

Centre Hospitalier Universitaire de Nice
Département hospitalo-universitaire de médecine d'urgence

Protocole de service accueil des urgences	
Titre	PALUDISME AU SAU
Rédaction Dr MION-NOLIN	Approbation Dr DELAUNAY
Date de création	Septembre 2018
Application Accueil des urgences Pasteur 2 CHU de Nice	Validité 2 ans

PALUDISME

Toute fièvre au retour d'une zone tropicale doit être considérée comme un PALUDISME jusqu'à preuve du contraire

I. GENERALITES

- **Paludisme** = protozoose due à un hématozoaire du genre plasmodium
- **5 espèces pathogènes pour l'homme** : p. Falciparum, p. Vivax, p. Ovale, p. Malariae, p. Knowlesi
- **Réservoir** : strictement humain (sauf pour P. Knowlesi → singe Macaque)
- **Vecteur** : anophèle à activité hématophage nocturne
- **Incubation** : - de 7j après la première exposition et jusqu'à 3 mois après avoir quitté la zone d'endémie pour p. Falciparum
- de 10 à 15j pour les autres espèces (jusqu'à 5 ans pour p. Vivax et Ovale et p. Malariae)
- **Epidémiologie** : - Afrique subsaharienne source de 90% des cas mondiaux
- p. Falciparum 80% des cas
- 10 à 20 décès/an

II. CLINIQUE

- Seules les espèces à plasmodium Falciparum et p. Knowlesi peuvent causer des accès palustres graves.

SIGNES BIO-CLINIQUES	CRITERES DE GRAVITE
<p>Les manifestations cliniques sont essentiellement celles d'une grippe ou d'une gastroentérite</p> <ul style="list-style-type: none">- FIEVRE- Myalgies, arthralgies- Nausées, vomissements, diarrhée- Thrombopénie	<ul style="list-style-type: none">- Toute défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsion, glasgow <11- Toute défaillance respiratoire incluant : sat < 92% AA et/ou FR > 30/min en VS- Toute défaillance circulatoire incluant : PAS < 80 mmHg et/ou signes périphériques d'insuffisance circulatoire, nécessité d'utiliser des drogues vasopressives- Insuffisance rénale- Hémorragie- Ictère- Hémoglobinurie macro- Hypoglycémie- Acidose- Hyperlactatémie- Parasitémie > 4%

La présence d'un seul signe clinique de gravité justifie une hospitalisation et un avis réa (réa pasteur PH : 33636 - interne : 33786 - réa med Archet : 35601)

III. PARACLINIQUE

Frottis sanguin/ goutte épaisse (1 tube EDTA), bilan standard, NFS, hémocultures, bilan hépatique, CRP, LDH et GDS et lactates si signes cliniques de gravité
Si symptômes respiratoires demander RX pulmonaire

La recherche de Plasmodium doit être réalisée en urgence sans attendre le pic fébrile.

Il faut avertir systématiquement le parasitologue de l'Archet en journée aux heures ouvrables au 36254 (préciser son secteur, son nom, le nom du patient) pour s'assurer du transport jusqu'au laboratoire.

La nuit, les WE et jours fériés, avertir l'interne de garde de bio BIP 703+305+N° de poste (il se trouve sur le site de l'Archet). Le prélèvement devra être acheminé au labo de bactériologie ouvert 7j/7 et H24, avec un bon d'urgence.

Le résultat devra être rendu dans un délai de maximum 4h après le prélèvement.

SIGNES BIO D'ORIENTATION	SIGNES DE GRAVITE
<ul style="list-style-type: none">- Thrombopénie (quasi constante)- NFS normale (anémie rare)- CRP élevée souvent >100- Hémolyse (inconstante) avec augmentation de la bilirubine, du LDH et haptoglobine basse- Cytolyse prédominant sur les ALAT	<ul style="list-style-type: none">- Hg <7g/dl et Ht <20%- Glycémie <2,2 mmol/l- Lactates > 2,2 mmol/l- Acidose métabolique- Créatinine >265 micromol/l ou urée > 20 mmol/l- Bili tot > 50 micromol/l- PAO2 ≤60 mmHg en VS- PAO2/FIO2 < 300 mmHg si VNI ou VM- Parasitémie > 4%- Images interstitielles ou alvéolaires sur RX pulmonaire

IV. CRITERES D HOSPITALISATION

Ne pas confondre critères d'hospitalisation et critères de gravité !!!

CRITERES CLINIQUES / BIOLOGIQUES	CRITERES THERAPEUTIQUES
<ul style="list-style-type: none">- Signes de gravité (cf infra)- Plaquettes < 50000- Hb < 10g/dl- Créatinine > 150 micromol/l- Parasitémie > 2%- Comorbidités- Enfant- Grossesse- Splénectomie- Immunodépression	<ul style="list-style-type: none">- Troubles digestifs compromettant le traitement per os- Facteurs socio culturels compromettant une bonne observance au traitement- Personne vivant seule, isolée- Eloignement d'un centre hospitalier- Impossibilité de suivi à J3 et J7- Pas de médicaments immédiatement dispos en pharmacie- Echec 1^{er} traitement

Pour tout patient présentant un paludisme à plasmodium Falciparum avec au moins un signe de gravité prendre l'avis du réanimateur. L'hospitalisation en SI/réa est requise.

V. TRAITEMENT

Allo médecin maladies infectieuses au 35452

V.1. Formes non compliquées à Plasmodium Falciparum

Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme non compliqué d'importation à P. falciparum avec critères de choix

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Artémimol + pipéraquline Eurartesim®	1 ^{ère} ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale	. Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs)
Artéméther+ Luméfantrine Riamet®	1 ^{ère} ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale	Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. QT long* . Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1 ^{er} trimestre) et allaitement	. Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs	. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
Atovaquone+ Proguanil Malarone®	2 ^{ème} ligne	. Traitement court . Tolérance générale . Génériques	. Vomissements . Faible biodisponibilité	Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	Nausées et vomissements	. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
Quinine . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 ^{ème} ligne	. Possible si grossesse	. Tolérance moyenne . Traitement long	. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré*	.Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie	. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

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

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

- **Eurartesim® (présent à la pharmacie de garde)** → doit être pris avec de l'eau, à jeun strict depuis au moins 3h et pendant 3h après la prise. Surveillance 2h pour s'assurer de la bonne tolérance. Le traitement doit être débuté aux urgences.

→ ECG avant prescription

→ maximum 2 cures par période de 12 mois

- **Riamet®** → Pas en dotation au CHU

- **Quinine IV** → 8mg/kg (dans G5% IVL sur 4h) toutes les 8h ou à la SAP 24 mg/kg/j.

→ CI : fièvre hémoglobinurique, allergie, troubles de la conduction grave

→ Surveillance : contrôle quotidien de la quinine plasmatique (10 à 12 mg/l) soit 30 à 36 mmol/l. ECG tous les jours. Dextro toutes les 4h. Parasitémie jusqu'à négativation.

Forme non compliquée



PAS de vomissement

- en 1^{er} intention Eurartesim®
- en 2nde intention Malarone®
- en 3^{em}e ligne Quinine

Vomissements

- Quinine IV avec dès que possible relai par Eurartesim® per os

Reconvoquer le patient en maladies infectieuses à H72 ET J8 pour parasitémie de contrôle

V.2 Formes non compliquées à Plasmodium Falciparum chez la femme enceinte

- Hospitalisation en mal infectieuse 1^{er} et 2^{ème} trimestre, et en milieu obstétrical au 3^{ème} trimestre

- 1^{er} trimestre : quinine ou Malarone®

- 2^{ème} trimestre : Riamet®

NB : l'allaitement est possible en cas de traitement par quinine, méfloquine et chloroquine

- si intolérance digestive, Quinine IV 8 mg/kg/8h en perfusion de 4h pendant 7j avec relai per os dès que possible

V.3. Formes graves à Plasmodium Falciparum (y compris femme enceinte)

- Hospitalisation en réanimation

- Administration en urgence **d'artesunate IV MALACEF®** (2,4 mg/kg H0, H12, H24 puis tous les jours pendant 3j puis relai par un traitement oral de première ligne pleine dose (Eurartesim® ou Malarone®)

Effets secondaires : anémie hémolytique retardée J15-J21

ATU nominative à confirmation différée

Le médicament est présenté en flacon de 60 mg de poudre (acide artésuniqué) fourni avec une ampoule de 1 ml de bicarbonate de sodium. La reconstitution est faite avec des ampoules de 5 ml de sérum physiologique (l'eau stérile n'étant pas appropriée). L'artesunate ainsi reconstitué est la forme active du médicament. Ce composé instable doit être injecté dans l'heure qui suit sa reconstitution.

*Modalités de préparation (reconstitution-dilution)

A l'aide d'une seringue et d'une aiguille, on ajoute aux 60 mg de poudre, 1 ml de solvant fourni (bicarbonate de sodium à 5%). On agite doucement quelques minutes jusqu'à dissolution totale. La solution est alors trouble et l'on doit la laisser reposer 2 minutes afin que la solution devienne limpide et homogène. Dans le cas contraire il faut jeter le flacon. On pique avec une aiguille au travers du bouchon pour permettre au CO₂ émis de s'échapper, puis l'on ajoute 5 ml de NaCl à 0,9% (sérum physiologique) ou de sérum glucosé à 5% ; et l'on mélange par retournement. Après reconstitution, on dispose donc de 6 ml d'une solution d'artesunate à 10 mg/ml.

*Modalités d'administration

L'artesunate doit être injecté seul, si possible sur une voie spécifique, en IV lente au pousse seringue électrique au débit de 3 ml/min (rinçage par 3 ml de sérum physiologique avant et après la perfusion). Une injection trop rapide peut entraîner un état de choc. Il convient de jeter tout excédent de solution non utilisée au bout d'une heure.

***Contre-indication**

Allergie à l'artémisinine ou à ses dérivés.

- Si Malacef® non immédiatement disponible, à défaut Quinine IV avec dose de charge de 16 mg/kg sur 4h dans G5% puis 4h après la fin de la dose de charge 8mg/kg toutes les 8H .
- Surveillance ECG, glycémie, parasitémie
- Si forte suspicion de multirésistance (zones frontalières Thaïlande, Myanmar, Laos, Cambodge ou Amazonie), associer Doxycycline® 200 mg/j pendant 7j.

V.4 Accès non graves à plasmodium Vivax, p. Ovale et p. malariae

PAS de vomissement

- Chloroquine (10 mg/kg à J1, 10mg/kg à J2, 5 mg/kg à J3 soit au total 25 mg/kg sur 3j
- ou Eurartesim® si infection mixte ou si p. Vivax au retour d'une zone de résistance à la chloroquine

Vomissements

- Quinine IV (8mg/kg toutes les 8h avec un relai dès l'arrêt des vomissements par une cure complète d'un antipaludique oral

- Un contrôle clinique et biologique est recommandé à H72+ J8
 - à H72 la parasitémie doit être à maximum 25% de la parasitémie de J1
 - à J8 la parasitémie doit être négative
- La prise en charge ambulatoire est la règle.

V.5 Accès palustre à p. Knowlesi

Idem p. Falciparum