



COLLEGE DE MEDECINE D'URGENCE DE BOURGOGNE

Rédacteurs	Dr Faddoul Minerva urgentiste CH Chalons/ Saône
Date	18/05/2017
Validation	Commission de protocoles
Approbation	
Bibliographie	<p>Afssaps – CNR La Pitié-Salpêtrière Version 2 - décembre 2011 PUT ATU nominative MALACEF (artésunate)</p> <p>Conférence de consensus SPLIF 2007 HAS 02/2012 EURATESIM (synthèse de la commission de transparence) Conférence de Consensus en thérapie anti-infectieuse de la société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Spilf), Med Mal Infect 1999 ; 29 :373-4 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Commission mars – avril 2001. P. Rosenthal, N Engl J Med 2008 : 358;17; 1829-36.</p> <p>P.U.T. Malacef® - version 2 - ANSM – Décembre 2011</p> <p>Mise à jour 2017 Groupe recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)</p>

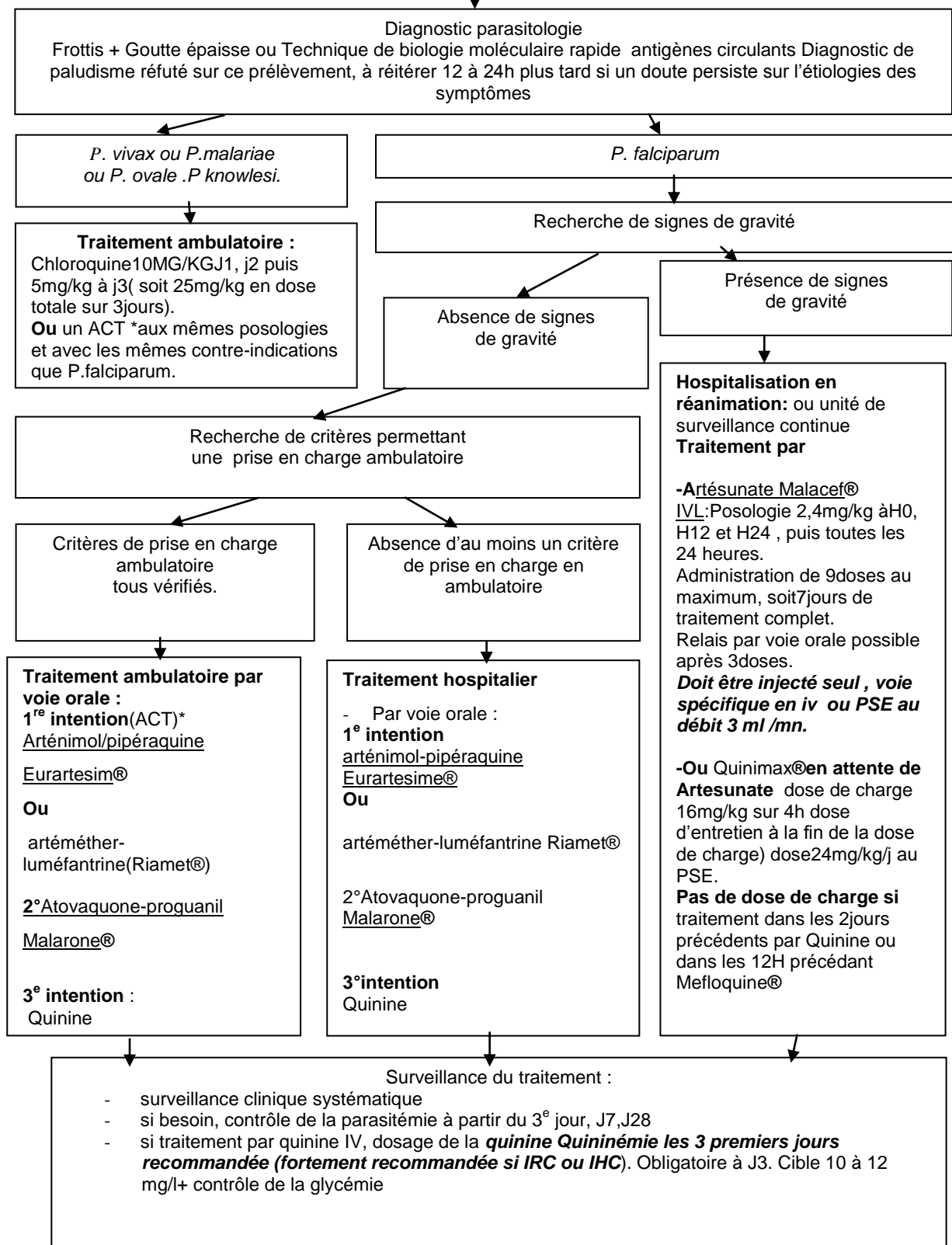
Prise en charge du paludisme à Plasmodium Falciparum

-Une forme non compliqué de *P. falciparum* est un épisode aigue de paludisme sans signe de gravité.

Cette définition exclut les formes viscérales sub aigues.

Les paludismes survenant sur un terrain particulier (femme enceinte, jeune enfant, sujet âgé, maladie sous-jacent, splénectomie) font partie des formes non compliquées s'ils ne présentent pas des critères de gravités.

-Il n'y a pas lieu de reprendre une chimio prophylaxie après un traitement curatif, sauf en cas de nouveau séjour.



ACT* combinaison à bas de dérivés de l'artémisinine (Eurartesime®, Riamet®)

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

P. falciparum

Recherche de signes de gravité

- Troubles de la conscience, convulsions
- Choc, défaillance respiratoire
- Syndrome hémorragique
- Hémoglobinurie, ictère ou bilirubine totale > 50 µmol/l
- Hb < 7 g/dl
- Créatininémie > 265 mmol/l
- Glycémie < 2,2 µmol/l
- Parasitémie > 4 %
- Hyperlactatémie, acidose métabolique

OUI

Avis du réanimateur pour hospitalisation en urgence en :

- * réanimation
- * unité de surveillance continue
- * unités spécialisées

Traitement Artésunate IV au moins 3 premières doses.

NON

Vomissements ?

- Hospitalisation en urgence
- Quinine perfusion IV

OUI

NON

Hospitalisation ou en ambulatoire ?

Patient adulte, diagnostic parasitologique fiable.

- Absence de facteur de risque de mauvaise observance, bonne compréhension
- Absence de facteur de risque associé (isolement, patient âgé, pathologie associée notamment cardiologique, splénectomie, grossesse, enfants)
- Proximité d'un hôpital, contact médical identifié, n° téléphone fourni
- Disponibilité immédiate de l'antipaludique prescrit (pharmacie ou service des Urgences) amélioration
- Suivi possible à J 3 et J7 .
- Plaquettes > 50 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dl, créatininémie < 150 µmol/l
- Parasitémie < 2 %

Dès l'amélioration

Si tous les critères sont vérifiés

Traitement ambulatoire possible
1° intention (ACT) *
Arténimol/pipéranuquine (Eurartesim®)
ou
artéméther-luméfantrine (Riamet®)
2° atovaquone-proguanil (Malarone®)
3° Quinine (Quinimax®)

Si 1 seul critère présent Hospitalisation :

1° intention (ACT) *
artenimol/pipéraquline (Eurartesime®)
ou artéméther-luméfantrine (Riamet®)
2° intention atovaquone-proguanil (Malarone®)
3° Quinine

Suivi avec frottis-goutte épaisse à J3 (la parasitémie doit être < 25% de la valeur initiale) et J7 (parasitémie doit être négative) et J28.
NFS à j7 j14 j28 si accès grave

ACT = combinaison à base de dérivés de l'artémisinine.

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

Pronostic	Critères cliniques ou biologique	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h+	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mm Hg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mm Hg et/ou SpO ₂ < 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 mm Hg 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	
++	Hémorragie : définition clinique	
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 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 immunodéprimé (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale :+++ créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17mmol/l et diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation	

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire

Le paludisme grave d'importation est une urgence diagnostique et thérapeutique , le traitement doit être initié au plus tard dans les 2heures,il repose sur artésunate IV chez l'adulte , femme enceinte quel qu'il soit son terme , et chez l'enfant.

Tableau 2
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	Posologies
Arteminol + Pipéraquline Eurartesim®	1° ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire Rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> Troubles de conduction . Interaction médicamenteuse (inhibiteur de CY34A) 	<ul style="list-style-type: none"> . QT long . Tb de conduction ventriculaire de haut degré . prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . déséquilibre électrolytiques (Hypokaliémie) . si grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> Allongement QT Sans traduction clinique Céphalée, vertiges troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> 3cp en une prise à jeun pendant 3jour consécutifs. (4cp si poids >75kgs) A jeun 3h avant et après les cp.
Artéméther. + Luméfántrine Riamet ®	1° ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> . Faible biodisponibilité . Tb de conduction . Interaction médicamenteuse (inhibiteurCY34A) 	<ul style="list-style-type: none"> . QT long . Tb de conduction ventriculaire de haut degré . Prise récente de médicaments Allongeant QT déséquilibre électrolytiques (Hypokaliémie) . Si grossesse 1^{er} trimestre et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement de QT sans traduction clinique . Céphalée et vertige - Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> 4cp en une prise H0, H8, H24, H36, H48, ET H60 2fois/j pendant 3J avec prise aliments lactés ou boissons soit 24cp au total . A partir de 35KGS
Atovaquone +proguanil Malarone®	2° ligne	<ul style="list-style-type: none"> Traitement court Tolérance générale générales 	<ul style="list-style-type: none"> . Vomissements . Faible biodisponibilité 	<ul style="list-style-type: none"> . Aucune sauf allergie à l'un des constituants . Insuffisance rénale sévère DFG<30ML/MN) 	<ul style="list-style-type: none"> . Nausées et vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> 4cp en une prise/j pendant 3jours au cours d'un repas gras soit 12 cp au total A partir de 40kgs
Quinine Quinimax® Cp à 500mg et 125mg Quinine lafra cp50et 250mg Surquina cp à 250mg	3° ligne	<ul style="list-style-type: none"> Possible si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> Tolérance moyenne Traitement long. 	<ul style="list-style-type: none"> pratiquement pas sauf ATCD de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergique Tb de conduction haut degré* 	<ul style="list-style-type: none"> . Cinchonisme ** troubles digestifs, céphalées. . Acouphène++(J2) . Hypoglycémie . Tb de rythme (surdosage) 	<ul style="list-style-type: none"> 8mg/kg/8h pendant 7j (1cp à 500mg/8h adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500mg/j)

* il est nécessaire de réaliser un ECG pour éliminer un trouble de conduction avant l'instauration du traitement.

** la survenue de cinchonisme et notamment d'acouphène n'est pas un signe de surdosage mais un signes « imprégnation » par quinine : elle ne doit pas entraîner une réduction de la posologie.

Femme enceinte : 1° trimestre traiter par Quinine ou Malarone ®, 2 trimestres utiliser Riamet®.

Des traitements concomitants (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis)sont susceptibles de diminuer la concentration des (ACT)

Traitement de palustre Grave en Réanimation

Au moins **1 des 13 critères de gravité** suivants est **requis** pour l'utilisation De l'ARTESUNATE MALACEF®

Critères de gravité (1 seul critère formel suffit)	Détail de l'examen
1 – Défaillance neurologique - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 2 – Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	Confusion Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Convulsion Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Nombre depuis 24h : Score de Glasgow :/ 15
3 – Défaillance respiratoire - PaO ₂ /FiO ₂ <300mmHg, si VM ou VNI - PaO ₂ < 60 mm Hg et/ou SpO ₂ < 90% en air ambiant et / ou FR > 32/mn si non ventilé - Signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	Saturation :% FR :/mn PaO ₂ :mm Hg O₂ nasal :/mn PCO ₂ :mm Hg FiO₂ :% Bruits surajoutés à l'auscultation (préciser) :
4 – Défaillance cardio-respiratoire : - Pression artérielle systolique < 80 mm Hg 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	TA :/..... Pouls :/mn Drogues vasopressives Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
5 – Hémorragies : Définition clinique 6 – Hémoglobinurie macroscopique	Saignement spontané Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Purpura Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/>
7 – ictère : clinique ou bilirubine totale > 50µmol/l	Ictère clinique Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Splénomégalie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Splénectomie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non renseigné <input type="checkbox"/> Bilirubine T (micromol/l) : PA : GGT : AST/ALT(UI/l) :/.....
8 – Anémie profonde : hémoglobine < 7g/dl, hématocrite < 20%	Ht (%) : ; Taux d'Hb (g/dl) : Plaquettes :giga/l GB :giga/l
9 – hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	Glycémie (avant traitement) : (g/l ou µmol)
10 – Acidose : - Bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l - Acidose avec PH < 7,35 11 – Insuffisance rénale : - Créatininémie > 265 µmol ou urée sanguine > 17 mmol/l - Diurèse < 400 ml/24h malgré hydratation 12 – Toute hyperlactatémie	pH : HC03- :mmol/l Diurèse (ml/24h) : Créatininémie (micromol/l) : Urée sanguine (mmol/l) : Lactates (mmol/l) :
13 – Hyperparasitémie : > 4%	Parasitémie :% d'hématies parasités

VM : Ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire.

Traitement (en Urgence) :

Supériorité Artésunate vs Quinine injectable (réduction de la mortalité réduction des effets secondaires et rapidité diminution parasitémie)

1-Artésunate (Malacef®) IV

Mode d'administration : 2,4 mg/kg **H0 – H12 – H24** puis toutes les 24h pendant 7 jours.

Administrer sur une voie spécifique en IVL au PSE débit de 3ml/mn (rinçage par 3ml de sérum physiologique avant et après la perfusion).

Ajouter le flacon de solvant (1ml) dans le flacon de poudre (60mg) , agiter qq mn laisser la solution trouble l reposer 2mn afin que la solution devienne limpide ,puis ajouter 5ML de G5% ou sérum physiologique et on mélange par retournement .on dispose donc 6ml à 10mg. .

Pas d'adaptation thérapeutique si Insuffisance rénale ou hépatique. Pas d'interaction médicamenteuse connue ni toxicité sévère (ataxie, allergie cutanée et surdité décrites).

Effets tératogènes potentiel au 1° trimestre avec Artésunate mais le bénéfice attendue dépasse ce risque potentiel. Un suivi et formation spécifique doivent être institués

le traitement par Malacef® IV **doit être poursuivi au minimum 24h jusqu'à l'amendement des critères de gravités**, ensuite un **relai par voie orale** doit être envisagé.

Les médicaments antipaludiques pouvant être utilisés pour ce relai sont **de préférence** un dérivé d'Artémisinine : arténimol-pipéraqune Eurartesime ® ou l'Artéméther-luméfantrine (Riamet®).

Dans tous les cas, le relais par voie orale doit être instauré dès que possible.

2-Quinine : Quinimax ® IV 125mg, Surquina ® 245mg.

Dose de charge 16mg/kg perfusé en 4h dans du G5% ou G10% en 4 heures

Contre-indication à la dose de charge (risque accrue de cardio toxicité) :

-Un traitement antérieure par quinine à dose curative (2 j précédant).

-Un Traitement antérieure par Mefloquine (si la dernière prise date de 12 h).

-QT long.

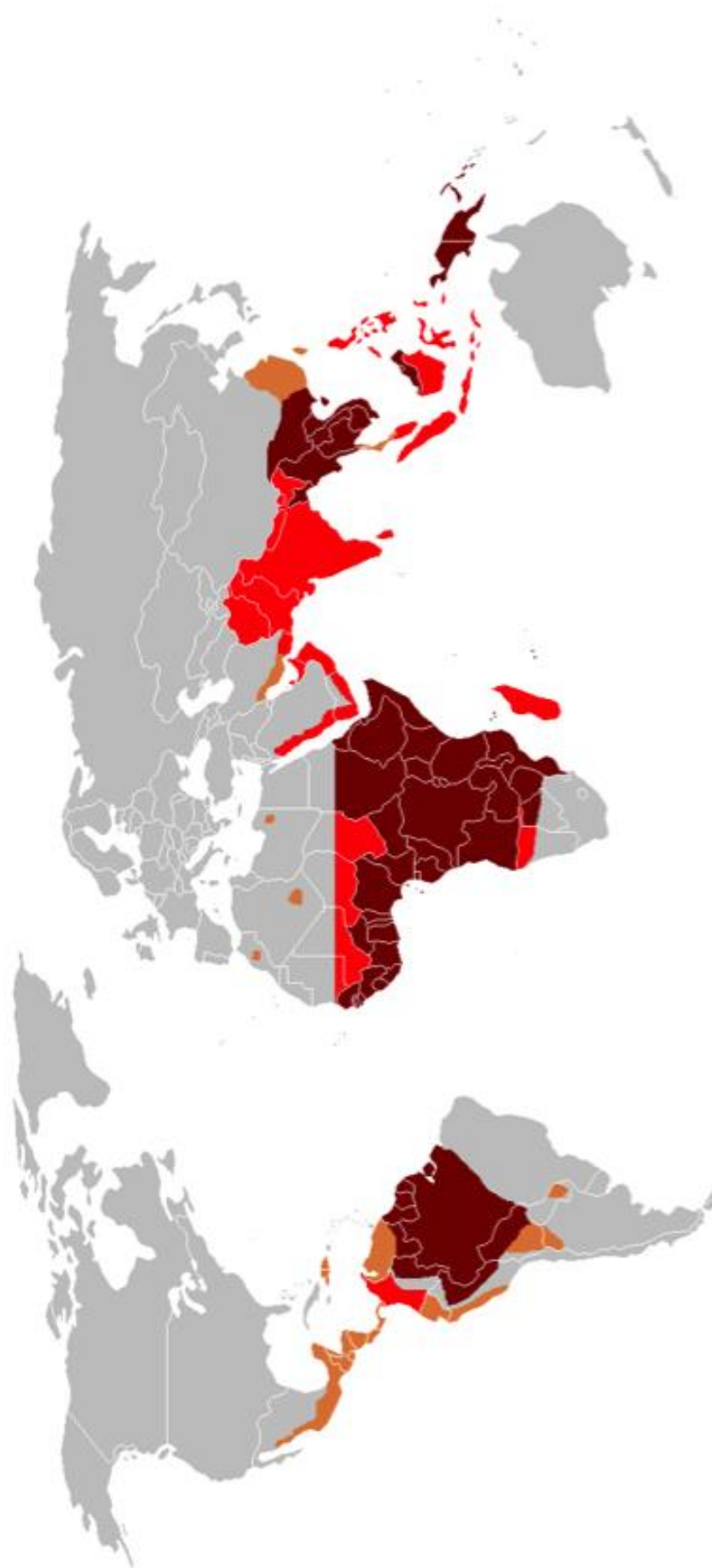
Dose d'entretien est débuté 4h après la fin de la dose de charge, soit en discontinue 8MG/KG/4H soit en continue ou PSE 24mg/kg/j.

Chez les grands **obèse** (>120kilo) la dose de charge **ne doit pas dépasser 1800mg** et la dose d'entretien 3000mg/j.

Surveillance repose sur : Monitorer la glycémie/h durant la dose de charge puis toutes les 3h (surtout si perfusion Quinine).ECG pré thérapeutique puis quotidien. Surveillance de la quininémie au moins à H72 afin d'obtenir quinine plasmatique efficace entre 10 -12mg/ml.

Traitement adjuvants :

Antibiotiques spécifiques chez l'adulte :associations de Doxycycline ou Clindamycine chez la femme enceinte , en association avec Artesunate et Quinine pourrait être proposée en ca suspicion de souche de sensibilité diminuées à l'Artesunate(retour de ASIE DU SUD –Est).



Régions du monde où le paludisme est endémique. ■ Prévalence élevée de la chloriquino-résistance ou multi-résistance ■ Chloriquino-résistance présente ■ Pas de *Plasmodium falciparum* ou de chloriquino-résistance ■ Pas de paludisme