



PALUDISME ET TRAITEMENTS

par **Najia NAAS**
Pharmacien

Epidémiologie du paludisme

- 1^{ère} endémie parasitaire mondiale
- 3,2 milliards de personnes exposées
- 300 à 500 millions d'accès palustre/an (60% en Afrique)
- 1 à 3 millions de morts/an, surtout enfants < 5ans

Epidémiologie

■ En France :

- environ 4000 à 6000 cas de paludisme/an (en diminution constante depuis 2000), dont environ 20 morts/an
- paludisme d'importation avec dans la majorité des cas, absence de chimioprophylaxie
- 90% d'accès à *Plasmodium falciparum*

Répartition Année 2007

Age médian	32,7
Age moyen	32,7 ET 17,0
< 15 ans (N=355)	16,7 %
<i>dont < 24 mois (N=52)</i>	<i>14,4 %</i>
> 15 ans (N= 1 777)	83,3 %
<i>dont > 60 ans (N=123)</i>	<i>6,9 %</i>
Etendue	1 mois - 83,3 ans
Sex ratio H/F	1,97
Proportion de personnes originaires de zones d'endémie	70,6 %

Pourquoi autant de cas de paludisme ?

- Chimio prophylaxie : absente ou mal suivie
- Chimio prophylaxie utilisée inefficace dans le pays visité
- Effets secondaires de la chimio prophylaxie
- Ignorance du risque de paludisme grave
- Ignorance des moyens de prévention
- Ignorance du paludisme
- Coût

Le Paludisme

■ 3 acteurs :

- protozoaire du genre *Plasmodium*
- vecteur : anophèle femelle (ne pique qu'à partir du coucher de soleil avec un maximum d'activité entre 23h-6h)
- l'homme

Le Paludisme

■ 4 espèces pathogènes :

- *Plasmodium falciparum* (responsable de la forme clinique grave, notamment du neuropaludisme)
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium malariae*

Cycle Parasitaire

- Se déroule successivement chez l'homme (HI) et chez l'anophèle (HD)
- Phase asexuée chez l'homme
 - Phase hépatique = phase d'incubation
 - ➔ Cliniquement asymptomatique !
 - Phase sanguine ou érythrocytaire
- Phase sexuée chez l'anophèle

Plasmodium falciparum

- Dans les régions équatoriales, transmis toute l'année, avec des recrudescences saisonnières
- Dans les régions sub-tropicales : en période chaude et humide
- Interruption de la transmission quand $T < 18^{\circ}$ C et donc en altitude
- Incubation : minimum 7 jours puis évolution d'un seul tenant

Plasmodium falciparum

- Pas de reviviscence tardive
- Plus de 90% des accès palustre à *P. falciparum* dans les 2 mois suivants le retour du pays d'endémie
- Responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme
- Espèce la plus fréquemment rencontrée, responsable de plus de 80% du paludisme « d'importation »

	<i>P.falciparum</i>	<i>P.ovale</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.malariae</i>
Répartition	Régions équatoriales et subtropicales	Afrique intertropicale du centre et de l'ouest + certaines régions du Pacifique	++ Amérique du Sud et Asie, plus rarement en Afrique	Afrique (++ sporadique)
Transmission	Pas en altitude		S'arrête si T < 15° C	
Incubation	7 à 12 j	15 j minimum, mais parfois plus long (4 ans max)	11 à 13 j	15 à 21 j
Évolution	D'un seul tenant après incubation Pas de reviviscence tardive !	Bénigne mais possible reviviscence tardive (jusqu'à 5 ans)	Affection en générale bénigne reviviscence précoce ou tardive (2-3 ans)	Bénigne mais possible complication rénale Reviviscence tardive (jusqu'à 20 ans après retour)
Périodicité de la fièvre	tierce	tierce	tierce	quarte

Qu'est-ce que l'accès palustre?

- Durée = environ 10 heures

- En 3 étapes:

- 1) frissons, tremblement , sensation de froid

- 2) fièvre élevée $> 40^{\circ} \text{ C}$

- 3) disparition de la fièvre et sueurs froides, fatigue

- En l'absence de traitement, les accès palustres se renouvèlent une dizaine de fois de façon rythmée.

- La périodicité dépend de l'espèce de parasite en cause :

P falciparum, vivax, ovale => rythme tierce (Cycle de 48h)

P malariae => rythme quarte (cycle de 72h)

Paludisme d'importation: La fièvre continue et clinique non symptomatique

Critères de gravité de l'OMS

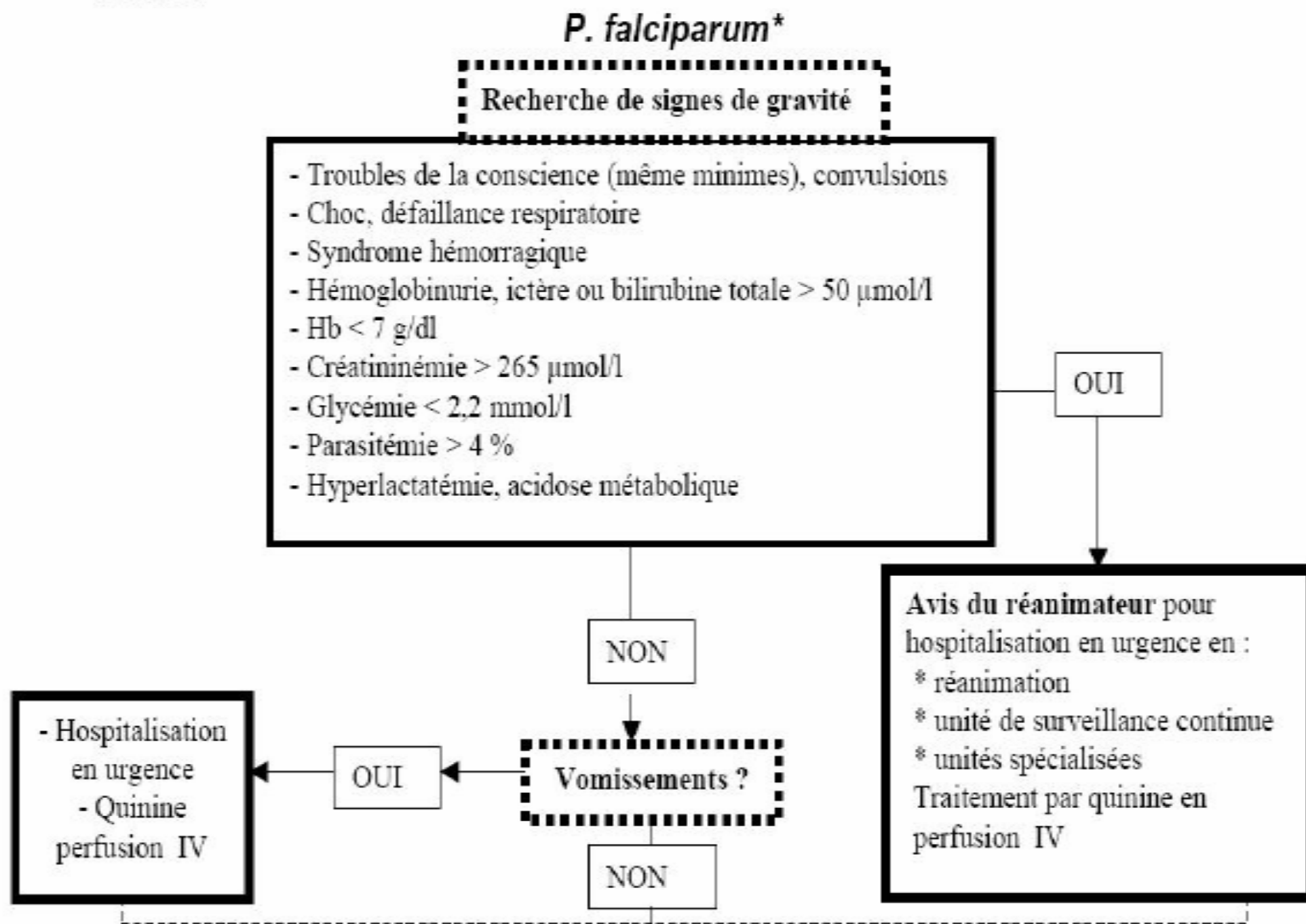
Clinique

- Troubles de la conscience minimales : Obnubilation, Prostration
- Coma
- Convulsions répétées
- Etat de choc
- Syndrome hémorragique (y compris CIVD)
- Détresse respiratoire (SDRA, Œdème du poumon)
- Acidose métabolique
- Hyperlactatémie
- Hémoglobinurie
- Ictère

Biologie

- Parasitémie > 4%
- Hémoglobine < 80 g/L
- Créatininémie > 265 $\mu\text{mol/l}$ ou IRA
- Glycémie $\leq 2,2$ mmol/l
- Bilirubine totale ≥ 50 $\mu\text{mol/l}$

Figure 2. Conduite à tenir thérapeutique devant un paludisme d'importation chez l'adulte.



Traitement

Quinine

- Schizonticide
 - Effets secondaires :
 - cinchonisme : acouphènes, hypoacousie, vertiges, rapidement réversibles
 - hypoglycémie
 - Si surdosage : convulsions, arythmies, hypotension, collapsus (toxicité cardiaque)
 - Posologie : **DC** = 17 mg/kg de quinine base en 4h
DE = 8 mg/kg toutes les 8 h en perfusion continue ou en perfusion de 4h (=24 mg/kg/j)
- en perfusion IV si coma ou vomissements, pendant 7 jours avec relais per os dès que possible

Prévention

Protection contre les piqûres de moustiques
(1^{ère} Ligne de Défense)

+

Chimioprophylaxie Médicamenteuse

Prévention

Lutte contre les piqûres de moustiques à partir du coucher du soleil Donc protection maximale la nuit !

A l'extérieur des habitations :

- porter des vêtements longs le soir, si possible imprégnés de répulsifs
- mettre des répulsifs sur les parties découvertes : attention aux chevilles !

Rémanence 2 à 5h
donc à renouveler
régulièrement !

- Insecticides : tortillons fumigènes, bombes insecticides

A l'intérieur des habitations :

- installer des moustiquaires aux portes et aux fenêtres
- dormir sous une moustiquaire imprégnée de pyréthriinoïdes (en bon état et bordée sous le matelas ou touchant le sol)
- Ou à défaut, associer climatisation et insecticide. (La climatisation réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêchent pas de piquer !)

Prévention

Répulsifs

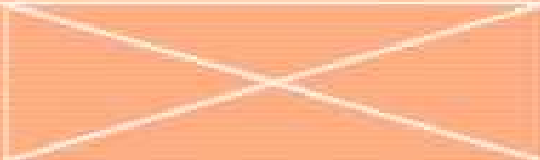
- Doivent être validés pour les tropiques !
- 4 types :
 - Citriodiol à 20-40%
 - Diéthyltoluamide (DEET) à 35-50%
 - N-butyl-N-acétyl-3éthylaminopropionate (IR35/35) à 20%
 - KBR 3023 (icaridine) à 20-30%
- Contre-indiqués chez la femme enceinte
- Précaution chez l'enfant : prendre un bain avant de remettre des répulsifs
- Eviter les contacts avec les muqueuses oculaires et nasales ou sur les lésions cutanées étendues
- Eviter les utilisations prolongées (>1-2mois)

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol IR 3535	20 à 50% 20 à 35%	Mosiguard (spray) Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Moustifluid lotion protectrice zones tempérées, Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Prébutix zones tropicales (gel ou lotion) Prébutix antimoustiques (lait coporel)
	DEET	20 à 35%	Mouskito Tropic (spray ou roller), Mouskito Travel stick, Mouskito Tropical spray
	KBR 3023	20 à 30%	Insect écran peau enfant, Mousticologne spécial zones infestées (lotion)
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : 20 à 50%	Tous ceux situés ci-dessus + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Pikpa adultes, Repel insect adultes
	+ KBR 3023	20 à 30%	Insect écran special tropiques
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35%	Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Moustifluid lotion protectrice zones tempérées, Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Prébutix zones tropicales (gel ou lotion) Prébutix antimoustiques (lait coporel)

Chimioprophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances

Source: BEH 24 juin 20089

Chimioprophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances (2006)

Groupe de chimiorésistance	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	CHLOROQUINE 100 mg/j (Nivaquine®) séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE 1,5 mg/kg/j (Nivaquine®) séjour + 4 sem. après
Groupe 2	CHLOROQUINE 100 mg/j + PROGUANIL 200 mg/j (Nivaquine® + Paludrine® ou Savarine®) séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE 1,5 mg/kg/j + PROGUANIL 3 mg/kg/j (Nivaquine® + Paludrine®) séjour + 4 sem. après
	ATOVAQUONE 250 mg/j + PROGUANIL 100 mg/j (Malarone®) séjour + 1 sem. après	ATOVAQUONE 250 mg/j + PROGUANIL 100 mg/j Peut être envisagée si nécessaire.	– Si < 11 kg : idem ci-dessus. – Si ≥ 11 kg et < 40 kg : ATOVAQUONE 62,5 mg/10 kg/j + PROGUANIL 25 mg/10 kg/j (Malarone enfant®) séjour + 1 sem. après
Groupe 3	MÉFLOQUINE 250 mg/semaine (Lariam®) 10 j avant + séjour + 3 sem. après		Si > 15 kg : MÉFLOQUINE 5 mg/kg/semaine (Lariam®) 10 j avant + séjour + 3 sem. après
	DOXYCYCLINE 100 mg/j (monohydrate de doxycycline) séjour + 4 sem. après		
			Si > 8 ans et < 40 kg DOXYCYCLINE 50 mg/j séjour + 4 sem. après

Malarone®



- **DCI: Atovaquone(62,5 mg) + Proguanil(25 mg)**

- **Indication thérapeutique**

Traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*

A heure fixe. Avec un repas ou une boisson lactée

Mécanisme d'action

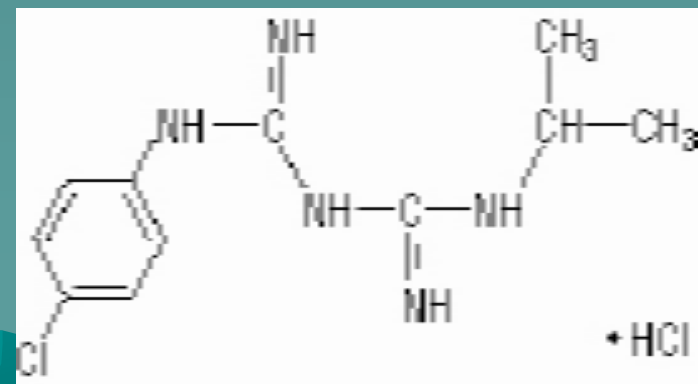
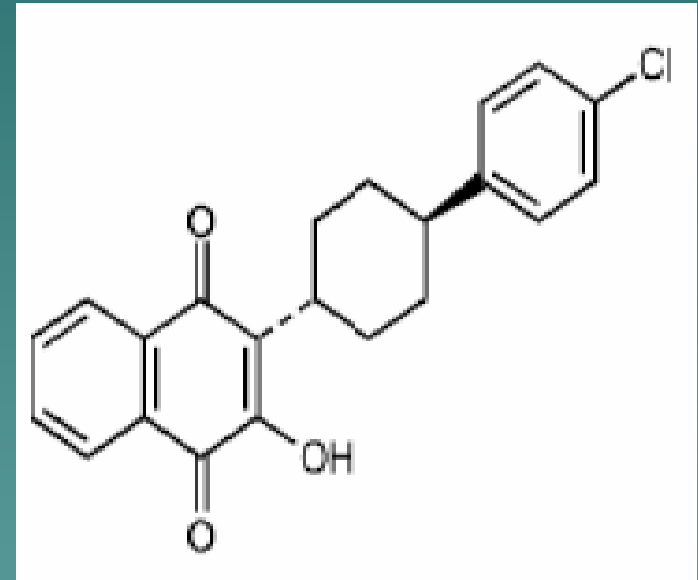
Association pyrimidines → double impact → inhibition de la synthèse des

→ Inhibition de la réplication de l'ADN du *Plasmodium falciparum*.

L'Atovaquone →
bloque les mitochondries du parasite.

La Proguanil →
freine le métabolisme des folates par
inhibition de la dihydrofolate réductase.

SYNERGIE SCHIZONTICIDE



Lariam® méfloquine

1 comprimé par semaine à commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après le retour du voyage.

Savarine® chloroquine + proguanil

1 comprimé par jour à débiter le jour de l'arrivée jusqu'à 4 semaines après le retour du voyage.

A de préférence avec de l'eau et à la fin du repas du matin ou du midi.

Nivaquine® chloroquine

1 comprimé par jour à débiter le premier jour du séjour jusqu'à 4 semaines après la date de retour.

DOXYPALU® doxycycline

1 comprimé par jour à débiter la veille du départ jusqu'à 4 semaines après la date de retour du voyage.

Comment prendre Doxypalu®?

- Comme on veut : avant, pendant ou après le repas.
- 1 heure au moins avant de se coucher.
- Éviter une exposition prolongée au soleil.

Conclusion

- ◆ « **Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire** »
- ◆ Un accès simple peut rapidement évoluer vers un accès grave en cas de retard diagnostic : risque de décès.
- ◆ Traitement d'un accès grave (à *P.falciparum*) :
Quinine IV avec dose de charge
- ◆ Associer une protection contre les moustiques et une chimioprophylaxie adaptée pour tout voyage en zone endémique.