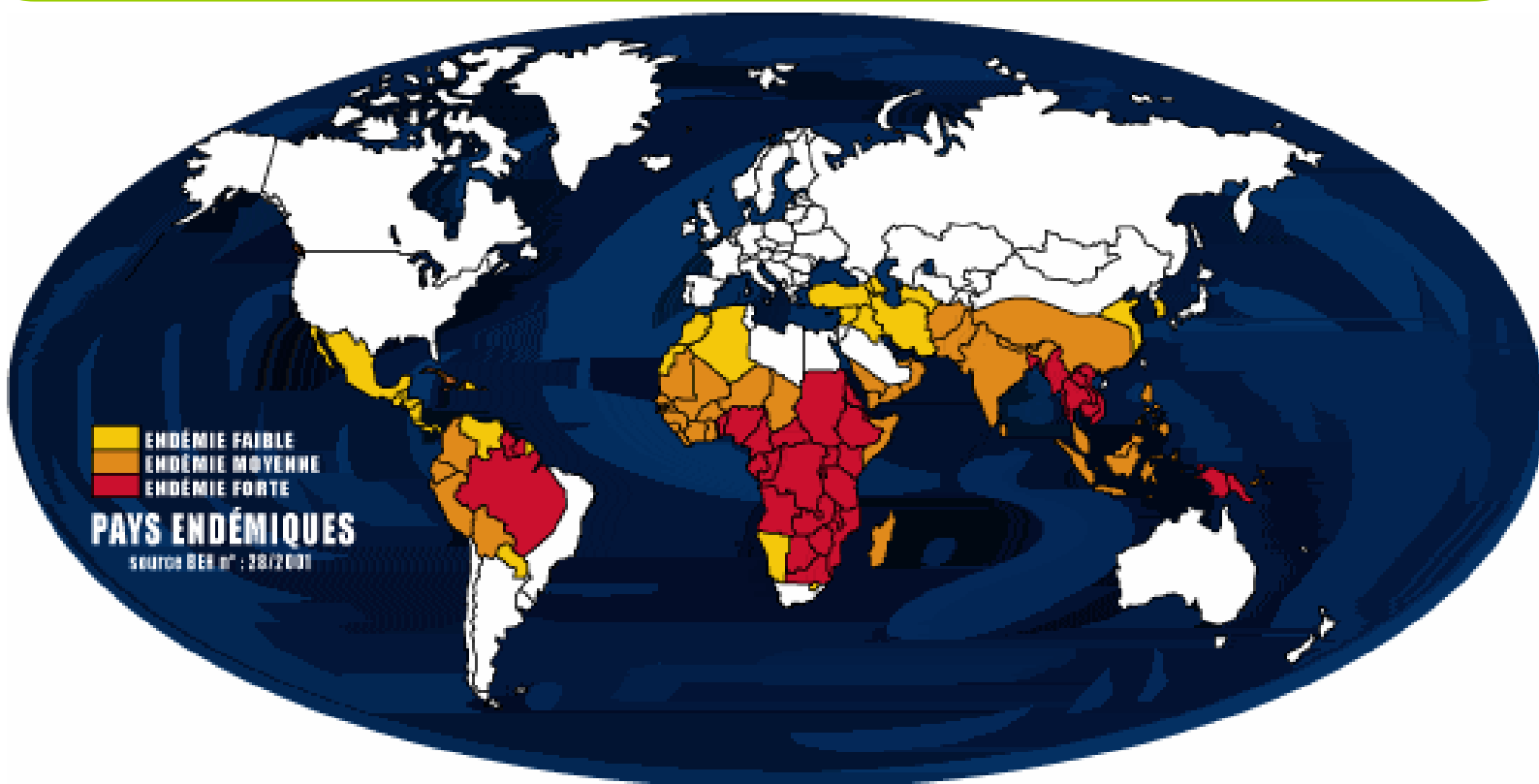


# *Dernières recommandations sur la prévention et le traitement du paludisme*

BEH Juin 2005

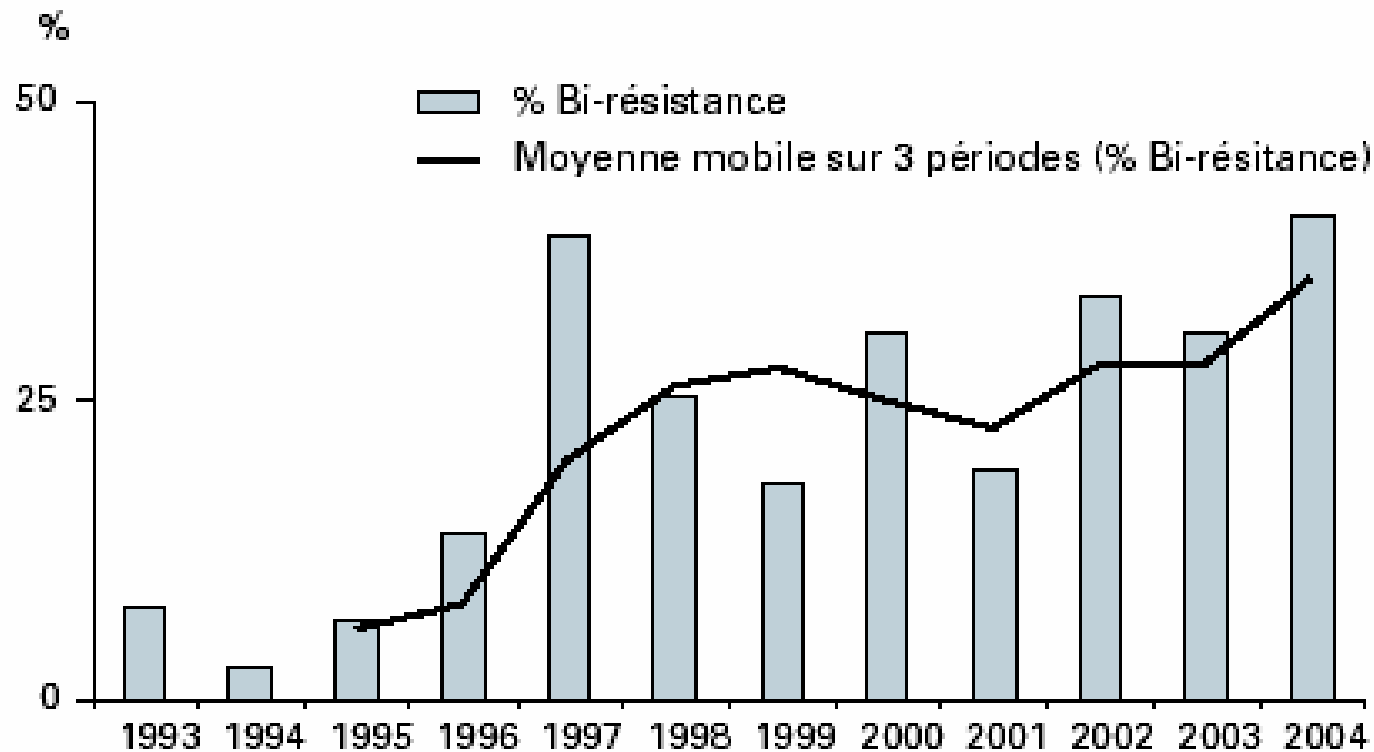


# Évolution de la chimiosensibilité du paludisme d'importation en France en 2003-2004

Eric D'Ortenzio, Rémy Durand, Bruno Pradines, Daniel Parzy, Jacques Le Bras

BEH 24-25/2005

## Fréquence de résistance à l'association chloroquine-proguanil des isolats de *P. falciparum* importés de 16 pays africains en 1993-2004



# Dernières recommandations sur la prévention et le traitement du paludisme

## I. EPIDEMIOLOGIE

## II. PREVENTION

- A. Réduire le risque de piqûres de moustiques
- B. Chimio prophylaxie

## III. TRAITEMENT

- A. Conférence de consensus prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*; Avril 99
- B. Traitement du paludisme en Guyane (*3ème conférence de consensus; Octobre 2002*)
- C. Actualité dans le traitement du Paludisme à *P. falciparum* fortement marquée par le développement d'associations thérapeutique

# EPIDEMIOLOGIE

---

## A. Nombre de cas de paludisme d'importation à diminué en 2001 (CNREPIA)

- ✓ 7370 cas en 2001
- ✓ Diminution de 10% en 2002

## B. Pays de contamination

- ✓ 95% des cas = Afrique subsaharienne

## C. Cas importés en France

- ✓ 450 cas pour 100 000 voyageurs
- ✓ 2/3 des cas sont originaires d'Afrique subsaharienne, non informés par les mesures prophylactiques

## D. Chimiorésistance de *P. falciparum*

- ✓ chloroquine – proguanil : Stables depuis 1996 en Afrique
- ✓ Pas d'émergence de méfloquinorésistance en Afrique

# Dernières recommandations sur la prévention et le traitement du paludisme

## I. EPIDEMIOLOGIE

## II. PREVENTION

- A. Réduire le risque de piqûres de moustiques
- B. Chimio prophylaxie

## III. TRAITEMENT

- A. Conférence de consensus prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*; Avril 99
- B. Traitement du paludisme en Guyane (*3ème conférence de consensus; Octobre 2002*)
- C. Actualité dans le traitement du Paludisme à *P. falciparum* fortement marquée par le développement d'associations thérapeutique

# PREVENTION

---

## A. Réduire le risque de piqûres de moustiques



**Mesure fondamentale : Sans piqûre d'anophèle, pas de paludisme**

### 1. Mesures comportementales

- ↪ *Porter des vêtements longs le soir*
- ↪ *Dormir dans pièces dont les ouvertures sont protégées par des grillages*
- ↪ *Eviter de sortir la nuit sans protection anti-moustique*
- ↪ *Eviter de dormir la nuit à la belle étoile sans moustiquaire*

### 2. Utiliser des insecticides le soir dans les chambres

### 3. Dormir sous une moustiquaire imprégnée de perméthrine (kit d'impregnation disponible en pharmacie)

### 4. Vêtements et toiles de tentes imprégnés

# PREVENTION

## A. Réduire le risque de piqûres de moustiques



**Mesure fondamentale : Sans piqûre d'anophèle, pas de paludisme**

### 5. Utiliser des répulsifs cutanés (lotion, crème, spray ou stick)

- ↪ *Application dès le coucher du soleil*
- ↪ *Sur parties découvertes du corps*
- ↪ *Eviter tout contact avec muqueuses buccales ou oculaires : toxique si ingérés*
- ↪ *CI chez femmes enceinte, l'innocuité n'est pas établie pour les enfants < 2ans*
- ↪ *Exemple : INSECT ECRAN (DEET 50% = diethyltoluamide interdit sur enfant < 3ans)*



*Nécessité d'une observance simultanée d'une protection contre piqûres de moustique et d'une chimioprophylaxie*

# PREVENTION

---

## B. Chimioprophylaxie

### 1. Espèces

#### a. *P. falciparum*

- ↪ *Afrique surtout, Amérique et Asie forestière*
- ↪ *Risque d'évolution fatale : Chimio prophylaxie obligatoire*

#### b. *P. vivax*

- ↪ *Asie, Amérique et Afrique de l'est*
- ↪ *Accès palustre d'évolution bénigne : Chimio prophylaxie facultative*
- ↪ *Prévient de l'accès primaire, mais n'empêche pas les rechutes*
- ↪ *Rare résistance de *P. vivax* à la chloroquine (quelques pays d'Asie et d'Océanie)*

#### c. *P. malariae*

- ↪ *Rarement observé, évolution bénigne*



# PREVENTION

---

## B. Chimioprophylaxie

2. Zones visitées : Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie anti-palustre dans BEH

a. *Pays de groupe 0*

↪ *Zones sans paludisme, pas de chimioprophylaxie*

b. *Cas particuliers de zones de transmission faible*

↪ *Seul protection contre piqûres de moustiques*

↪ *Consulter en urgence si fièvre dans les mois qui suivent le retour*

c. *Pays de groupe 1*

↪ *Zones sans chloquinorésistance*

d. *Pays de groupe 2*

↪ *Zones de chloquinorésistance*

d. *Pays de groupe 3*

↪ *Zones de prévalence élevée de chloroquinorésistance ou multirésistances*

# PREVENTION

---

## B. Chimioprophylaxie

### 3. Etat physiologique du voyageur

↪ *Age, antécédents pathologiques, intolérance aux antipaludiques, interactions médicamenteuses, grossesse*

### 4. Antipaludiques utilisés (à prendre au cours d'un repas du matin ou midi, dose adaptée au poids de l'enfant)

#### a. *Nivaquine, Nivaquine – Paludrine, Savarine, Malarone, Doxypalu*

↪ *A commencer la veille du départ pendant tout le séjour, 1 cp/j*

#### b. *Lariam*

↪ *A commencer 10j avant l'arrivée dans la zone d'endémie (pour apprécier la tolérance)*

↪ *1cp 1 fois par semaine*

#### c. *Chimioprophylaxie antipaludique couvre 4 semaines après le retour, sauf Malarone (7j)*

# PREVENTION

---

## B. Chimioprophylaxie

### 5. Recommandations

#### a. *Groupe 1 : chloroquine (Nivaquine)*

- *Adulte et personne  $\geq 50\text{kg}$  : Nivaquine 100 1cp/j ou 300 2cp / semaine*
- *Enfants et personnes  $< 50\text{kg}$  : 1,5 mg/kg/j de chloroquine*

#### b. *Groupe 2*

- *Première intention : chloroquine (Nivaquine 100) 1cp/j + proguanil (Paludrine 100) 2cp/j*
- *Association chloroquine – proguanil (Savarine) 1cp/j, pas de forme pédiatrique et personnes  $< 50\text{kg}$  : proguanil 3mg/kg/j*
- *Deuxième intention : atovaquone – proguanil (Malarone) 1cp/j pour adulte et  $> 40\text{kg}$  (cp pédiatrique pour enfant de 11 à 40kg, AMM fin 2003)*

*Remarque : A efficacité équivalente, choisir le produit le mieux toléré et le moins coûteux*

# PREVENTION

---

## B. Chimioprophylaxie

### 5. Recommandations

a. *Groupe 1 : chloroquine (Nivaquine)*

b. *Groupe 2*

c. *Groupe 3*

- *Première intention : méfloquine (Lariam 250). Adulte, 1cp / semaine. Enfant et personne < 50kg, 5mg/kg / semaine. CI < 15 kg*

↪ AMM 07/2003 pour femmes enceintes

- *deuxième intention : Malarone (Alternative en cas d'intolérance ou de CI à méfloquine)*
- *doxycycline (Doxypalu) : Zones de méfloquinorésistance (Zones forestières de Thaïlande, zones frontalières du Cambodge, de Birmanie et du Laos) ou intolérance - CI à méfloquine*

↪ Adulte 100 mg/j , poids < 50kg 50mg/j

↪ CI : Enfants < 8 ans – grossesse

↪ Effet indésirable : photosensibilisation cutanée

# PREVENTION

---

## B. Chimioprophylaxie

### 6. Remarques

*a. Séjours en Thaïlande ou Vietnam sans nuitée en zone forestière*

↪ *Chimioprophylaxie facultative voir inutile*

*b. Paludisme non transmis en altitude*

↪ *> 1500 m en Afrique ou > 2500 mètres en Amérique et Asie*

*c. Court séjour touristique ou professionnel (< 7j) en zone de faible risque de transmission*

↪ *Protection anti-moustique seule, consulter si fièvre au retour*

*d. Séjour < 7j dans certaines régions indiquée dans liste 1 du BEH*

↪ *Chimioprophylaxie facultative*

# PREVENTION

---



**Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale, et même si une chimioprophylaxie adaptée à bien été prise, il est possible de développer un paludisme atypique, ou d'apparition tardive**

# Dernières recommandations sur la prévention et le traitement du paludisme

## I. EPIDEMIOLOGIE

## II. PREVENTION

- A. Réduire le risque de piqûres de moustiques
- B. Chimio prophylaxie

## III. TRAITEMENT

- A. Conférence de consensus prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*; Avril 99
- B. Traitement du paludisme en Guyane (*3ème conférence de consensus; Octobre 2002*)
- C. Actualité dans le traitement du Paludisme à *P. falciparum* fortement marquée par le développement d'associations thérapeutique

# TRAITEMENT

---

## A. Conférence de consensus Avril 99 « prise en charge et prévention du Paludisme d'importation à P. falciparum »

### 1. Accès palustre simple

#### a. *quinine, traitement de première intention*

↪ *Per os 8 mg/kg/8H (1,5 à 2g /j) durée 7j*

↪ *Si présence de vomissements : Voie IV 8mg/kg/8H en continue ou en 3 perfusions lente de 4H, diluée dans G5%, puis relais per os*

↪ *Seule molécule utilisable chez la femme enceinte*

#### b. *méfloquine, deuxième intention*

↪ *25 mg/kg réparti en 2 ou 3 prises, espacées de 6 à 12H*

↪ *Problème de tolérance (nausées, vertiges)*

#### c. *halofantrine (Halfan)*

↪ *24 mg/kg en 3 prises à distance des repas, puis 2ème cure au 7ème jour*

↪ *Meilleure tolérance que la méfloquine*

#### d. *Malarone (AMM 08/97)*

↪ *Alternative au traitement actuel (sa place reste à préciser)*



# TRAITEMENT

---

## A. Conférence de consensus Avril 99 « prise en charge et prévention du Paludisme d'importation à P. falciparum »

### 1. Accès palustre simple

#### e. *Cas particuliers de Paludisme contracté en zone de polychimiorésistance (Asie du sud-est et Amazonie)*

- ↗ *quinine IV ou per os pendant 7j + doxycycline 100 mg/12H (ou clindamycine 30 mg/kg/j si enfant < 8 ans et grossesse) 7j*
- ↗ *artéméther disponible en autorisation temporaire d'utilisation à titre nominatif (ATU)*

#### f. *Prise en charge chez l'enfant*

- ↗ *halofantrine 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6H : le + souvent utilisé en France, car présentation galénique adaptée et bonne acceptabilité en respectant les CI et surveillance ECG*
- ↗ *méfloquine 25 mg/kg*
- ↗ *quinine 8mg/kg/8H durée 7j*

# TRAITEMENT

---

## A. Conférence de consensus Avril 99 « prise en charge et prévention du Paludisme d'importation à P. falciparum »

### 2. Accès palustre grave

#### a. Urgence, hospitalisation en réanimation : quinine base injectable

- ↪ Dose de charge à 17 mg/kg sur 4H, puis dose d'entretien de 8 mg/kg/8H, soit en continue, soit perfusion de 4H diluée dans G10%
- ↪ Relais quinine orale dès que possible
- ↪ Associer doxycycline IV 100 mg/12H pour souche à sensibilité diminuée à la quinine (Asie du sud-est et Amazonie). clindamycine si CI doxy
- ↪ Durée de traitement, entre 5 et 7j

#### b. Traitements adjuvants

- ↪ Corticoïdes CI
- ↪ Exsanguinotransfusion, anticonvulsivants et héparine : Aucun intérêt en préventif
- ↪ Equilibration hydroélectrolytique, antipyrétique, anticonvulsivant en curatif
- ↪ + ou – EER si insuffisance rénale, + ou – exsanguinotransfusion si parasitémie > 10%, + ou - transfusion

# TRAITEMENT

---

## A. Conférence de consensus Avril 99 « prise en charge et prévention du Paludisme d'importation à P. falciparum »

### 2. Accès palustre grave

#### c. *Surveillance clinique et biologique*

- ↪ *Effets secondaires de la quinine : nausées vomissements, acouphènes hypoacousie, hypoglycémie, troubles de la conduction intraventriculaire*
- ↪ *Attention apports adaptés de glucose et surveillance ECG*
- ↪ *Mesure quininémie : Dose thérapeutique entre 10 et 15 mg/l*
- ↪ *Mesure de la parasitémie au 3ème jour, si non amélioration de l'état*

# TRAITEMENT

---

## C. Actualité dans le traitement du Paludisme à *P. falciparum* fortement marquée par le développement d'associations thérapeutique (ref. FAUCHER JF, CHU Besançon)

### 1. Association atovaquone – proguanil (MALARONE)

↪ *Indiquée dans traitement du Paludisme non compliqué à *P. falciparum* et l'enfant à partir de 12 ans*

↪ *1 prise/j pendant 3 j*

### 2. Association artéméther – luméfantrine (RIAMET en Europe, Co-artéméther en Afrique francophone)

↪ *Indiquée dans traitement du Paludisme non compliqué à *P. falciparum* et l'enfant à partir de 12 ans et à partir de 35 kg*

↪ *2 prise/j pendant 3 j*

# TRAITEMENT

---

## C. Actualité dans le traitement du Paludisme à *P. falciparum* fortement marquée par le développement d'associations thérapeutique (ref. FAUCHER JF, CHU Besançon)

### 3. Perspectives en cours (données qui découlent non pas d'un essai contrôlé, mais d'une étude d'observation)

#### ↳ Développement des dérivés de l'artémisinine

- du fait de leur action rapide et puissante sur la cinétique de décroissance de la charge parasitaire *in vivo* (artésunate)
- du fait de leur large spectre parasitaire incluant les jeunes gamétocytes (impact sur la transmission en la réduisant)

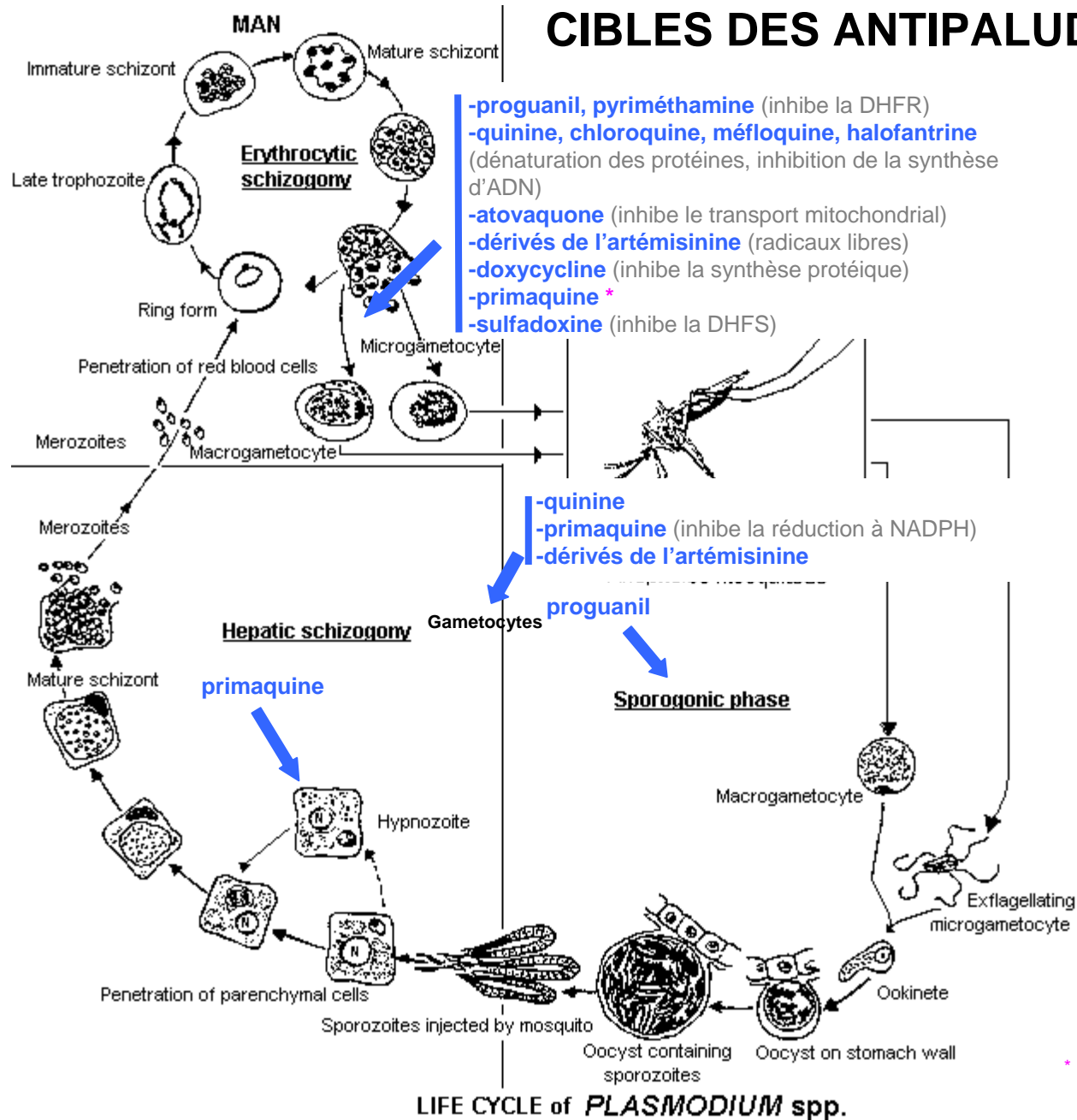
#### ↳ En association avec 1 antipaludique classique de demi-vie d'élimination lente tel que : méfloquine, chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine

- Impact de l'association artésunate méfloquine à la frontière entre la Thaïlande et la Birmanie
- OMS récemment impliquée dans développement de telles associations en Afrique

⇒ Augmentation de l'efficacité thérapeutique

⇒ Diminue les risque d'émergence des souches résistantes à la méfloquine

# CIBLES DES ANTIPALUDEENS



\* sauf pour *P. falciparum*

DHFR=dihydrofolate réductase  
DHFS=dihydrofolate synthétase

# Palud - divers

- L'eau
- Moustiquaire
- Grossesse
  - Fansidar
- Diagnostic
  - clinique
    - saison, épidémie
    - méningite
  - biologique
    - ag
    - microscopie





# TRAITEMENT

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### LE RISQUE DE PALUDISME EN GUYANE



- **Risque important**  
Prévention contre les piqûres de moustiques et traitement antipaludique
- **Risque non négligeable**  
Prévention contre les piqûres de moustiques et traitement antipaludique au cas par cas
- **Risque faible**  
Prévention contre les piqûres de moustiques pas de traitement antipaludique

Sources :

- Service Départemental de désinfection du Conseil Général de la Guyane
- DSDD de la Guyane

# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 1. Paludisme à Plasmodium Vivax

#### *a. chloroquine (NIVAQUINE) : 25mg/kg répartis en 3 j*

↪ Exemple : 10mg/kg J1 et J2 ( sans dépasser 600mg/J) puis 5mg/Kg à J3

↪ Curatif y compris enfants et femmes enceinte

#### *b. primaquine à visée anti-hypnozoïtes (délivré par ATU)*

↪ Prévention des reviviscences schizogoniques)

↪ Contre indiqué chez enfants < à 1 an et femmes enceintes

↪ 0,25mg/Kg/J en 1 prise ( 15mg/J adulte) : durée 14 jours

↪ Risque hémolytique faible (rechercher et éliminer déficit en G6PD)

↪ Doit être discuté selon fréquence des reviviscences

# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 1. Paludisme à Plasmodium Vivax

a. *chloroquine (NIVAQUINE) : 25mg/kg répartis en 3 j*

b. *primaquine à visée anti-hypnozoïtes (délivré par ATU)*

c. *primaquine à visée anti-gamétocytes (délivré par ATU)*

↳ *0,75mg/kg en 1 prise (soit 45mg chez adulte)*

# TRAITEMENT

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 2. Paludisme à Plasmodium malariae

a. *Schéma identique à celui du P. vivax*

b. *Pas d'indication en pratique d'un traitement par primaquine*

### 3. Paludisme à Plasmodium falciparum

a. *Accès simple : Adulte et enfant  $\geq$  12 ans ou  $>$  35 kg*

✓ Schéma 1 : artéméther ( 20mg) + luméfantrine (120mg)  $\Rightarrow$  RIAMET

AMM 04/2001

↪ *Adulte: 6 prises de 4 cp à H0 – H8 – H24 – H36 – H48 – H60  
soit 2 prises / j pendant 3 jrs*

↪ *Enfant : Idem mais 10mg/kg artéméther + 60mg/kg luméfantrine*



*luméfantrine = amino-alcool proche halofantrine  
ECG avant toute prescription même si risque cardiaque faible*

# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 3. Paludisme à Plasmodium falciparum

a. *Accès simple* : Adulte et enfant  $\geq 12$  ans ou  $> 35$  kg

✓ Schéma 1 : artéméther ( 20mg) + luméfantrine (120mg)  $\Rightarrow$  RIAMET  
AMM 04/2001

✓ Schéma 2 : atovaquone (250mg) + chlorydrate Proguanil (100mg)  $\Rightarrow$  MALARONE  
AMM 08/1997

↪ Adulte et enfant  $> 40$ kg : 1 prise de 4 cp pendant 3j ( J1 – J2 – J3)

# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 3. Paludisme à Plasmodium falciparum

a. *Accès simple* : Adulte et enfant  $\geq 12$  ans ou  $> 35$  kg

✓ Schéma 1 : artéméther (20mg) + luméfantrine (120mg)  $\Leftrightarrow$  RIAMET  
AMM 04/2001

✓ Schéma 2 : atovaquone (250mg) + chlorydrate Proguanil (100mg)  $\Leftrightarrow$  MALARONE  
AMM 08/1997

✓ Schéma 3 : quinine base voie orale: 25mg/kg/j. 3 prises + doxycycline 3mg/kg/j. (7j)

↪ Si CI à doxycycline (enfant  $< 8$ ans et femmes enceintes 2ème / 3ème trimestre) clindamycine 30mg/kg/j en 3 prises (7j)

# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 3. Paludisme à Plasmodium falciparum

#### a. Accès simple : Enfant <12 ans ou <35kg



*Pas d'AMM déc 2002 pour RIAMET ou MALARONE en France et donc par conséquent en Guyane*

↪ *Quinine + clindamycine < 8ans*

↪ *Quinine + doxycycline > 8ans*

#### a. Accès simple : Femme enceinte

↪ *Quinine (25mg/kg/j en 3 prises) + clindamycine (30mg/kg/j en 3 prises) 7j*

↪ *En l'absence d'observation de tératogénéicité : MALARONE peut être proposée (1 prise de 4 cp/j 3 j)*

# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 3. Paludisme à Plasmodium falciparum

*b. Accès grave : Critères de gravité (OMS 2000)*

*b. Accès grave : Adultes : Quinine base + doxycycline 3mg/kg/j 7J*

*↪ Quinine base en perf de 4H diluée dans G10% toutes les 8H  
(Dose de charge (16,67mg/kg) puis dose d'entretien (8,33mg/kg/8H) )*



*Commencer Quinine seule et associer cycline quand prise orale possible, car l'effet synergique de l'association n'est obtenue que 48 – 72H après le début du traitement anti-palustre*

*b. Accès grave: Enfants < 8ans ou femme enceinte : Remplacer doxycycline par clindamycine*



# TRAITEMENT

---

## B. Traitement du Paludisme en Guyane (3ème conférence de consensus; Octobre 2002)

### 3. Paludisme à Plasmodium falciparum

*b. Accès grave: Cas des porteurs de gamétocytes à P. falciparum et P. vivax*

- ↪ *Séjournant dans une zone indemne de transmission palustre (littoral y compris St Laurent de Maroni)*
- ↪ *Traitement anti-gamétocyte = 1 cure unique de primaquine (ATU)*
- ↪ *0,75mg/kg en 1 prise (45mg chez l'adulte)*
- ↪ *CI femme enceinte et enfant < 1an*
- ↪ *Déficit en G6PD n'empêche pas cette prescription (risque hémolytique faible)*