

**OBSERVATOIRE DES MÉDICAMENTS, DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DE INNOVATIONS
THÉRAPEUTIQUES
- OMÉDIT RÉGION CENTRE -**

COMMISSION ANTI -INFECTIEUX	FICHE BON USAGE <hr/> Traitement des accès palustres	Date de rédaction Septembre 2008 Validation au comité stratégique du : 09 juin 2009
--------------------------------	---	---

Réf : Conférence de Consensus. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*.- Médecine et Maladies infectieuses 2007

PRINCIPES GENERAUX : URGENCE THERAPEUTIQUE ET DIAGNOSTIQUE

1. Un accès palustre est une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être systématiquement évoqué en présence d'une fièvre chez un sujet ayant séjourné en zone d'endémie palustre.
2. Tout accès à *Plasmodium falciparum* doit être **traité immédiatement** : on considère de principe qu'il s'agit d'un *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant.
3. Le traitement est débuté après : **frottis, goutte épaisse et test de diagnostic rapide** (résultats en urgence), NFS plaquettes, TP, transaminases, créatinine, ionogramme sanguin, hémoculture, bandelette urinaire.
4. Une recherche de parasite négative (frottis, goutte épaisse - résultats à avoir dans les 2 heures) n'élimine pas le diagnostic mais incite à rechercher une autre cause (hémocultures, PL...). Et refaire une série frottis goutte épaisse.
5. La présence de **signes de gravité** (troubles neurologiques, chute de la pression artérielle, anomalie respiratoire, acidose métabolique, insuffisance rénale) ou la présence de troubles digestifs (nausées, vomissements) gênant l'administration orale du traitement nécessite une hospitalisation en service de réanimation et un traitement parentéral.
6. Toute prescription d'antipaludiques en traitement curatif nécessite la réalisation préalable d'un **ECG** pour rechercher un trouble de la conduction ou un allongement du QT.
7. Une **réévaluation clinique et parasitologique** à J3 (parasitémie < 25 % valeur initiale) et J7 (parasitémie négative) est recommandée.
8. Il n'y a pas de poursuite de la prophylaxie antérieure après le traitement d'un accès aigu à *P. falciparum* (sauf en cas de nouveau séjour en zone d'endémie)
9. Le traitement de référence d'un accès de primo-invasion (en l'absence d'association avec *P. falciparum*) ou de reviviscence à *Plasmodium vivax*, *ovale* ou *malariae* reste la chloroquine (NIVAQUINE®). Attention si *P. malariae* et forte parasitémie au retour de Malaisie, considérer comme une forme grave à une nouvelle espèce *Plasmodium Knowlesi*.



Traitement des accès simples chez l'adulte Voie orale possible - Hospitalisation

Traitement à adapter en fonction de la prophylaxie antérieure

Prophylaxie antérieure Curatif	Aucune	Quinine	Mefloquine (LARIAM®)	Doxycycline	Chloroquine/ proguanil
Curatif 1^{ère} ligne	Atovaquone- proguanil (MALARONE®)	Atovaquone- proguanil (MALARONE®)	Atovaquone- proguanil (MALARONE®) ou Arthéméter- luméfantrine (RIAMET®)	Atovaquone- proguanil (MALARONE®) ou Arthéméter- luméfantrine (RIAMET®)	Atovaquone- proguanil (MALARONE®) ou Arthéméter- luméfantrine (RIAMET®)
Curatif 2^{ème} ligne		Arthéméter- luméfantrine (RIAMET)	Quinine	Quinine	Quinine
Interactions entre antipaludéens	<p>La prise de méfloquine contre indique formellement l'usage de l'Halofantrine. Le traitement préalable par Halofantrine nécessite un mois de délai avec l'association Arthéméter luméfantrine (Coartem®). L'usage de la quinine après usage de la méfloquine en curatif doit être prudente. Il est possible d'utiliser la méfloquine et l'halofantrine après la quinine en respectant un intervalle de 12 heures</p>				

Posologie		Contre-indications
Atovaquone- proguanil (MALARONE®)	4 comp en 1 prise/j, au cours d'un repas pendant 3 jours consécutifs à 24 h d'intervalle - à partir de 40 kg	Insuffisance rénale : Cl créatinine < 30 ml/min Allergie à l'un des composants <u>Interactions médicamenteuses</u> : rifampicine, rifabutine, métoclopramide, tétracyclines, anticoagulants oraux
Arthéméter- luméfantrine (RIAMET®)	4 comp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60, avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras - à partir de 35 kg	Allergie Insuffisance rénale ou hépatique sévère Premier trimestre de grossesse Allongement QTc Antécédent familial de mort subite
Quinine (QUINIMAX®)	8 mg/kg/8 heures pendant 7 jours (= 1 comp 500 mg x 3/j chez l'adulte de poids moyen sans dépasser 2.5g/j) - perfusion IV si vomissements (même posologie)	Trouble de conduction intra-ventriculaire (ECG), de fièvre bilieuse hémoglobinurique, d'hypersensibilité à la quinine Avant utilisation, informer le patient (cf Vidal) : des effets secondaires potentiels : cinchonisme (acouphènes, céphalées, vertiges), nausées, vomissement (surdosage), de manifestations allergiques (prurit, urticaire, éruption) de l'interdiction formelle d'augmenter la posologie de ce médicament.

Cas particuliers: crise de paludisme à *P. falciparum* au retour d'un séjour en Asie du Sud-Est (zones frontalières entre la Thaïlande, la Myanmar, le Laos, le Cambodge) ou en Amazonie (dont Guyane),

Le niveau de résistance à la méfloquine et à l'halofantrine est élevé, et la sensibilité à la quinine baisse. Le traitement recommandé est une bithérapie orale de **7 jours** associant :

Atovaquone-proguanil (MALARONE®) ou **Arthéméter-luméfantrine** (RIAMET®) ou **Quinine + Doxycycline** (200 mg/j) ou **Quinine + Clindamycine*** (10 mg/kg/8 h) - 7 jours

* hors AMM

Cas particulier: schéma OMS

Ce schéma concerne de très rares cas de paludisme à *P. falciparum* chloroquino-sensibles (Caraïbes) et des cas identifiés avec certitude de paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*

Chloroquine (NIVAQUINE®) : 25 mg/kg en 3 jours : H0 : 10 mg/kg H24 : 10 mg/kg H48 : 5 mg/kg

Traitement formes GRAVES a *Plasmodium falciparum* : URGENCE THERAPEUTIQUE
Signes de gravité - Voie orale impossible
Hospitalisation en réanimation ou en unité de surveillance continue sur avis du réanimateur de garde

Signes de gravité :

- Trouble neurologique même mineur (obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsion...)
- Défaillance respiratoire ou cardio-circulatoire
- Hémorragie, Hémoglobininurie macroscopique
- Ictère
- Acidose, hyperlactatémie, anémie (HB > 7g/d, Ht < 20 %), Hypoglycémie (< 2.2 mmol/L)
- Insuffisance rénale
- Hyperparasitémie > 4 %

Quinine (QUINIMAX®) **IV** (125 mg d'alcaloïdes base/mL) pendant 7 jours

Dose de charge* : **16 mg/kg** en perfusion de 4 h dans G 5 % ou G 10 % sans dépasser 1.5 à 1.8 g/j.
Un traitement par quinine dans les 2 j précédant l'hospitalisation, par halofantrine ou méfloquine avec dernière prise < 12 h, ainsi que l'allongement de l'espace QT (QTc >25 %), contre-indiquent la dose de charge

Dose d'entretien : **24 mg/kg/24 h** à débiter à la fin de la dose de charge en continu (seringue électrique (24/mg/kg/24 h) ou discontinu (8 mg/kg/8 h – perfusion de 4 h), sans dépasser 2.5 à 3 g/j

Le relais oral est possible après 72 h de traitement, 48 h d'apyrexie, si la voie digestive est fonctionnelle et en absence de signes de gravité :

Quinine (QUINIMAX®) **PO** 8 mg/kg/8 h jusqu'à J7

44 - 50 kg : 3 cps à 125 mg x 3/j
51 - 59 kg : 3,5 cps à 125 mg x 3/j
> 60 kg : 1 cp à 500 mg x 3/j

Retour d'Asie du Sud-Est ou Amazonie

- **Quinine** (QUINIMAX®) **IV** : posologie habituelle sans dose de charge, pendant 7 jours
- **Clindamycine** (DALACINE®) 10 mg/kg/8 h pendant 3 jours (hors AMM)

Surveillance

- * Scope, ECG H0 - H4 puis quotidien
 - * Glycémie (dextro) horaire pendant la dose de charge puis toutes les 4 h
 - * J3 – J7 - J28 : parasitémie
 - * Contrôle quotidien de la quininémie en fin de perfusion en cas d'injection discontinuée, indispensable à H 72 et jusqu'à J7 si insuffisance rénale ou hépatique
- Taux sériques recommandés : 10 -12 mg/l

Femme enceinte

Formes sans gravité : Quinine (QUINIMAX®) **PO** – 7 j

En cas de contre-indication à la quinine : **Atovaquone – proguanil** (MALARONE®)

OU **Mefloquine** (LARIAM®) (ou en cas de résistance à la quinine)

Si vomissements isolés : **Quinine** (QUINIMAX®) **IV** -7 j ou **Quinine** (QUINIMAX®) + **Clindamycine** (DALACINE®) pendant 3 j

Formes graves : Quinine (QUINIMAX®) **IV** – et surveillance accrue en réanimation

Retour d'Asie du Sud-Est ou Amazonie : Quinine (QUINIMAX®) + **Clindamycine** (DALACINE®) pendant 7 j

Enfant – Nouveau-né

	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne
<u>Formes simples</u>	Atovaquone – proguanil (MALARONE [®]) (enfant > 5 kg) OU Arthéméther- luméfantrine (RIAMET [®]) (enfant > 5 kg)	Quinine (QUINIMAX [®]) comprimés 125 mg
<u>Formes compliquées</u> Hospitalisation en réanimation	Quinine (QUINIMAX [®]) IV : dose de charge non recommandée Si hyperparasitémie isolée entre 4 -10 % : hospitalisation dans une unité de surveillance continue – traitement oral	
<u>Nouveau-né</u> Hospitalisation en réanimation	Quinine (QUINIMAX [®]) IV pendant 7 j relais oral possible : Halofantrine (HALFAN [®]) suspension buvable en cure unique (24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0, H6, H12)	

	Posologie	Précaution d'emploi
Atovaquone – proguanil (MALARONE [®]) cp enfant 62.5 / 25 mg cp adulte 250 / 100 mg (hors AMM)	20/8 mg/kg/j pendant 3 j (prise unique quotidienne) 5 - 9 kg : 2 cps enfant/j 9 - 11 kg : 3 cps enfant/j 11 - 21 kg : 1 cp adulte/j 21 - 31 kg : 2 cps adulte/j 31 - 40 kg : 3 cps adulte/j > 40 kg : 4 cps adulte/j	Ecraser les comprimés avant 6 ans Administration avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise si vomissements dans l'heure Intolérance digestive
Arthéméther- luméfantrine (RIAMET [®]) cp 120 / 20 mg	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48 et H60 : 5 -15 kg : 1 cp/ prise 15 – 25 kg : 2 cps/ prise 25 – 35 kg : 3 cps / prise ≥ 35 kg : 4 cps / prise	Ecraser les comprimés avant 6 ans Redonner la prise si vomissements dans l'heure
Quinine (QUINIMAX [®]) orale cp 125 mg	8 mg/kg/8 heures pendant 7 jours	Ecraser les comprimés avant 6 ans Redonner la prise si vomissements dans l'heure Nécessité d'une compliance parfaite
Quinine (QUINIMAX [®]) IV 500 mg/4 mL	8 mg/kg/8 heures perfusion de 4 h dans du G5 % en seringue électrique Pas de dose de charge	Contrôle de la quininémie à partir de la 24 ^{ème} h Surveillance glycémique étroite Relais oral dès que possible
Halofantrine (HALFAN [®]) susp. buv. 100 mg/5 mL	cure unique : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0,H6, H12)	ECG avant et sous traitement Ne pas redonner la prise orale en cas de vomissement quel que soit le délai de survenue

Evaluer l'urgence et organiser la prise en charge

