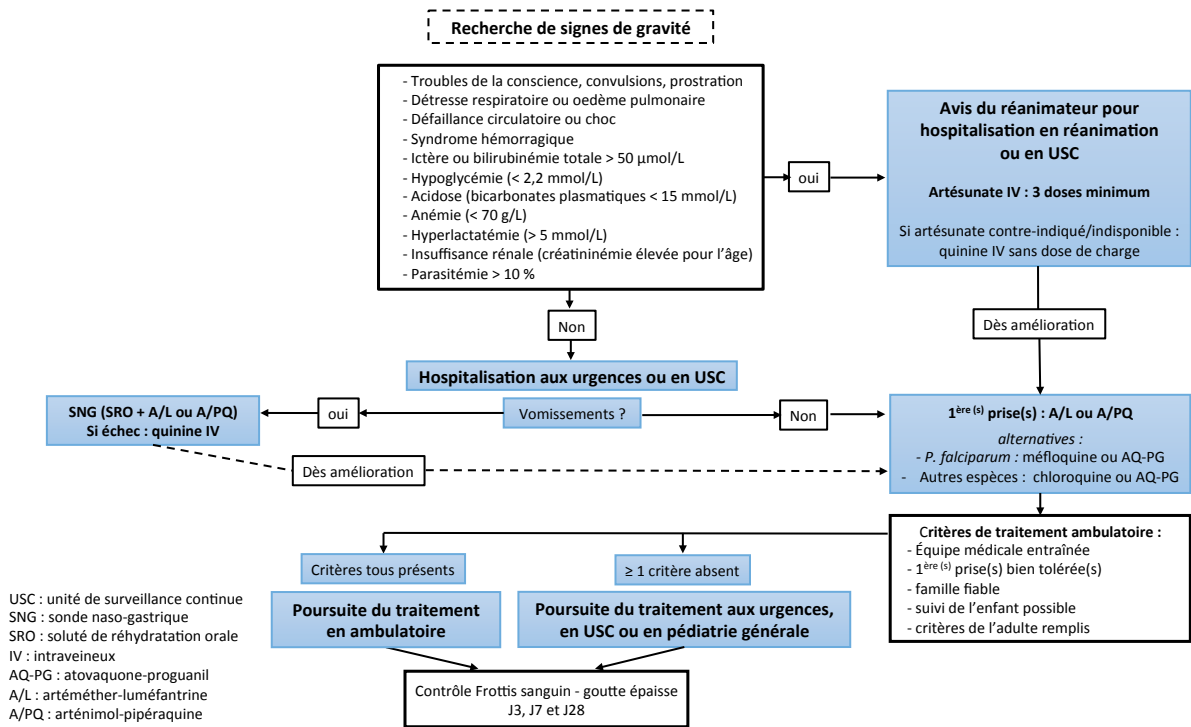
**Tableau 1. Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme non compliqué d'importation à *Plasmodium. falciparum* avec critères de choix**

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
<b>Artémimol + pipéraquline</b> <b>Eurartésim®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Posologie simple</li> <li>. Prise à jeun</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles de la conduction</li> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs</li> <li>. (4cp si P &gt;75kgs)</li> </ul>
<b>Artéméther+ Luméfantrine</b> <b>Riamet®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Faible biodisponibilité (luméfantrine)</li> <li>. Troubles de la conduction</li> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse (1<sup>er</sup> trimestre) et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 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)</li> <li>. A partir de 35 kgs.</li> </ul>
<b>Atovaquone+ Proguanil</b> <b>Malarone®</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> <li>. Génériques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vomissements</li> <li>. Faible biodisponibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Aucune sauf allergie à l'un des constituants</li> <li>. Insuffisance rénale sévère (DFG &lt; 30 ml/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Nausées et vomissements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total</li> <li>. A partir de 40 kgs</li> </ul>
<b>Quinine</b> . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Possible si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tolérance moyenne</li> <li>. Traitement long</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare)</li> <li>. Troubles de conduction de haut degré*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2)</li> <li>. Troubles du rythme (surdosage)</li> <li>. Hypoglycémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j)</li> <li>. Perfusion IV si vomissements (même posologie)</li> </ul>

\*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 entraîner une réduction de posologie.

**Figure 2 : Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant**



**Tableau 2 - Traitements oraux du paludisme d'importation non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France**

Antipaludique	Ligne de traitement	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi *
<b>Artéméter + luméfantrine</b> <b>Riamet®</b> Cp à 120 mg/20 mg	1 <sup>ère</sup> 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
<b>Artémimol + pipéraquline</b> <b>Eurartésim®</b> Cp à 320 mg/40 mg	1 <sup>ère</sup> 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)
<b>Atovaquone + proguanil</b> <b>Malarone®</b> Cp adultes à 250 mg/100 mg Cp enfants à 62,5 mg/25 mg  <b>Atovaquone/Proguanil®</b> (génériques)	2 <sup>ème</sup> 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
<b>Méfloquine</b> <b>Lariam®</b> Cp à 250 mg	2 <sup>ème</sup> 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
<b>Quinine</b> <b>Quinimax®</b> Cp à 500 et 125 mg <b>Quinine Lafran®</b> Cp à 500 et 250 mg <b>Surquina®</b> Cp à 250 mg	3 <sup>ème</sup> 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

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

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

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.

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*

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 de prise en charge 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. Sauf exception, elle doit être initiée 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.

## **Traitement par l'artésunate IV**

L'artésunate (AS) est disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative à confirmation différée, ce qui permet de le commander à l'avance et de le pré-positionner à la pharmacie ou en réanimation, afin qu'il 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'AS au lien suivant :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/01d138a64031bcf9f37fa2737308caa5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01d138a64031bcf9f37fa2737308caa5.pdf).

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. Les modalités de préparation et de perfusion de l'AS sont détaillées dans le texte court et dans le PUT.

### **\*Contre-indication**

Allergie à l'artémisinine ou à ses dérivés.

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

Perfusions IV 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. Puis lorsqu'une prise orale est possible (présence d'un transit digestif et absence de vomissements), un relais *per os* dans un délai de 8 à 12 heures par un traitement complet de 1<sup>ère</sup> intention du paludisme simple est recommandé : arténimol/pipéraquline ou artéméther/luméfantine.



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

Perfusions IV de 3 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. Puis si le relais *per os* est possible, appliquer les mêmes modalités que celles exposées ci-dessus pour l'adulte.

### **Surveillance**

Après un traitement par AS IV, une attention particulière est portée au risque d'hémolyse (PADH pour *Post Artesunate Delayed Hemolysis*) différée à la deuxième ou troisième semaine après le début du traitement (15% des patients). Un suivi spécifique est recommandé : recherche des signes cliniques d'anémie et des stigmates biologiques d'hémolyse à J7, J14, J21 et J28, en parallèle au suivi parasitologique (frottis à J3, J7, J28).

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

**Tableau 3. Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *Plasmodium. falciparum***

Pronostic	<i>Critères cliniques et/ou biologiques</i>	Fréquence
+++	<b>Défaillance neurologique incluant :</b> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s)	+++
+++	<b>Défaillance respiratoire incluant :</b> - si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg - si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	<b>Défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l	++
++	<b>Hémorragie :</b> définition clinique	+
+	<b>Ictère :</b> clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	<b>Anémie profonde :</b> hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20%	+
+	<b>Hypoglycémie :</b> glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	<b>Acidose :</b> bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	<b>Hyperlactatémie :</b> > 2 mmol/l ( <i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	<b>Hyperparasitémie :</b> > 4% (voir texte long)	+++
++	<b>Insuffisance rénale :</b> 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. Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à *Plasmodium falciparum***

Pronostic	Critères cliniques et ou biologiques	Fréquence
+++  + +++ +++ +	<b>Défaillance neurologique incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obnubilation, confusion, somnolence, prostration</li> <li>- Troubles de conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15</li> <li>- Coma avec score de Glasgow &lt; 11</li> <li>- Convulsions répétées (&gt; 1/24h)</li> </ul> <b>Défaillance respiratoire incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes cliniques de détresse respiratoire aiguë</li> <li>- Polypnée d'acidose de Küssmaul</li> <li>- Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire</li> </ul> <b>Défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 1 an : PAS &lt; 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique</li> <li>- &gt; 1 an : PAS &lt; 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique</li> </ul> <b>Hémorragie :</b> saignement anormal défini cliniquement  <b>Ictère :</b> clinique	+++  +++ +++ +++  +++  + +  ± +
+  +++  +++  +++  ±  ++	<b>Anémie profonde :</b> hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 %  <b>Hypoglycémie :</b> glycémie < 2,2 mmol/l  <b>Acidose métabolique :</b> bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou excès de base < -8 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35  <b>Hyperlactatémie :</b> > 5 mmol/l  <b>Hyperparasitémie :</b> > 10 % (voir texte long)  <b>Insuffisance rénale :</b> 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

**Tableau 5 : 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*

Séjour court ou itinérant			Séjour long et fixe (résidant, expatrié)	
moustiquaire imprégnée* (++++) $\square$	OU ventilation/ climatisation (+) $\square$ ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) $\square$	OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++) $\square$ ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) $\square$	moustiquaire imprégnée* (++++) $\square$	OU ventilation/ climatisation (+) $\square$ ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) $\square$
Répulsifs cutanés en zone cutanée exposée** (++) $\square$			Moustiquaires de fenêtres et de portes (++) $\square$	
Vêtements longs idéalement imprégnés (++) $\square$			Vêtements imprégnés (++) $\square$	
Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+) $\square$			Répulsifs cutanés à l'extérieur** (++) $\square$	
			Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+) $\square$	

\* 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)

$\square$  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 6 : répulsifs recommandés contre les Anophèles selon l'âge**

<b>Age</b>	<b>Nb maximal d'applications par jour</b>	<b>DEET</b>	<b>Picaridine* (icaridine)</b>	<b>EBAAP (IR3535)</b>	<b>PMDRBO</b>
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 7 : 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 8. Dans tous les cas la PPAV est recommandée (voir tableaux 5 et 6) et le séjour en zone tropicale doit être signalé en cas de fièvre.*

Type de séjour	Amérique tropicale et Caraïbes <sup>∞</sup>	Afrique sub-Saharienne <sup>Δ</sup> <sup>1</sup>	Asie du Sud et Sud-Est <sup>Δ</sup> <sup>2</sup>
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⊕ <sup>⊗</sup> -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).

Δ<sup>1</sup> : 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). Δ<sup>2</sup> : 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.

**Tableau 8 : critères de choix entre les 3 principaux antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie (voir posologies et modalités de prise tableau 9)**

	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



**Tableau 9 : conditions d'utilisation des cinq antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie**

CHOIX PROPHYLACTIQUE	POSOLOGIE	DUREE	CONTRE-INDICATIONS & PRECAUTIONS D'EMPLOI
<p>Atovaquone (ATQ) + proguanil (PG) (Malarone® et génériques) cp à 250/100 mg (adulte) et à 62,5/25 mg (enfant) <b>(prise au cours d'un repas)</b></p>	<p>-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</p>	<p>début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 7 jours après le retour</p>	<p>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)</p>
<p>Méfloquine* (Lariam®) cp quadriséquable à 250 mg</p>	<p>une prise par <b>semaine</b> à jour fixe • <u>Adulte</u> (≥ 45 kg): 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</p>	<p>1ère prise 10 jours avant le départ (tester la tolérance) puis toute la durée du séjour et 3 semaines après le retour</p>	<p>- enfants &lt; 15 kg (&lt; 5 kg en utilisation hors AMM) -antécédents psychiatriques et de convulsions -antécédents d'intolérance à la méfloquine -prudence en cas d'alpinisme ou de</p>

	(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 (> 2 <sup>ème</sup> trimestre) et allaitante  -enfant < 8 ans  -association aux rétinoïdes : 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)

• Enfant :

3 mg/kg/jour

9-<16kg : 50mg/j

16-<33kg : 100mg/j

33-45kg : 150mg/j

1cp / jour

idem

idem

ou en combiné

chez l'adulte :

Savarine®

---

\* : 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