

## PRISE EN CHARGE DU PALUDISME D'IMPORTATION A PLASMODIUM FALCIPARUM

Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007  
(révision de la Conférence de Consensus 1999)  
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

La plupart des cas de paludisme d'importation à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois suivant le retour d'une zone d'endémie, certains dans les 6 mois suivant le retour, notamment chez les migrants.

Une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum* est un épisode aigu de paludisme, sans signe de gravité.

### Biologique

- ↳ Non spécifique : FNS montre une cytopénie (anémie, leucopénie, thrombopénie)
- Diagnostic parasitologique**
- ↳ Prise de sang immédiate, sans attendre un frisson ou un pic thermique sur tube avec anticoagulant EDTA La démarche diagnostique idéale doit associer l'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse.
- ↳ Frottis mince : détecte des parasitémies 100 à 300 parasites/ $\mu$ L
- ↳ **Goutte épaisse** : Densité parasitaire estimée par le pourcentage d'hématies parasitées. La goutte épaisse détecte des parasitémies  $> 5$  parasites/ $\mu$ L.
- ↳ En cas de doute diagnostique ou de traitement antipaludique préalable, dans un contexte clinique évocateur, ces examens seront suivis par un test rapide (HRP-2 + pLDH).
- ↳ Les résultats doivent être rendus dans un délai maximum de 2 heures, avec un contact direct entre le biologiste et le clinicien.
- ↳ La thrombopénie est fréquente chez l'adulte comme chez l'enfant et a une bonne valeur d'orientation dans un contexte épidémiologique et clinique évocateur

### Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte

#### Toute défaillance neurologique incluant:

- obnubilation, confusion, somnolence, prostration
- coma avec score de Glasgow  $< 11$

#### Toute défaillance respiratoire incluant:

- 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 SP0<sub>2</sub>  $< 90$  % en air ambiant
- et/ou FR  $> 32$ /mn

- signes radiologiques: images interstitielles et/ou alvéolaires

#### Toute défaillance cardio-circulatoire incluant:

- pression artérielle systolique  $< 80$  mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire
- patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle
- signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension
- Convulsions répétées: au moins 2 par 24 h
- Hémorragie: définition clinique
- Ictère: clinique ou bilirubine totale  $> 50$   $\mu$ mol/l
- Hémoglobinurie macroscopique
- Anémie profonde: hémoglobine  $< 7$  g/dl, hémocrite  $< 20$  %
- Hypoglycémie: glycémie  $< 2,2$  mmol/l
- Acidose: bicarbonates plasmatiques  $< 15$  mmol/l ou acidémie avec pH  $< 7,35$  (surveillance rapprochée dès que bicarbonates  $< 18$  mmol/l)
- Toute hyperlactatémie : dès que la limite supérieure de la normale est dépassée *a fortiori si lactate plasmatique*  $> 5$  mmol/l
- Hyperparasitémie : dès que parasitémie  $> 4$  %, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)
- Insuffisance rénale: créatininémie  $> 265$   $\mu$ mol/l ou urée sanguine  $> 17$  mmol/l et diurèse  $< 400$  ml/24 h malgré réhydratation

Tout paludisme à *P. falciparum* qui présente au moins un des critères doit être immédiatement évalué avec un réanimateur pour envisager le transfert en réanimation mais sans retarder le début du traitement spécifique et symptomatique.

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

- 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...) qui pourrait compromettre le succès d'un traitement par voie orale ;
- parasitémie inférieure à 2 % ;
- plaquettes  $> 50 000$ /mm, hémoglobine  $> 10$  g/dl, créatininémie  $< 150$  mol/L ;
- absence de facteur de risque : sujet physiologiquement âgé, sujet fragilisé par une affection sous-jacente, notamment cardiopathie, patient splénectomisé ;
- absence de grossesse (gravité plus grande pour la mère et pour le fœtus) ;
- patient entouré (caractère anxiogène de la crise 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...);
- 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 (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 (à défaut, possibilité d'appel téléphonique pour s'enquérir d'une évolution favorable).

### Traitement d'une forme grave à *P. falciparum*

La quinine injectable :

- Quinimax, pour usage en perfusion intraveineuse en ampoule de 1, 2, 4 ml, correspondant respectivement à 125, 250, 500 mg. Il contient 125 mg d'alcaloïdes-base/1 ml.
- Surquina, en ampoules de 1 ml et 2 ml, contenant 245 mg de quinine-base/1 ml.

Débuter par une dose de charge de 16 mg/kg perfusée en 4 heures dans du sérum glucosé à 5 ou 10 % puis dose d'entretien de 24 mg/kg/24 heures 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). Elle sera associée à une perfusion de sérum glucosé (à 5 ou 10 %) contenant les électrolytes adéquats. La durée totale du traitement doit être de 7 jours, le relais *per os* pouvant être envisagé à partir de la 72<sup>ème</sup> heure, si la voie digestive est fonctionnelle.

Après un traitement complet par la quinine, inutile de reprendre une éventuelle chimioprophylaxie antérieure.

**Attention !** 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 halofantrine ou par méfloquine (si la dernière prise date de moins de 12 heures), ainsi qu'un allongement de l'espace QT corrigé (QTc) > 25 %, contre-indiquent la dose de charge.

Chez la femme enceinte, la quinine doit être utilisée aux mêmes doses mais il existe un risque majoré d'hypoglycémie. La quinine n'a pas d'effet abortif. En l'absence de données chez le grand obèse (> 120 kg) et par précaution, la dose de charge ne doit pas dépasser 1 500-1 800 mg et la dose d'entretien 2 500-3 000 mg par jour.

**Contre-indications absolues** à l'emploi de la quinine sont les antécédents avérés de fièvre bilieuse hémoglobinurique, d'hypersensibilité à la quinine et les troubles du rythme/conduction graves (ces situations relevant idéalement d'un traitement parentéral par dérivés de l'artémisinine).

### Traitement d'une forme non compliquée à *P. falciparum*

- ↳ Quatre antipaludiques sont recommandés chez l'adulte
- l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfántrine en première ligne ;
- la quinine ou la méfloquine en 2<sup>ème</sup> ligne.

En cas de vomissements, le recours initial à la quinine en perfusion IV (8 mg/kg toutes les 8 heures) est nécessaire, relayée dès que possible par un antipaludique oral à dose curative. L'association pendant 3 jours de la quinine en perfusion à la posologie habituelle et de la clindamycine (10 mg/kg/8 heures en 3 perfusions IV d'1 heure) est une alternative thérapeutique validée chez l'adulte dans le paludisme d'importation. Elle a l'avantage d'un traitement complet en 3 jours et de pouvoir être prescrite chez la femme enceinte.

Antipaludique	Effets secondaires principaux	Posologie
<b>Atovaquone + proguanil</b> <b>Malarone®</b>	Nausées et vomissements	- 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle <b>au cours d'un repas</b> (soit 12 cp au total sur 48 h) - À partir de 40 kg
<b>Artéméther + luméfántrine</b> <b>Riamet® Coartem®</b>	- Céphalées, vertiges - Troubles digestifs	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3 j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60 h) - À partir de 35 kg
<b>Quinine</b> - <b>Quinimax® cp à 500 et 125 mg</b> - <b>Quinine Lafran® cp à 500 et 250 mg</b> - <b>Surquina® cp à 250 mg</b>	- Cinchonisme* : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (J2) - Troubles du rythme (surdosage)	- 8 mg/kg /8 heures pendant <b>7 jours</b> (= 1 cp à 500 mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - Perfusion IV si vomissements (même posologie)
<b>Méfloquine</b> <b>Lariam® cp à 250 mg</b>	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) - Troubles neuro-psychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - En pratique : 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si > 60 kg)

### Surveillance spécifique traitement par Quinine

↳ Contrôle quotidien de la quinine plasmatique totale pendant une durée minimale de 72 heures recommandé, particulièrement au cours des formes les plus sévères. Le prélèvement est effectué en fin de perfusion lors d'une administration discontinue. La quininémie plasmatique efficace est comprise entre 10 et 12 mg/l (30 à 36 mmol/l). Le contrôle de la 72<sup>ème</sup> heure est indispensable pour évaluer un sous ou un surdosage.

↳ ECG avec mesure du QRS et du QTc doit être pratiqué avant le début du traitement et quotidiennement pendant toute sa durée.

↳ Monitoring électrocardioscopique obligatoire, être vigilant en présence des facteurs de risques suivants : sujet âgé, cardiopathie sous-jacente, hypokaliémie, prise concomitante d'un médicament allongeant l'espace QT, d'un diurétique ou d'un antihypertenseur.

↳ Contrôle de la glycémie est nécessaire toutes les heures durant la dose de charge, puis toutes les quatre heures.

↳ Surveillance de la parasitémie est souhaitable jusqu'à sa négatification. La parasitémie peut augmenter durant les 24 premières heures d'un traitement bien mené. Cette augmentation n'a pas de valeur péjorative.