



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandation

Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines



Prise en charge et prévention du paludisme d'importation – Mise à jour 2018 des RPC 2007

O. Bouchaud^a, F. Bruneel^b, E. Caumes^c, S. Houzé^d, P. Imbert^e, B. Pradines^f, C. Rapp^{g,h}, C. Strady^{i,*}

^a Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Avicenne and Université Paris 13, 93430 Paris, France

^b Réanimation Médico-Chirurgicale, CH de Versailles, Hôpital Mignot, 78150 Le Chesnay, France

^c Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^d Service de Parasitologie, Centre National de Référence du Paludisme, CHU Bichat, AP-HP, UMR 261, Mère et enfant face aux infections tropicales, Université Paris Descartes, 75006 Paris, France

^e Centre de vaccinations internationales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 94160 Saint-Mandé, France

^f Unité Parasitologie et Entomologie, Institut de recherche biomédicale des armées, Aix-Marseille Université, IRD, SSA, AP-HM, Vitrome, IHU Méditerranée Infection and Centre national de référence du paludisme, 13007 Marseille, France

^g CMETE Travel Clinic, 75001 Paris, France

^h Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bégin, 94160 Saint-Mandé cedex, France

ⁱ Cabinet d'infectiologie, Groupe Courlancy, 51100 Reims, France

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 19 January 2020



1. English version

Organization: Guidelines working group of the French Infectious Diseases Society (French acronym SPILF)

With the participation of:

- Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, CMIT;
- Société Française de Parasitologie, SFP;
- Société de Médecine des Voyages, SMV;

- Société de Pathologie Exotique, SPE;
- Société Française de Pédiatrie, SFP;
- Société de Réanimation de Langue Française, SRLF.

Study Group

M. Cot (Unité Mère et enfant face aux infections tropicales, UMR2016, Institut de recherche pour le développement, Paris), L. Musset (Laboratoire de Parasitologie, Institut Pasteur de la Guyane et Centre national de référence du paludisme, Cayenne), F. Simard (Unité Maladies infectieuses et vecteurs: écologie, génétique, évolution et contrôle, Institut de recherche pour le développement, Montpellier), M. Thellier (Service de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Université and

* Corresponding author.

E-mail address: christophestrady@hotmail.fr (C. Strady).

Centre national de référence du paludisme, Paris), Gérard Duvallet (Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive, UMR5175, Montpellier), Rémy Michel (Centre d'épidémiologie et santé publique des armées, Marseille), A. Berry (Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Purpan, Toulouse), O. Fenneteau (Service d'Hématologie Biologique, CHU Robert Debré, APHP, Paris), P. Gillet (Department of Clinical Sciences, Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgium), C. Augé (Centre National de Référence du Paludisme, Hôpital Bichat, APHP, UMR 216, Mère et enfant face aux infections tropicales, Institut de recherche pour le développement, Paris), M. Le Bouar (Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Purpan, Toulouse), E. Candolfi (Laboratoire de Parasitologie, Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale, CHU Hôpitaux Civils de Strasbourg, Strasbourg), N. Godineau (Service de Parasitologie, CH Delafontaine, Saint-Denis), J.F. Faucher (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Limoges, France), E. Bottieau (Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgique), N. de Suremain (Urgences pédiatriques, Hôpital d'enfants A. Trousseau, Paris), F. Mechai (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), P. Minodier (Urgence enfants, Hôpital Nord, Marseille, France), L. Epelboin (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Cayenne, France), C. Leblanc, (Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, CHU Robert Debré, Paris) C. Vasse (Service d'Accueil des Urgences pédiatriques, CHU Robert Debré, Paris), A. Faye (Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, Hôpital Robert Debré, Paris, France), B. Quinet (Service de pédiatrie générale, Hôpital d'enfants A. Trousseau, Paris), D. Malvy, (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Bordeaux, France) S. Matheron (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat, Paris, France), J.Y. Siriez (Service d'Accueil des Urgences pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Paris, France), P. Corne (Réanimation Médicale, CHU de Montpellier), S. Jauréguiberry (Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), V. Laurent (Réanimation Médico-Chirurgicale, CH de Versailles, Hôpital Mignot, Le Chesnay), B. Mourvillier (Réanimation Médicale et Infectieuse, CHU Bichat Claude Bernard, Paris), J. Naudin (Réanimation Pédiatrique, CHU Robert Debré, Paris), J.F. Llitjos (Réanimation Médicale, CHU Cochin, Paris), A. Raffetin (Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Tropicales, CHI Villeneuve Saint Georges), L. Argaud (Réanimation Médicale, CHU Edouard Herriot, Lyon), M. Wolff (Réanimation Médicale et Infectieuse, CHU Bichat Claude Bernard, Paris), PH Consigny (Centre médical de l'Institut Pasteur, Paris), P. Gautret (URMITE, Aix Marseille Université, UMR63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, IHU - Méditerranée Infection, Marseille), L. de Gentile (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU d'Angers), E. d'Ortenzio (INSERM, IAME, UMR 1137, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris), F. Sorge (Service de pédiatrie, Hôpital Necker, CHU Paris 5), S. Delaigue (Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Cayenne), I. Signolet (Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, Pharmacovigilance CHU d'Angers), Z. Bisoffi (Centre for Tropical Diseases, Negrar, Verona, Italy), D. Tessier (Clinique Santé Voyage, Montréal, Canada).

Reviewed by the Guidelines working group of the SPILF: B. Castan (Unité Fonctionnelle d'Infectiologie Régionale, Centre Hospitalier, Ajaccio), R. Gauzit (Infectiologie, Hôpital Cochin, Paris), J.-P. Stahl (Maladies Infectieuses, CHU Grenoble Alpes), P. Tattevin (Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes).

1.1. Question 1. What are the current global and national epidemiological trends?

1.1.1. Global trends since 2000

In 2000, it was estimated that 3.2 billion people were at risk of contracting malaria worldwide (World Health Organization, WHO),

Highlights

- 3.2 billion people are at risk of malaria worldwide.
- 2015: 91 countries or territories with ongoing transmission, 212 million cases and 429,000 deaths worldwide.
- 2000–2015: decrease in the global incidence rate (–41%) and death rate (–62%).
- Emergence of insecticide resistance in *Anopheles* mosquitoes.
- Emergence of antimalarial drug resistance in parasites, even to the most recently approved drugs such as artemisinin-based combination therapies.
- 2011–2015: increase in the number of imported malaria cases and severe malaria in mainland France (2000: 6.4%; 2015: 12.4%).
- 95% of imported malaria cases in mainland France come from sub-Saharan Africa, and are mostly caused by *Plasmodium falciparum* (85%).
- Mayotte entered the elimination phase of malaria in 2015 (less than 15 cases/year).
- French Guiana: less than 500 cases/year (–85% since 2003) but high prevalence in some mining regions (up to 46%).

with 350 million new cases that year (839,000 deaths), mostly children under the age of 5 in sub-Saharan Africa. In 2015, 91 countries were malaria-endemic (43 in sub-Saharan Africa), 212 million new cases were reported (429,000 deaths) with 90% of cases and 92% of deaths in sub-Saharan Africa. *Plasmodium falciparum* caused more than 90% of deaths (99% in Africa), and 7.2% were due to *Plasmodium vivax*. In 2015, 57 countries had reduced their number of malaria cases by over 75% compared with 2000. The Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030 approved by the World Health Assembly in 2015 defines the goal for 2030: a 90% decrease of the incidence rate of malaria and the related death rate. There are major contrasts in the geographical distribution of malaria: 13 African countries account for 80% of cases and 75% of the deaths reported. The WHO estimated that the global decrease in new cases was 41% between 2000 and 2015. Malaria-related deaths decreased by 62% globally and by 71% in Africa. However, the estimated incidence rates provided by the WHO malaria surveillance network (that collects data for 10–14% of the cases estimated worldwide) are not adequately documented and the current trends provided for sub-Saharan Africa should be considered with caution. It seems that the WHO estimations probably largely underestimate the number of malaria cases and related deaths in subjects over the age of 5.

The decrease observed in the morbidity and mortality rates is imputed to vector control measures, improved malaria diagnosis using rapid diagnostic tests (RDTs), generalized access to effective antimalarial drugs, and the efficacy of intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp).

In many countries, mostly in Africa, social unrest, conflicts, and humanitarian disasters are major obstacles to reaching the goals. The control of insect vectors is losing ground. In sub-Saharan Africa, 278 million people (total at-risk population: 840 million) live in households without any mosquito nets. In 2015, less than 50% of pregnant women took a dose of IPTp, and less than 25% took the minimum of two doses recommended by the WHO.

Moreover, *Anopheles* mosquitoes are developing resistance to most insecticides. Some species of *Plasmodium* are resistant to most of the antimalarial drugs used for prevention and treatment, even to the latest combination therapies marketed, such as artemisinin-based combination therapies (ACT). Resistance to ACT partner drugs, reflected by a decrease in parasite clearance rates, emerged in 2007 on the border between Thailand and Cambodia, then spread in 2011 to all of Cambodia and Thailand, and to

Vietnam and Laos in 2014. A second center of resistance emerged in Myanmar in 2014.

The number of cases of human infection by *Plasmodium knowlesi*, a primate malaria parasite, is growing in Asia and associated with severe malaria and death.

1.1.2. Incidence of imported malaria in mainland France from 2000 to 2015

In most developed countries, malaria is no longer endemic. However, it still poses diagnostic and management challenges. The disease is imported by people traveling or migrating from endemic areas, in particular sub-Saharan Africa in 95% of cases for mainland France. France is the developed country that reports the highest number of imported cases (approximately 82,000 between 2000 and 2015). Three different trends were observed over this period: a significant 53% decrease in the number of cases between 2000 (estimated 8,060 cases/year) and 2007 (estimated 4,400 cases/year), a relative stability between 2008 and 2010 with 4000 cases/year, and an increase of over 30% between 2011 (estimated 3600 cases/year) and 2015 (estimated 4750 cases/year). In 95% of cases, patients contracted the disease in sub-Saharan Africa and this distribution is stable over the study period (Ivory Coast, Cameroon, Mali, and Senegal). Patients were mainly of African origin, either French residents or newly arrived from Africa, with a marked increase between 2000 (63%) and 2015 (79%). Eighty-five per cent of cases were due to infection by *P. falciparum*, followed by *Plasmodium ovale* (7%), *P. vivax* (5%), and lastly *P. malariae*. *P. knowlesi* was identified in two cases, both successfully treated with chloroquine. The reported incidence (2733 cases) and the proportion of severe cases (6.4%) increased over the study period: 84 cases (2.1%) in 2000, 295 cases (12.4%) in 2015. In all, 172 deaths were reported, i.e. a case fatality of 0.4% (mostly adults) that remained stable over the period. Intravenous artesunate was prescribed in 75% of severe cases.

Anecdotal evidence of indigenous malaria cases is regularly reported in Greece, Italy, and mainland France. Rarely, cases of airport malaria or “accidental” transmission (transfusion-transmitted malaria, posttransplant malaria) are reported in France.

1.1.3. Incidence of imported malaria in overseas France

In the French Caribbean islands, imported malaria represents about 10 cases per year in Martinique and the same number in Guadeloupe. These cases are imported from Central and West Africa (42%), French Guiana (32%), and Haiti (23%). Due to the presence of insect vectors in this region, such cases must be reported to the health authorities to rapidly implement vector control measures around patients and to prevent new cases resulting from indigenous transmission. *P. falciparum* is identified in 74% of these cases, and *P. vivax* in 17%. Cases of imported malaria are also reported in La Réunion (40 in 2013, 19 in 2014, and 26 in 2015 from Madagascar and Comoros) and New Caledonia (about 20 cases per year from Vanuatu).

1.1.4. French territories with endemic malaria: the situations in Mayotte and French Guiana

Mayotte and French Guiana are French overseas territories where malaria can be contracted.

Measures implemented since 2001 in Mayotte have drastically decreased the number of cases: from over 500 cases in 2006–2007 to less than 15 cases since 2014. Less than 15 cases of imported malaria were observed in 2014. Indigenous malaria transmission has continued to decrease with 11 cases in 2016. It is therefore difficult to entirely eliminate indigenous malaria on an island where significant numbers of individuals travel to and from endemic areas, even when substantial resources are allocated to malaria control.

In French Guiana, *P. vivax* was identified in 70% of the 418 cases reported in 2015. In this territory, transmission is associated with illegal gold panning (townships of Maripasoula and Saül). In these areas, the prevalence of *Plasmodium* carriage can reach over 40%. The number of reported cases can be used to monitor trends, but the number of cases is underestimated because many infected people working in the mines practice self-medication or cross the border for diagnosis out of fear of prosecution by the local authorities. Indigenous transmission areas still exist in the lower Oyapock region and the Upper Maroni region and mostly affect Native American Indian populations.

1.1.5. Global status of malaria vectors

Only about 60 species of mosquitoes among the 3500 species currently identified worldwide, all of which belong to the *Anopheles* genus, can transmit the *Plasmodium* parasites that cause malaria in humans. Less than 10 of these species are responsible for more than 99% of malaria transmission worldwide. *Anopheles* mosquitoes are not invasive insects and each continent has its own particular species. In Africa, species of the *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* complex are the main vectors. They preferentially bite humans rather than animals, at night, and work their way inside buildings and homes. Rural species are colonizing the outskirts of large African cities, and can now even be found in the center of towns, in polluted environments into which they had not ventured up to now.

The considerable advances, in terms of the number of severe cases avoided, have been attributed to vector-control measures (long-lasting insecticidal mosquito nets, indoor residual spraying of dwellings). However, the widespread use in human health, farming, and market gardening of an ever-smaller number of insecticide molecules has resulted in the emergence of vector resistance. Resistance represents a major issue in most of the countries with the highest malaria incidence rates because there are currently very few alternatives and most vector populations already display reduced susceptibility, or even no susceptibility at all, to the insecticides used. This is currently the case for pyrethroids, the only insecticides approved for long-lasting insecticidal nets (LLINs). Consequences of the loss of efficacy of LLINs would be disastrous and it is urgent that resistance management strategies be implemented.

Some of the resistance mechanisms acquired by the mosquitoes over generations have allowed them to increase their tolerance to toxic molecules, such as urban pollutants, and mosquitoes are now adapting to these new man-made environments. Reports of changes in vector behavior are more and more common with shifts in the peak biting activity from the middle of the night to dawn and dusk when people are less likely to be protected by mosquito nets. Daytime outdoors biting by urban *Anopheles* mosquitoes is now observed.

1.2. Question 2. Biological diagnosis (Fig. 1)

1.2.1. Diagnostic orientation

Malaria requires urgent diagnosis due to the potential severity of the infection and rapid progression of the disease. A rapid diagnosis is therefore a crucial part of an efficient management process.

The confirmation of suspected imported malaria is based on finding direct and/or indirect evidence of the parasite in a blood sample. Such testing should be performed immediately, without waiting for shivering or high fever. The following required information should be collected at the time of sampling: endemic country traveled to, date of return, previous preventive and/or curative use of antimalarial drugs.

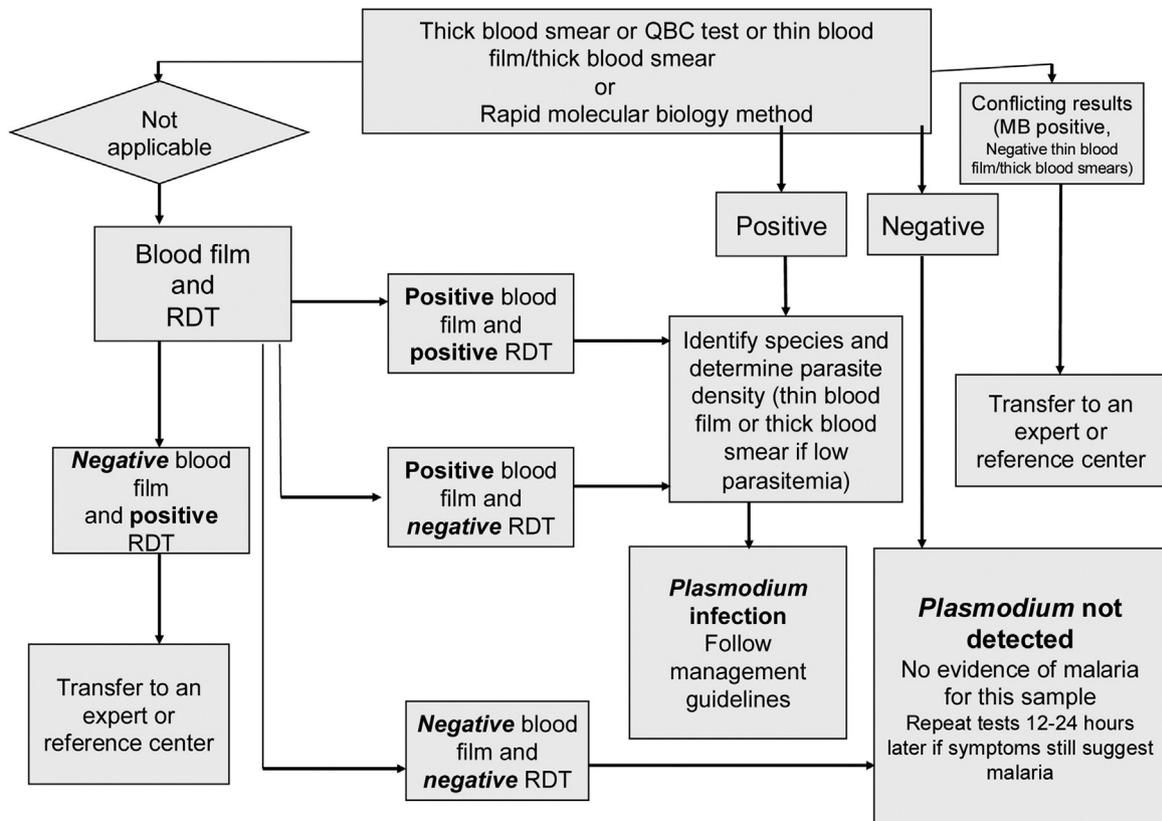


Fig. 1. Biological diagnosis of malaria (RDT: Rapid Diagnostic Test).

Highlights

- Diagnosis of imported malaria should combine a high-sensitivity method (thick blood smear, QBC test, or rapid molecular biology testing) and a thin blood film (to assess parasitemia and to identify the species) to provide diagnosis within a two-hour period.
- In practice, a thin blood film and a rapid diagnostic test (RDT) are used as an alternative when this algorithm cannot be performed.
- If RDTs are used, it is mandatory that they detect the *P. falciparum*-specific HRP2 antigen.
- The sensitivity of the combined use of a thin blood film and an RDT is suboptimal, and if the initial result is negative or equivocal, then testing should be repeated 12 to 24 hours later. PCR control testing can also be performed in a reference laboratory (infection related to low parasitemia, species identification, or presence of multiple species).

1.2.2. Diagnostic objectives

- to rapidly determine whether *Plasmodium* is present in a blood sample: maximum duration of 4 hours between sample collection and laboratory results, and maximum duration of 2 hours between receipt of the sample at the laboratory and test results;
- to determine whether the infection is due to *P. falciparum*, responsible for most severe cases (and deaths) and treatment failures (resistance to certain antimalarial drugs);
- to detect potential biological signs of severity (including parasitemia). The identification of non-*falciparum* species is not considered as urgent because the initial course of management is

the same for all species. If diagnosis is difficult, samples may be sent to a reference laboratory;

- if test results are positive, the clinician should be contacted directly. All actions should be documented.

1.2.3. Biological markers for orientation

Thrombocytopenia (platelet count $< 150 \times 10^9/L$) of unknown etiology, especially when associated with interferences on the histograms produced by automated cytology systems, in a patient having traveled to an endemic region should point to the possibility of malaria and result in specific testing to screen for *Plasmodium*.

1.2.4. Microscope diagnosis

Microscope examination of blood samples is used to identify the causative species and to determine parasite density, both of which are required for adequate management and monitoring treatment efficacy. Other parasites or pathogens such as *Babesia*, *Borrelia*, *Trypanosoma* spp. or microfilariae can also be observed and diagnosed using microscopy.

It is recommended to collect two tubes of blood containing EDTA or ACD as an anticoagulant, so that one tube can be sent to the national reference center. Microscopic examination should be performed on a stained thin blood film. Giemsa stain diluted in buffer pH=7.2 is recommended because it stains Schüffner's dots and Maurer's clefts which are species-specific features. May-Grünwald-Giemsa, Wright, Wright-Giemsa, or other fast staining methods may also be used following method validation. The sensitivity of parasite detection when 200 microscope fields (40,000 red blood cells [RBCs] or 10 minutes on average depending on the pathologist's skill) of a thin blood film are examined is 0.002%, i.e. approximately 100 parasites/ μl of infected RBCs (a 1% parasitemia

reflects a parasite load of approximately 50,000 parasites/ μl). If the thin blood film examination is negative, a concentration method should be implemented: thick blood smear or QBC[®] Malaria Test (fluorescent staining of parasites). For thick blood smears, oil immersion examination ($\times 1000$) of 100 microscope fields containing 15–20 white blood cells (WBCs) per field (or 10 minutes) provides diagnosis with a detection threshold of 0.0002% (approx. 10 parasites/ μl). When a thick blood smear is not available, the examination of 800 fields on multiple thin blood films (or 40 minutes) provides a similar level of sensitivity.

Determining parasite density is mandatory for *P. falciparum* (a criterion for defining severe malaria) and recommended for other species (for monitoring treatment efficacy on samples collected on Day 3 and after). The presence of *P. falciparum* gametocytes following a well-managed treatment does not imply treatment failure, as these forms are non-pathogenic.

1.2.5. Rapid diagnostic tests for malaria

Rapid diagnostic tests (RDTs) for malaria, both cost-effective and easy-to-use, detect parasite proteins in less than 30 minutes in a small volume of whole blood. These tests are based on the immunochromatographic detection of *Plasmodium* antigens: *P. falciparum*-specific Histidine Rich Protein-2 (HRP2), *P. falciparum*- or *P. vivax*-specific parasite lactate dehydrogenases (pLDH), respectively Pf-pLDH and Pv-pLDH, a lactate dehydrogenase found in all human *Plasmodium* species (pan-pLDH), or aldolase (found in all species).

1.2.5.1. Test performances. Performances vary between tests. Tests perform best in detecting *P. falciparum* with sensitivities close to 100% at a parasitemia level $> 0.002\%$ (approx. 100 parasites/ μl). The performances for detecting HRP2 are better than for the detection of Pf-pLDH. The sensitivity of RDTs for *P. vivax* is about 85% at a parasitemia level $> 0.01\%$ (approx. 500 parasites/ μl). RDTs show an unsatisfactory low sensitivity for the detection of *P. ovale*, *P. malariae*, and *P. knowlesi*.

1.2.5.2. Limitations. RDTs do not provide assessment of parasitemia.

In addition to their lack of sensitivity when parasite density is low or for the detection of species other than *P. falciparum*, a prozone or hook effect (false-negative result due to an excess of antigens in cases of high parasitemia) can occur, albeit infrequently, in HRP2-detecting RDTs. Moreover, several strains of HRP2-deficient *P. falciparum* (observed in the Peruvian Amazon region) may not be detectable using assays based solely on the detection of this antigen.

False-positive RDT results are rare. In such cases, the main cause seems to be the persistence of the HRP2 antigen in the patient's blood for several weeks (2–6 weeks) following successful treatment due to its low clearance. Another possible cause is the HRP2 production by the gametocytes. False-positive results have also been observed for all antigens in patients presenting with immunological disorders (autoimmune diseases with production of rheumatoid factor or antinuclear antibodies) or infection (dengue fever, hepatitis C, toxoplasmosis, tuberculosis, trypanosomiasis, and schistosomiasis).

1.2.5.3. RDT selection and quality control. The selected test should be a three- or four-strip RDT that detects *P. falciparum* HRP2, pan-pLDH or pan-aldolase (for all human *Plasmodium* species), possibly associated with Pv-pLDH.

Variations in performance have been observed depending on the reagents used. Pathologists should therefore base their choice on the results of tests performed in non-endemic settings. Between-batch variability has also been reported. Each RDT batch should

therefore be validated before use and critical events monitored (percentage of invalid tests, proportion of low-intensity strips, false negatives and false positives).

1.2.5.4. Self-testing. The use of rapid self-testing methods associated with standby emergency malaria treatment is not recommended and should only be considered in exceptional circumstances (see Question 5) and following practical training on the appropriate use of both the test and treatment.

1.2.6. Immunodiagnosis of malaria

Specific antibody detection is not suitable for the diagnosis of malaria. Prescribing such tests for the initial diagnosis of malaria is a medical error. Serological methods are used for diagnosing chronic malaria, hyperreactive malarial splenomegaly, and the retrospective diagnosis of malaria for which no biological evidence was collected.

1.2.7. Molecular biology

PCR is the most sensitive and most specific method for diagnosing imported malaria, and is the reference method when problems are encountered to pose a diagnosis. PCRs targeting the various species provide the best sensitivity and specificity for identifying the species (one or more) involved. The gain in sensitivity is 1 to 3 Log₁₀ compared with the thick blood smear method or the QBC Malaria Test. Various PCR tests declare a sensitivity threshold of 0.005 to 1 parasite/ μl (parasitemia ranging from $2 \times 10^{-5}\%$ to $1 \times 10^{-7}\%$) for *P. falciparum* detection. For the four other *Plasmodium* species, the sensitivity of PCR tests has also been reported to be greater than that of microscope examination, although few studies are currently available in the literature.

As regards specificity, the performances of PCR tests are substantially higher than other methods for the identification of the various species, especially for the species other than *P. falciparum* and for co-infections involving *P. falciparum* and another species. However, PCR tests cannot differentiate between the sexual and asexual forms of the parasites. Interpreting a positive PCR test result can be challenging. Due to this technique's great sensitivity, very low parasite loads can yield positive PCR results, but these might not be the cause of the patient's symptoms. When PCR test results are positive but parasitemia is low or null, other potential etiologies of fever should be investigated. As for RDTs, the PCR test is not an appropriate tool for monitoring treatment efficacy because the clearance of parasite DNA is slow and positive PCR results can be observed for up to 30 days or more following a well-managed treatment.

The main benefit of the PCR test is the high negative predictive value that results from its excellent sensitivity: a negative result rules out the diagnosis of malaria at the time of sampling.

Currently, most PCR turnaround times are incompatible with emergency diagnosis, and PCR tests should therefore be used if other methods fail. However, rapid molecular biology methods with a turnaround time under 1 hour are available, would be compatible with emergency diagnosis, and provide the sensitivity required to rule out malaria when test results are negative. The use of such methods should be discussed locally.

1.2.8. Quality control

Testing laboratories must adhere to an external quality assessment (EQA) program that provides four samples per year for each technique used, in accordance with COFRAC guidelines. Staff performing microscope examinations should be certified and assessed regularly via interpretation of slides provided by the EQA program. The minimum number of slides to be diagnosed should be determined locally, but must be sufficient to maintain the examiner's skills.

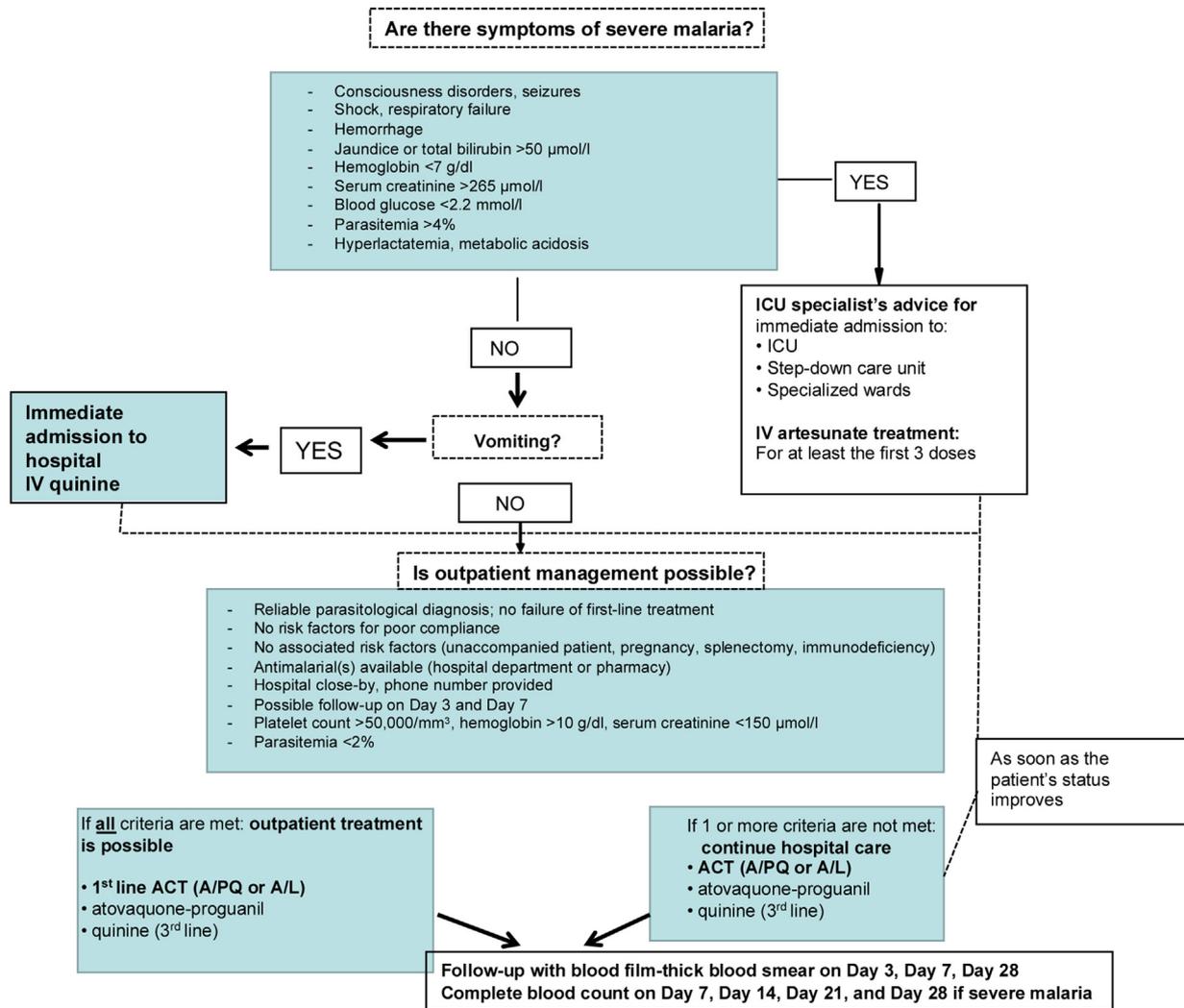


Fig. 2. Management guidelines for imported malaria in adult patients (ACT: artemisinin-based combination therapy; A/PQ: arteminol-piperazine; A/L: artemether-lumefantrine).

1.3. Question 3. Management and treatment of uncomplicated imported malaria (adults and children) (Figs. 2 and 3)

Highlights

- The diagnosis of malaria should be considered in any traveler returning from an endemic area presenting with fever, isolated or combined with other non-specific, digestive, respiratory symptoms, even if chemoprophylaxis was used.
- Outpatient management of uncomplicated *P. falciparum* malaria is feasible if precise clinical and biological criteria are met and if medical follow-up is possible. Initial admission to hospital is recommended for young children and individuals at risk of complications.
- The first-line treatment for uncomplicated *P. falciparum* malaria in adults is an ACT. When such treatment is unavailable, not tolerated, or contraindicated, if there is a risk of interactions with concomitant medication, or if ACT fails, then treatment with atovaquone-proguanil is an alternative option.
- The first-line treatment for uncomplicated *P. falciparum* malaria in children is an ACT. Atovaquone-proguanil and mefloquine are used for the second-line therapy.

- Pregnant women presenting with uncomplicated *P. falciparum* malaria should be admitted to hospital and treated with quinine or atovaquone-proguanil during the first trimester. From the 2nd trimester on, priority is to be given to the use of artemether-lumefantrine.
- Uncomplicated malaria caused by species other than *P. falciparum* (i.e., *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, or *P. knowlesi*) is treated with chloroquine or an ACT. The latter is preferable in cases of co-infection or *P. vivax* malaria in travelers returning from a region known for resistance to chloroquine.
- To prevent relapse in individuals infected with *P. vivax* and *P. ovale*, the dormant liver forms must be eliminated using primaquine, for which temporary use authorization (French acronym ATU) may be obtained for patients aged 6 months or more once possible contraindications have been ruled out (glucose-6-phosphate dehydrogenase [G6PD] deficiency, pregnancy, breastfeeding).

1.3.1. Plasmodium falciparum malaria

1.3.1.1. Definition. Uncomplicated *P. falciparum* malaria is an acute episode of malaria, with no features of severe malaria. Malaria that occurs in some specific patient subpopulations (pregnant women, young children, elderly, underlying disease, splenectomy, and

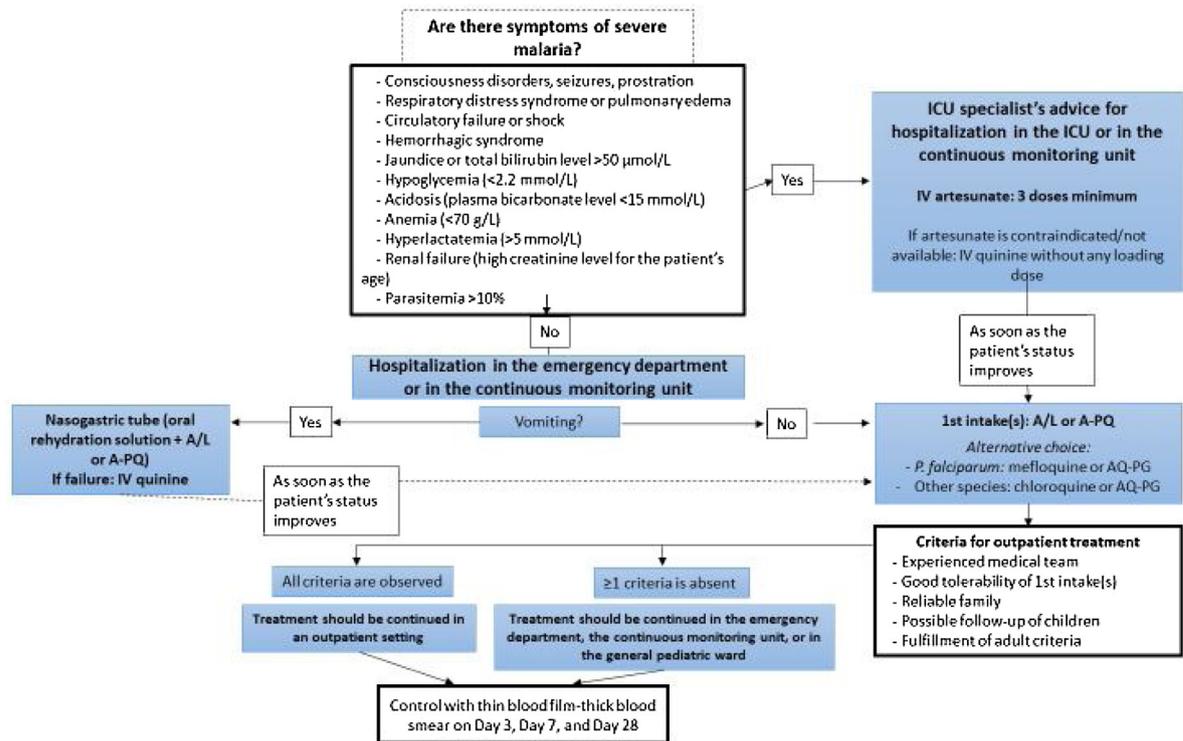


Fig. 3. Management guidelines for imported malaria in children (IV: intravenous; AQ-PG: atovaquone-proguanil; A/L: artemether-lumefantrine; A-PQ: arteminol-piperquine).

unfavorable social and economic situation) should be considered at risk of complications and monitored more closely.

1.3.1.2. Circumstances of diagnosis. In travelers having visited endemic areas presenting with fever in the months following their return, malaria should be suspected and tested promptly, irrespective of the related symptoms and even if another source of infection or co-infection (dengue fever) is identified. The minimum incubation period is six days. *P. falciparum* malaria is usually characterized by fever; however fever may be absent when the patient consults. The other clinical features of malaria are of very low specificity, but patients often experience headaches. Other frequent signs are gastrointestinal symptoms and coughing, irrespective of the patient's age. The physical examination usually provides little information, but is essential to detect signs of severe malaria or co-infection. The physical examination should be repeated during management to monitor for the initial features of severe malaria: somnolence, decreased vigilance (even a minimal decrease), mild jaundice, hypotension, and dyspnea.

Long-term travelers who have had prolonged exposure to *P. falciparum* in endemic areas may present with chronic malaria (general malaria features, splenomegaly, anemia) that can be diagnosed and confirmed using serological methods.

Malaria in newborn infants, which is very rare in mainland France, usually occurs within the 15 to 20 first days of life. The disease presents similarly to and can be associated with a neonatal bacterial infection, most often of moderate severity. Malaria should be suspected in newborn infants if the mother traveled to an endemic area during pregnancy, or even in the years before pregnancy.

Transfusion-transmitted malaria is very rare but should always be considered in post-transfusion patients presenting with fever of no other obvious cause.

Thrombocytopenia is the most frequently detected abnormality and has a high negative predictive value. An association with

moderate hemolytic anemia and elevated unconjugated bilirubin level is highly suggestive. Another suggestive sign is the absence of hyperleukocytosis, or even leucopenia. CRP is increased.

1.3.1.3. Criteria for outpatient management.

1.3.1.3.1. Adults. Treatment in an outpatient setting can be prescribed if all the following criteria are met:

- reliable, fast parasitological diagnosis (direct contact between the clinician and the pathologist);
- no failure of the first-line treatment;
- uncomplicated malaria;
- no gastrointestinal disorders incompatible with oral treatment;
- parasitemia < 2%;
- platelet count > 50 G/L, hemoglobin > 10 g/dl, serum creatinine < 150 µmol/L;
- no risk factors for severe malaria;
- no pregnancy;
- available family and/or social support;
- guaranteed patient compliance and good understanding of the treatment program;
- immediate, monitored delivery of treatment with a minimum observation period of 2 hours after the administration of the first antimalarial drug; rest of treatment given to the patient;
- the patient lives close to a hospital;
- potential follow-up visit scheduled at 72 hours (Day 3), Day 7, and Day 28 in a specialized unit.

1.3.1.3.2. Children. It is more difficult to predict progression towards severe malaria in children, especially young children. Frequent gastrointestinal disorders can make oral administration complicated. Initial admission to hospital is usually recommended. Further treatment can be delivered at home if the following conditions are met: first intake(s) of medicine well tolerated, reliable family setting, follow-up visits possible on Day 3, Day 7 if needed,

and Day 28 in a specialized service, and all criteria for adult outpatient care are met (no specific criteria for outpatient care have been defined for children).

1.3.1.4. Treatment regimen. Treating malaria is a therapeutic emergency.

The choice of treatment should be guided by:

- the patient's characteristics: age and comorbidities (existing condition(s); abnormal clinical, biological, and electrocardiographic features);
- geographic region of infection;
- symptoms of malaria: presence or absence of vomiting or profuse diarrhea;
- the *Plasmodium* species;
- prior chemoprophylaxis and/or previous curative treatment for malaria;
- concomitant medication (with which certain antimalarial drugs are contraindicated or interactions are possible).

1.3.1.4.1. Adults.

1.3.1.4.1.1. Recommended drugs in adults (Table 1), except for pregnant and breastfeeding women. They are as follows:

- first-line treatment with arteminol-piperaquine or artemether-lumefantrine;
- second-line treatment with atovaquone-proguanil;

- third-line treatment with quinine.

Mefloquine is no longer recommended due to its poor clinical tolerability, especially its neuropsychiatric adverse effects. Chloroquine is not indicated for *P. falciparum* malaria, irrespective of the region in which the disease was contracted. Halofantrine is no longer available.

The drugs used for preventive treatment or recent curative treatment should be avoided.

1.3.1.4.1.2. Artemisinin derivatives. Artemisinin combination therapy (ACT) is indicated for the first-line treatment of uncomplicated imported *P. falciparum* malaria. In France since 2012, two fixed combinations (artemimol-piperaquine and artemether-lumefantrine) are available for hospital and outpatient prescription. Both combinations are characterized by rapid parasite clearance and good tolerability.

They have been reported to lengthen the QT interval, but no clinical consequences were observed in the studies performed. ACT is contraindicated in cases with a family history of sudden death or long QT syndrome, patient history of long QT syndrome, cardiac arrhythmia, electrolyte imbalance (hypokalemia, hypomagnesemia), combination with (or recent use of) other medicinal products known to cause QT-interval prolongation (antiarrhythmics, macrolides, fluoroquinolones, azole antifungals, anti-H1, neuroleptics), and severe liver impairment.

Electrocardiographic (ECG) monitoring is recommended in patients at high risk of cardiac arrhythmia with QTc-interval pro-

Table 1
Main antimalarial drugs used to treat uncomplicated imported *P. falciparum* malaria in adults with selection criteria.

Antimalarial drugs	Line of treatment	Benefits	Limitations	Contraindications	Main adverse effects	Dosage
Arteminol + piperaquine Eurartésim®	1st line	Fast parasite clearance Short-term treatment Simple dosing regimen Fasting conditions Overall tolerability	Conduction disorders Drug interactions (CYP3A4 inhibitor)	Long QT syndrome ^a High-grade intraventricular conduction disorders Recent or concomitant use of drugs that cause QT prolongation Electrolyte imbalance (hypokalemia) Pregnancy or breastfeeding	Prolonged QT interval of no clinical consequence Headache, dizziness Digestive disorders	One daily dose of 3 tablets, in fasting conditions, for 3 consecutive days (4 tablets if > 75 kg)
Artemether + lumefantrine Riamet®	1st line	Fast parasite clearance Short-term treatment Overall tolerability	Low bioavailability (lumefantrine) Conduction disorders Drug interactions (CYP3A4 inhibitor)	Long QT syndrome ^a High-grade intraventricular conduction disorders Recent or concomitant use of drugs that cause QT prolongation Electrolyte imbalance (hypokalemia) Pregnancy (1st trimester) or breastfeeding	Prolonged QT interval of no clinical consequence Headache, dizziness Digestive disorders	Single dose of 4 tablets at H0, H8, H24, H36, H48, and H60, with a meal or fatty drink (in all, 24 tablets over a 60-hour period) For patients ≥ 35 kg
Atovaquone + proguanil Malarone®	2nd line	Short-term treatment Overall tolerability Generic drugs	Vomiting Low bioavailability	None except allergy to one of the ingredients Severe renal impairment (GFR < 30 mL/min)	Nausea and vomiting	One daily dose of 4 tablets for 3 days taken with a meal (total of 12 tablets) For patients ≥ 40 kg
Quinine Quinimax® 500-mg and 125-mg tablets Quinine Lafran® 500-mg and 250-mg tablets Surquina® 250-mg tablets	3rd line	Possible during pregnancy	Intermediate tolerability Long-term treatment	Practically none except history of allergy (rare) or blackwater fever High-grade conduction disorders ^a	Cinchonism ^b : digestive disorders, headache, tinnitus++ (Day 2) Arrhythmia (excessive dose) Hypoglycemia	8 mg/kg every 8 h for 7 days (i.e., one 500-mg tablet every 8 h for average-weight patients, do not exceed 2500 mg/day) IV infusion if vomiting (same dose)

^a An electrocardiogram (ECG) should be performed before implementing treatment to rule out conduction disorders.

^b The occurrence of cinchonism, especially tinnitus, is not a sign of overdose but rather a sign of quinine serum levels. It should not lead to dosage reduction.

longation. QTc intervals >500 ms are associated with a risk of ventricular tachyarrhythmia. If QTc-interval prolongation exceeds this threshold value, then ECG monitoring should be implemented during the following 24–48 hours. Further ACT therapy is contraindicated in such cases.

Concomitant medication may decrease the concentration of these antimalarial drugs (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort).

1.3.1.5. Arteminol-piperaquine. The arteminol + piperaquine combination is approved for the treatment of uncomplicated malaria in adults and children aged 6 months and above, and weighing at least five kilograms. Arteminol-piperaquine is administered as a single daily intake based on the patient's weight on three consecutive days (H0, H24, and H48). It should be taken with water. Strict fasting should be ensured at least 3 hours before intake and for 3 hours afterwards. These conditions are intended to decrease the risk of cardiac toxicity with piperaquine. In patients at higher risk of cardiac arrhythmia, the QT interval should be measured before treatment, before the last dose, and then 4 to 6 hours after the last dose.

Patients should be administered at the most two courses of treatment per year with arteminol-piperaquine, with a minimum interval of at least 2 months between courses due to the long terminal half-life of piperaquine.

1.3.1.6. Artemether-lumefantrine. The artemether + lumefantrine combination is approved for the treatment of uncomplicated malaria in adults and children aged 6 months and above, and weighing at least five kilograms. It is administered as 6 intakes over a 3-day period (H0, H8, H24, H36, H48, and H60). Because of the variability of its absorption by the digestive tract, artemether-lumefantrine should be taken during a meal or a milk-based snack. Fasting increases the risk of ineffectiveness.

1.3.2. Other antimalarial drugs

1.3.2.1. Atovaquone-proguanil. Atovaquone-proguanil effectively treats malaria in adults and children weighing 5 kg or more. The parasite clearance associated with this combination is slower than that obtained with artemisinin derivatives. Atovaquone-proguanil is administered as a single daily intake, based on body weight in children, on three consecutive days, and should be taken with a meal or a fatty drink. It is well tolerated but nevertheless frequently causes gastrointestinal disorders (nausea, vomiting). Atovaquone-proguanil should be used as a second-line treatment and is indicated in cases of intolerance, contraindication, or failure of ACT, or concomitant treatment that might decrease the efficacy of ACT. Atovaquone-proguanil is contraindicated in patients with severe renal impairment.

1.3.2.2. Quinine. Orally-administered quinine is used for third-line therapy. Due to the absence of data on the use of artesunate in vomiting patients, first-line treatment with intravenous quinine without a loading dose (8 mg/kg every eight hours) is required, with a switch to a full course of an oral antimalarial drug such as an artemisinin derivative or atovaquone-proguanil as soon as possible to avoid potential cumulated cardiac adverse effects.

1.3.2.2.1. Pregnant women. Embryo toxicity and teratogenicity have been reported in animal studies with artemisinin derivatives. Therefore, ACT is to be avoided during the first trimester of pregnancy. Pregnant women in the 1st trimester presenting with uncomplicated *P. falciparum* malaria should be treated with quinine or, failing that, with atovaquone-proguanil. From the 2nd trimester on, priority is to be given to the use of

artemether-lumefantrine. A diagnosis of malaria during the 1st or 2nd trimester of pregnancy justifies inpatient care in the Infectious Diseases or Internal Medicine Department. If malaria is diagnosed during the 3rd trimester, the patient should be managed in an obstetrics setting due to the risk of premature birth. In all cases, fetal health should be monitored throughout the malaria episode.

1.3.2.2.2. Breastfeeding. Treatment with ACT or atovaquone-proguanil is not advised for breastfeeding mothers. Breastfeeding women may be treated with quinine, mefloquine, and chloroquine.

1.3.2.2.3. Children. First-line treatment consists of an ACT (Table 2): artemether-lumefantrine or arteminol-piperaquine. Mefloquine and atovaquone-proguanil should be used for second-line treatment. Orally administered quinine is used for third-line therapy. In children with uncontrollable vomiting, nasogastric intubation can be used to deliver a sugar solution followed by oral antimalarial treatment and generally avoids having to resort to intravenous infusion of quinine. If treatment with quinine is required, it should be delivered without a loading dose and the patient switched to a full course of an oral antimalarial as soon as vomiting ceases. Intravenous artesunate is not approved in such situations.

1.3.2.2.4. Special cases. Malnourished children and children with chronic digestive disorders should receive the same weight-based dose as children of normal nutritional status. Due to potentially reduced drug absorption, malnourished children should be carefully monitored to detect signs of treatment failure.

Although at a higher risk of severe malaria, children with an isolated parasitemia of 4–10% can be treated orally. In such cases, ACT must be administered.

Infants with a body weight under 5 kg should receive ACT at the same weight-based dose as 5-kg children. Asymptomatic presentations of congenital malaria should be treated with ACT; symptomatic presentations should be treated with ACT or intravenous artesunate depending on the patient's clinical status. A specialized malaria unit with expertise in pediatric cases should be contacted in such situations.

Chronic malaria should be treated in the same manner as uncomplicated *P. falciparum* malaria.

1.3.2.3. Patient monitoring. Clinical and biological monitoring, including a blood film-thick blood smear, should be implemented for both adults and children on Day 3 (parasitemia should be less than 25% of the initial value) and Day 7 (parasitemia should be null). Follow-up evaluation is also recommended on Day 28. The presence of gametocytes after antimalarial treatment does not justify a second course of treatment.

1.3.2.4. Should chemoprophylaxis be continued after treatment? There is no reason to continue chemoprophylaxis after a full course of curative treatment, irrespective of the antimalarial used, unless the patient is to return to a malaria-endemic area.

1.3.2.5. Antimalarials for standby emergency treatment. Self-treatment of malaria without medical advice when traveling should remain an exception and should only be resorted to if no medical care is available within 12 hours of the onset of fever. ACT and atovaquone-proguanil are the two classes of molecules that can be used for curative standby emergency treatment. Priority should be given to ACT. Performing an ECG is recommended before prescribing these drugs for patients with risk factors for QT-interval prolongation.

Standby emergency treatment is not recommended for children. If traveling with children, careful planning is required to ensure that medical care will always be available within 12 hours of the onset

Table 2
Oral treatments for pediatric imported uncomplicated *P. falciparum* malaria in France.

Antimalarial drug	Treatment line	Dosing regimen	Advantages	Disadvantages	Precautions for use*
artemether + lumefantrine Riamet® 120-mg/20-mg tablet	1st line	6 oral intakes at H0, H8-12, H24, H36, H48, H60	Rapid parasitic clearance	Asymptomatic QT prolongation	An ECG should be performed before treatment initiation to rule out QT prolongation
		5- < 15 kg: 1 tablet/intake 15- < 25 kg: 2 tablets/intake 25- < 35 kg: 3 tablets/intake ≥ 35 kg: 4 tablets/intake	Overall tolerability	No pharmaceutical form suitable for young children and infants	Should be taken with food or milky drinks
artemimol + piperaquine Eurartésim® 320-mg/40-mg tablet	1st line	7- < 13 kg: half a tablet/day 13- < 24 kg: 1 tablet/day 24- < 36 kg: 2 tablets/day 36-75 kg: 3 tablets/day	Rapid parasitic clearance	Asymptomatic QT prolongation	An ECG should be performed before treatment initiation to rule out QT prolongation
		Treatment duration: 3 days	Overall tolerability	No pharmaceutical form suitable for young children and infants (pending)	Should be taken on an empty stomach (empty stomach 3 hours after and 3 hours before meal)
Atovaquone + proguanil Malarone® Adults: 250-mg/100-mg tablet Children: 62.5-mg/25-mg tablet	2nd line	20 mg/8 mg/kg/day for 3 days (single daily intake)	Cardiac tolerability	No pharmaceutical form suitable for young children and infants	Should be taken with food or milky drinks
		5-8 kg: 2 pediatric tablets/day 9- < 11 kg: 3 pediatric tablets/day 11-20 kg: 1 adult tablet/day 21-30 kg: 2 adult tablets/day 31-40 kg: 3 adult tablets/day > 40 kg: 4 adult tablets/day		Treatment duration	The dose should be re-administered in case of vomiting within the hour
Atovaquone/Proguanil® (generic drugs)				Digestive intolerance	
mefloquine Lariam® 250-mg tablet	2nd line	25 mg/kg	One course over one day	No pharmaceutical form suitable for young children and infants	Should be mixed with sweet food
		Divided into: 15 mg/kg at H0 and 10 mg/kg at H12 or 8 mg/kg at H0, H6-8, H12-16	Cardiac tolerability	Digestive intolerance	The dose should be re-administered in case of vomiting within the hour
Quinine Quinimax® 500-mg and 125-mg tablet Quinine Lafran® 500-mg and 250-mg tablet Surquina® 250-mg tablet	3rd line	8 mg/kg 3 times a day for 7 days	Hindsight of use	Cinchonism	Need for an optimal compliance
				Intoxication risk	
				Prolonged treatment duration	
				Hypoglycemia	

of symptoms. Standby emergency treatment should never be taken by travelers having returned to France.

1.3.3. Management of uncomplicated non-falciparum malaria (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*)

1.3.3.1. Circumstances of diagnosis. The clinical features are similar to *P. falciparum* malaria. *P. malariae* usually causes mild symptoms, whereas *P. vivax* is associated with a high risk of anemia and severe thrombocytopenia, especially in infants. Unlike *P. falciparum* malaria that rarely occurs more than 3 months after exposure, malaria caused by *P. vivax*, *P. ovale*, and *P. malariae* should be considered in travelers having returned from endemic areas and presenting with fever, even more than 1 year after their return. Although very rare, severe malaria and subsequent death can be caused by these four non-falciparum species, in particular *P. knowlesi*.

1.3.3.2. Patient management. As a general rule, patients are treated in an outpatient setting but hospitalization may be required depending on the patient's clinical status, comorbidities, and possible follow-up. The management of *P. knowlesi* malaria is similar to *P. falciparum* malaria.

1.3.3.3. Treatment strategy. The treatment strategy for uncomplicated non-falciparum malaria consists in the curative treatment of the malaria episode for all species (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), followed by elimination of the dormant hypnozoites using primaquine for *P. vivax* and *P. ovale*.

1.3.3.3.1. Schizonticidal treatment during the malaria episode.

1.3.3.3.1.1. Adults and children. The treatment of uncomplicated malaria is based on the use of chloroquine (10 mg/kg on Day 1, 10 mg/kg on Day 2, and 5 mg/kg on Day 3, i.e. a total dose of 25 mg/kg over the 3 days) or ACT, especially in cases of co-infection

or in patients presenting with *P. vivax* malaria returning from an area with known resistance to chloroquine. The same doses of ACT as for *P. falciparum* should be used.

1.3.3.3.1.2. Special cases. Pregnant women: During the first trimester of pregnancy, uncomplicated non-*falciparum* malaria should be treated with chloroquine, or if resistance to chloroquine is suspected, with atovaquone-proguanil. If the patient is vomiting, intravenous quinine is indicated. From the 2nd trimester on, priority is to be given to artemether-lumefantrine combination therapy.

1.3.3.3.1.3. Patient monitoring. Clinical and biological monitoring (including a blood film-thick blood smear) is recommended on Day 3, Day 7 if parasitemia is still positive on Day 3, and on Day 28.

1.3.3.3.2. Preventing *P. vivax* and *P. ovale* relapses. Primaquine is used against *P. vivax* and *P. ovale* relapses. A personal non-transferable temporary use authorization (French acronym ATU) may be obtained from the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (French acronym ANSM) upon request. In patients presenting with confirmed *P. vivax* or *P. ovale* malaria, the initial lab workup should include a G6PD testing. In the absence of contraindications (G6PD deficiency, pregnancy, breastfeeding, age under 6 months), immediate treatment with primaquine is recommended for the first *P. vivax* or *P. ovale* episode. It should be administered as soon as possible following curative schizonticidal treatment to minimize the risk of early relapse. The daily dose of primaquine is 0.5 mg/kg/day to be taken in two intakes, with a maximum daily dose of 30 mg in children, and treatment should be continued for 14 days.

1.4. Question 4. Treatment of severe imported malaria (adults and children) (Figs. 2 and 3)

1.4.1. Definition of severe imported malaria (adults and children)

The WHO definition of severe malaria is regularly updated. It was last updated in 2014. Severe imported malaria is defined by infection with *Plasmodium falciparum* and at least one other criterion of severe malaria (Table 3 for adults and Table 4 for children). The criteria used by the WHO to define severe malaria in endemic areas have been adapted to imported malaria.

In a small number of patients in France, severe imported malaria can be caused by *P. vivax* or *P. knowlesi* (exceptionally *P. malariae*

Highlights

- In France, severe imported malaria represents about 10% of cases and mostly involves *P. falciparum*, more rarely *P. vivax* or *P. knowlesi*, and only exceptionally *P. malariae* or *P. ovale*.
- Severe imported malaria is defined based on European patient care standards.
- Severe malaria is a diagnostic and therapeutic emergency. Diagnosis and treatment are usually performed in intensive care units.
- Intravenous artesunate is administered to treat severe imported malaria, and should be available in all hospitals in which such patients might be managed.
- Some specificities are associated with managing organ dysfunction in severe malaria. There is no effective adjuvant therapy for severe malaria (including exchange transfusion).

or *P. ovale*). The same criteria for severe malaria are used for these non-*falciparum* species but a few specificities should be noted.

1.4.2. Organization of care: which patients should be admitted to an intensive care unit (ICU)?

1.4.2.1. Adults. All patients with at least one clinical feature of severe malaria should be rapidly assessed by the resuscitation specialist, without delaying the initiation of treatment. If it is decided to admit the less severe patients to a standard hospital ward, easy transfer to a nearby ICU must be possible.

Parasitemia >4%, in particular in non-immune adults, is sufficient to characterize severe malaria (expert consensus). The quantitative measurement of serum PfHRP2 (*P. falciparum* Histidine Rich Protein 2) levels that reflect the total parasite biomass would probably be a more relevant feature to define severity than parasitemia, but it is not routinely available.

1.4.2.1.1. Initial admission to an ICU. Initial admission to an ICU for patients presenting with at least one of the following features: coma, multiple convulsions, respiratory failure, circulatory failure, metabolic acidosis, hyperlactatemia, serious bleeding, renal failure requiring renal dialysis, parasitemia > 15%.

Table 3
Criteria defining severe imported *P. falciparum* malaria in adults^{a,b}.

Prognosis	Clinical and/or laboratory criteria	Frequency
+++	Neurological dysfunction, including: Obnubilation, confusion, somnolence, prostration Glasgow Coma Scale score < 11 Convulsion(s)	+++
+++	Respiratory failure, including: PaO ₂ /FiO ₂ 300 mmHg with mechanical ventilation or noninvasive ventilation PaO ₂ < 60 mmHg and/or SpO ₂ < 92% in ambient air and/or respiratory rate > 30/min without ventilation Radiology signs: alveolar and/or interstitial syndrome	+
+++	Circulatory failure, including: Systolic blood pressure < 80 mmHg and/or signs of peripheral circulatory failure Use of vasopressors ^c and lactate level > 2 mmol/L	++
++	Hemorrhage: clinical definition	+
+	Jaundice: clinical signs or total bilirubin level > 50 μmol/L	+++
+	Severe anemia: hemoglobin < 7 g/dl, hematocrit < 20%	+
+	Hypoglycemia: blood glucose < 2.2 mmol/L	+
+++	Acidosis: plasma bicarbonates < 15 mmol/L, or blood pH < 7.35 (close monitoring when bicarbonates drop below 18 mmol/L)	++
+++	Hyperlactatemia: > 2 mmol/L (especially if > 5 mmol/L)	++
++	Hyperparasitemia: > 4%	+++
++	Kidney failure: serum creatinine > 265 μmol/L or urea > 20 mmol/L	+++

^a *Plasmodium vivax*: same criteria excluding parasitemia > 4% (because rarely found to be > 2%), frequent anemia with jaundice, a few cases of ARDS, neurological dysfunction and acidosis are rare.

^b *Plasmodium knowlesi*: same criteria but with a parasitemia threshold set at > 2%, frequent liver and renal involvement, very rare cases of neurological dysfunction.

^c Norepinephrine or epinephrine.

Table 4
Criteria defining severe imported *P. falciparum* malaria in children.

Prognosis	Clinical and/or biological criteria	Frequency
+++	Neurological failure including:	+++
+	Obnubilation, confusion, drowsiness, prostration	+++
+++	Consciousness disorders with Glasgow score between 11 and 15	+++
+++	Coma with Glasgow score < 11	+++
+	Repeated seizures (> 1/24 hours)	+++
+++	Respiratory failure including:	+++
	Clinical signs of acute respiratory distress syndrome	
	Kussmaul breathing	
	Radiological signs: interstitial and/or alveolar syndrome	
+++	Cardio-circulatory failure including:	
	< 1 year: SBP < 70 mmHg + signs of peripheral circulatory failure	+
	> 1 year: SBP < 80 mmHg + signs of peripheral circulatory failure	+
+++	Hemorrhage: abnormal clinical bleeding	±
++	Jaundice: clinical jaundice or bilirubinemia > 50 µmol/L	+
+	Severe anemia: hemoglobin < 70 g/L or hematocrit < 20%	+++
+++	Hypoglycemia: glycemia < 2.2 mmol/L	+++
+++	Metabolic acidosis: plasma bicarbonate levels < 15 mmol/L or base excess < -8 mmol/L or acidemia with pH < 7.35	+++
+++	Hyperlactatemia: > 5 mmol/L	++
±	Hyperparasitemia: > 10%	+
++	Renal failure: diuresis < 0.5 mL/kg/hour or elevated blood creatinine level considering the patient's age following rehydration	+

SBP: systolic blood pressure.

1.4.2.1.2. *Initial admission to a continuous monitoring unit.* These are:

- patients with less severe malaria but at risk of rapid deterioration: confusion/obnubilation, isolated convulsion, minor bleeding, jaundice, parasitemia > 4%, moderate renal failure, well-tolerated isolated anemia;
- “Frail” patients without real signs of severe malaria: elderly patients (> 65 years) and/or comorbidity factor, associated bacterial infection or HIV co-infection, treatment with intravenous quinine.

Obstetricians should be included in teams managing pregnant women.

1.4.2.1.3. *Care in a standard hospital ward.* Care in a standard hospital ward (infectious diseases, internal medicine, some emergency departments, obstetrics and gynecology for pregnancy > 24 weeks of amenorrhea) can be considered for patients with less severe symptoms, in particular isolated jaundice, but easy transfer to a nearby ICU must be possible.

1.4.2.2. *Children.* Children presenting with severe malaria must be admitted to a continuous monitoring unit or pediatric ICU because their clinical status can deteriorate in the hours following initiation of an appropriate treatment, irrespective of the *Plasmodium* species, especially in children aged under 30 months. Cerebral malaria is the most frequent clinical presentation of severe malaria in children. Complete, careful neurological assessment is therefore required (prostration, confusion, reduced tonic). The parasitemia threshold that defines severe malaria in children is 10% (different from adults).

1.4.3. Curative treatment of severe imported malaria

Severe malaria is a diagnostic and therapeutic emergency. Treatment should therefore be initiated immediately and no later than 2 hours after admission. Adults, children, and pregnant women (irrespective of the trimester) should be treated with intravenous artesunate.

1.4.3.1. Intravenous artesunate: treatment and specific monitoring.

1.4.3.1.1. *The rationale for using artesunate: efficacy and tolerability.* Two large multicenter trials conducted in Asia and Africa

demonstrated the superiority of artesunate over quinine for reducing the case fatality rate in adults and children presenting with severe *P. falciparum* malaria. Moreover, artesunate is better tolerated than quinine and can be used without dose adjustment in patients with renal or liver failure. The WHO recommends the use of intravenous artesunate as first-line treatment for severe malaria throughout the world.

1.4.3.1.2. *Availability and dispensing of intravenous artesunate.* Artesunate is available in France via a personal, non-transferable temporary use authorization (ATU) with deferred confirmation. Given the urgency in initiating therapy, intravenous artesunate should be ordered in advance and kept in stock in care units likely to treat severe malaria patients to ensure it is rapidly available. All the procedures required to obtain, store, and dispense artesunate are detailed in the following link: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01d138a64031bcf9f37fa2737308caa5.pdf.

1.4.3.1.2.1. *Dosing regimen for adults and children > 20 kg.* The recommended dose is 2.4 mg/kg at H0, H12, H24, and then every 24 hours for 7 days (maximum of 9 doses). IV infusion should be continued for at least 24 hours (3 doses), or until criteria of severe malaria are no longer observed. When oral treatment becomes possible, the patient should be switched to a full course of oral first-line treatment for uncomplicated malaria: artemimol/piperazine (A/PQ) or artemether/lumefantrine (A/L). The WHO recommends waiting for 8–12 hours after the end of the IV infusion before beginning the oral treatment. However, focus should be given to choosing an interval that takes into account the patient's comfort.

1.4.3.1.2.2. *Dosing regimen for children < 20 kg.* The recommended dose is 3 mg/kg at H0, H12, H24, and then every 24 hours for 7 days (maximum of 9 doses). The total amount (in mg) should be rounded up to the nearest whole number. IV infusion should be continued for at least 24 hours (3 doses), or until criteria of severe malaria are no longer observed. Children can be switched to oral treatment on the same basis as described above for adults.

1.4.3.1.2.3. *Specific cases of treating severe malaria.* Pregnant women: Pregnant women are more likely to have severe malaria and there is a risk of premature labor and fetal death. Artesunate is the recommended treatment in all trimesters, despite potential embryotoxic effects during the first trimester. Specific follow-up measures should be implemented and the patient duly informed.

Travelers returning from regions of known resistance to artesunate: Treatment consists in a combination of artesunate and quinine, at the usual respective doses, associated in some cases with doxycycline.

1.4.3.1.2.4. Adverse effects and patient monitoring. The frequency of hypersensitivity reactions with angioedema is estimated at 1 in 3000. The main adverse effects of artesunate are neutropenia (~1%), reticulocytopenia (~1%), and moderate hepatic cytolysis (~1%). Other rare adverse effects have been reported: dizziness, nausea, vomiting, anorexia, metallic taste in the mouth. An ECG should be performed before starting treatment, and then daily. No drug interactions have been reported.

Following IV artesunate treatment, 15% of patients experience post-artesunate delayed hemolysis (PADH) two to three weeks after the initiation of treatment. Fifty per cent of patients require transfusion. No means of preventing or predicting PADH are currently available. In addition to monitoring parasitemia on Day 3, Day 7, and Day 28, clinical and laboratory monitoring is therefore also recommended on Day 7, Day 14, Day 21, and Day 28.

Any adverse effects suspected to be related to the use of artesunate should be reported to the pharmacovigilance center (Temporary Use Protocol [French acronym PUT], article R-5144-19 of the French Public Health Code).

1.4.3.2. Can quinine still be used to treat severe malaria? Quinine is still relevant in certain circumstances: treatment with artesunate cannot be initiated immediately (artesunate not available), known allergy to artemisinin, patient returning from an area with known artesunate resistance (South-East Asia, see Question 1). If the patient is first treated with intravenous quinine, it is advisable to switch to artesunate within 24 hours if possible. There is probably no advantage in switching at a later time (expert opinion).

1.4.4. Symptomatic treatment of organ failure and patient monitoring

Hypoglycemia should be suspected in patients presenting with neurological symptoms. Neurological assessment should be repeated following correction of blood glucose levels. Neurological management combines early endotracheal intubation and the prevention of cerebral edema and secondary brain lesions, in particular by maintaining appropriate serum sodium levels. Electroencephalography (EEG) is to be performed in patients with convulsions (clinically-controlled by the treatment) or inadequately explained coma, in order to detect subclinical seizures.

Focal neurological signs, convulsions, or impaired consciousness should be assessed by imaging (brain MRI if possible), provided that the patient is movable. Imaging findings may evidence ischemic lesions and/or brain hemorrhage and/or cerebral edema. Preventive treatment with anticonvulsants is not recommended. Rescue osmotherapy is only recommended if there are signs of brain herniation (bolus of 20% mannitol or hypertonic saline).

Fluid resuscitation with crystalloids should be performed with caution in patients with hypovolemia to avoid worsening non-cardiogenic pulmonary edema. In children, a volume of 20 ml/kg of crystalloid solution should be used up to a maximum of 500 ml and the patient's clinical condition assessed between each administration. Early use of norepinephrine is the treatment of choice for septic shock. Adding dobutamine may be considered in cases of documented cardiac dysfunction.

Non-cardiogenic pulmonary edema should be managed in accordance with the guidelines for acute respiratory distress syndrome (ARDS). Permissive hypercapnia should be avoided, particularly in patients with cerebral edema. The use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) should be discussed on a case-by-case basis for patients with hypoxemia that does not respond to other treatment.

Community-acquired bacterial co-infection (pneumonia, bacteremia) should be suspected in patients presenting with shock, ARDS, and/or severe lactic acidosis, even though *Plasmodium* alone can cause such symptoms. An empirical broad-spectrum antibiotic therapy should be initiated within 1 hour. The choice of the antibiotics should take into account the high risk of colonization with multidrug-resistant bacteria following return from malaria-endemic areas (cefepime, piperacillin/tazobactam, carbapenems, initial dual therapy with amikacin).

Oligo-anuric renal failure that persists after rehydration is frequently observed with *P. falciparum* (but also with *P. knowlesi*, or even *P. vivax*) and may require renal dialysis.

No specific transfusion thresholds have been defined for severe malaria. Blood coagulation activation is observed but disseminated intravascular coagulation (DIC) is rare. The recommended treatment for bleeding with DIC is transfusion of fresh frozen plasma.

Apart from the specificities related to treatment with artesunate or quinine, typical intensive care monitoring should be implemented, bearing in mind that the neurological status of severe malaria patients is particularly unpredictable during the first 72 hours of treatment.

1.4.5. Use of antibiotics and adjuvant therapies

1.4.5.1. Specific antibiotics. In adults, doxycycline (or clindamycin for pregnant women and children) may be combined with artesunate + quinine if a strain with decreased sensitivity to artesunate is suspected (travelers returning from South-East Asia, see Question 1).

1.4.5.2. Other adjuvant therapies. There is currently no justification for the use of exchange transfusion in severe imported malaria.

High-dose corticosteroid therapy to reduce edema and/or inflammation is not recommended.

None of the other tested adjuvant therapies (anti-TNF antibodies, iron chelating agents, pentoxifylline, cyclosporine A, N-acetyl cysteine, levamisole, erythropoietin, immunomodulators, inhaled nitric oxide, L-arginine, etc.) have demonstrated clinical efficacy.

1.5. Question 5. Preventing imported malaria

Highlights

- Preventing malaria is based on stopping mosquitoes from biting humans at night and on chemoprophylaxis if the risk of contracting malaria is high.
- Among the various possible vector-control measures (repellents, insecticide-treated mosquito nets (ITNs), insecticide-treated clothing), ITNs show the best efficacy.
- Prescriptions for chemoprophylaxis should take into account the benefit-risk ratio: in areas where the risk of contracting malaria is low, prescribing chemoprophylaxis is not justified.
- The overall risk of contracting malaria is 1000-fold higher when traveling to sub-Saharan Africa compared with tropical Asia and America.
- In contrast to sub-Saharan Africa, exposure is low during typical tourist packages (less than 1 month and nights in urban areas) to tropical Asia and America and the risk associated with chemoprophylaxis outweighs the possible benefit.

There are three main strategies for preventing malaria:

- protection against mosquito bites, or personal vector-control measures (PVCN);

- risk-adjusted chemoprophylaxis, based on the type and conditions of travel;
- informing travelers about the risk of malaria after returning from abroad and the need of emergency malaria diagnosis if they experience fever.

More than 90% of cases of imported malaria occur in travelers who did not comply or only partially complied with these recommendations. Severe malaria is often associated with delayed patient management.

In rare circumstances, emergency presumptive treatment (or standby emergency treatment) may be prescribed to travelers, provided they receive detailed information on its use.

The reference facilities are yellow fever vaccination and travel advice centers. These facilities should ensure that health professionals are correctly informed and help them to assess the risk of contracting malaria.

In France, 80% of imported malaria patients are migrants from sub-Saharan Africa due to their higher risk of exposure and the lower use of chemoprophylaxis mainly on account of its cost. Such economic aspect must be taken into consideration.

1.5.1. Personal vector-control measures for children and adults (Tables 5 and 6)

Malaria is transmitted by mosquitoes of the *Anopheles* genus that display mostly night-time biting activity. PVCMs are aimed at minimizing contact between human beings and vectors. Three vector-control measures have proven effective: synthetic pyrethroid-treated mosquito nets, protective clothing covering as much skin as possible and if possible treated with permethrin, and use of a repellent on any uncovered areas of skin.

Table 5

Personal vector-control measures targeting *Anopheles* mosquitoes (and other night-biters).

Short stays or itinerant journey		Long stays in the same place (residents, expatriates)	
ITN (++++) ^{a,c}	OR ventilation/air-conditioning (+) ^c AND indoor spraying of insecticides (++) ^c	OR mosquito nets on windows and doors (++) ^c AND indoor spraying of insecticides (++) ^c	ITN (++++) ^{a,c} OR ventilation/air-conditioning (+) ^c AND indoor spraying of insecticides (++) ^c
Skin-applied repellents on uncovered skin (++) ^{b,c}			Mosquito nets on windows and doors (++) ^{c,d}
Long clothing, ideally insecticide-soaked (++) ^c			Insecticide-soaked clothing (++) ^{c,d}
Mosquito coils outdoors in the evening (+) ^{c,d}			Skin-applied repellents outdoors ^{b,c,d} (++) Mosquito coils outdoors in the evening (+) ^{c,d}

Adapted from: PPAV working groups. Personal protection against biting insects and ticks. *Parasite* 2011;18:93–111.

ITN: insecticide-treated nets.

^a If an ITN is not available, an untreated mosquito net should be used (the list of commercialized products is available from <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>).

^b Skin-applied repellents should be used just before getting into the net (risk of irritation due to maceration).

^c Efficacy of anti-malaria protection measures: high: ++++; intermediate: ++; moderate: +.

^d Cells highlighting important additional measures to be taken during the period of highest transmission or malaria epidemics.

Table 6

Recommended *Anopheles* repellents depending on age and status.

Age	Maximum number of applications per day	DEET (%)	Picaridin ^a (icaridin) (%)	EBAAP (IR3535) (%)	PMDBRO (%)
6 months–walking age	1	30–50	–	20	20
Walking age–24 months	2	30–50	–	20	20
24 months–12 years	2	30–50	20–30	20–35	20–35
> 12 years	3	30–50	20–30	20–35	20–35
Pregnant women	3	30–50	20–30	20–35	20–35

The list of commercialized products is available from <http://social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>.

^a Picaridin: for a maximum consecutive period of 1 month.

PVCMs can constitute the sole method of preventing malaria in low-risk areas. If chemoprophylaxis is prescribed, it should always be associated with PVCMs.

1.5.1.1. *Pyrethroid-treated mosquito nets (ITNs)*. ITNs are the most effective method of protection (Table 5).

Its use is recommended while sleeping for all age groups as well as during waking hours for pre-walking infants.

1.5.1.2. *Permethrin-treated clothing*. Loose insecticide-soaked clothing that covers as much skin as possible is recommended at all ages. The efficacy of treated clothing soaked in permethrin disappears after five washes (one or two washes after spraying).

1.5.1.3. *Skin-applied repellents*. The use of DEET and IR3535 have been validated and both products are pending marketing authorization. The use of picaridin and PMDBRO is still under investigation. Ultimately, all commercialized repellents will be covered by a marketing authorization.

To protect against malaria, repellents are useful in the evening and at night when a mosquito net is not available.

1.5.1.4. *Additional measures*. The occasional use of insecticide sprays is possible. Mosquito coils should only be used outdoors and for short periods.

Adequate ventilation and air-conditioning show little effectiveness alone but may provide additional protection. Regarding air-conditioning, central air processing units have been shown to be much more efficient than individual domestic systems.

The efficacy of indoor insecticide spray dispensers is moderate, but they can provide additional protection during long stays.

The efficacy of repellent-soaked wrist bands, ultrasound emitters, homeopathic remedies, vitamins, and essential oils has not been demonstrated.

1.5.2. Chemoprophylaxis

Chemoprophylaxis is only indicated if its benefit outweighs the associated risk. In areas where the risk of contracting malaria is low, prescribing chemoprophylaxis is not justified.

Even if the available antimalarial drugs protect from non-*falciparum* species, chemoprophylaxis mainly targets *P. falciparum* due to its higher frequency and the associated higher risk of severe malaria.

When chemoprophylaxis is not prescribed, the following precautions are essential:

- PVCMS should be implemented; they also prevent other vector-borne infections;
- patients must tell their physician that they traveled to a tropical country if they experience fever upon returning.

Prophylactic antimalarial drugs are only available with a medical prescription.

1.5.2.1. Is chemoprophylaxis always necessary? The risk of contracting malaria mainly depends on:

- the continent and the countries traveled to: most cases of imported malaria in France are contracted in sub-Saharan Africa (97% in 2014). In most tropical countries of Asia and the Americas, malaria is usually only contracted in specific areas away from the main regions that attract tourists, and most cases of malaria are due to *P. vivax*;
- the season: the risk is higher during the wet season;
- the altitude: few *Anopheles* mosquitoes are present above 1500 meters;
- the duration of travel;
- nights spent in urban areas or rural areas: *P. falciparum* is not contracted in urban areas in the tropical countries of Asia and the Americas.

Patients for whom the risk of serious adverse effects is greater than the risk of contracting malaria should not be prescribed chemoprophylaxis. This is the case for short traditional trips to the tourist regions of tropical countries in Asia and the Americas (length of stay < 1 month and nights spent in urban areas). In such cases, the estimated risk is 1 in 100,000 per month of exposure.

1.5.2.2. When is chemoprophylaxis indicated (Table 7). These recommendations will be subject to change as the epidemiological situations themselves change. Updated documents, such as the French Weekly Epidemiological Bulletin (*Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*), should be consulted to follow the changes.

Chemoprophylaxis is no longer justified for trips of less than 1 month with nights spent in urban areas in tropical countries of Asia and the Americas. The notion of spending nights in urban areas implies that most nights are spent in such settings; spending a few nights in a rural area should not affect the decision not to prescribe chemoprophylaxis.

Chemoprophylaxis is not indicated for overseas French tropical regions where malaria cannot be contracted (La Réunion, Polynesia, New Caledonia) or in Mayotte (risk of contracting malaria near zero). For French Guiana, malaria transmission has very much decreased and the recommendations listed in Table 7 should be followed.

For long-term travelers and expatriates, when indicated (mostly for sub-Saharan Africa), chemoprophylaxis should be maintained for as long as possible. Doxycycline, mefloquine, chloroquine, and chloroquine-proguanil may be prescribed for an unlimited duration. The 3-month limit in the marketing authorization for atovaquone-proguanil in France was set for administrative reasons (no particular toxic effects observed for longer prescriptions). For longer stays and expatriates, chemoprophylaxis is recommended for 3–6 months, after that the pertinence of continuing chemoprophylaxis should be assessed by a trustworthy resource depending on the conditions of the stay. In sub-Saharan Africa, chemoprophylaxis can be limited to the wet season and prolonged 1.5 months after the end of the rains (seasonal chemoprophylaxis).

A local medical professional should be identified so that the traveler can seek advice, or diagnosis and treatment if fever develops.

Table 7

Indications for chemoprophylaxis (CP) in malaria-endemic areas depending on the continent visited and the conditions of travel.

Type of stay	Tropical America and Caribbean ^a	Sub-Saharan Africa ^g	South and South-East Asia ^h
All durations, nights in urban areas	No CP	CP	No CP
< 1 month with nights in rural areas	No CP ^b SBT if travel to remote areas ^c	CP	No CP SBT if travel to remote areas ^c
> 1 month with nights in rural areas	Expert opinion (in principle no CP ^f , SBT if travel to remote areas ^c)	CP	Expert opinion (in principle no CP, SBT if travel to remote areas ^c)
Long-term expatriates	Expert opinion (in principle no CP ^f , SBT if travel to remote areas ^d)	Sahel region: CP during the wet season ^{d,e} Forest belt of Central Africa: CP all year round ^e	Expert opinion (in principle no CP, SBT if travel to remote areas ^c)

SBT: Standby emergency treatment. When of equal efficacy, the choice between atovaquone-proguanil, mefloquine, and doxycycline is discussed in Table 8. In all cases, PVCMS are recommended (Tables 5 and 6 and patients should inform their physician that they traveled to a tropical country if fever develops upon returning.

^a Haiti and Dominican Republic.

^b High exposure in a rural area can justify CP with chloroquine (excluding the coastal region of Dominican Republic).

^c More than 12 hours away from a medical center providing appropriate care.

^d Starting 1 month after the beginning of the wet season and ending 1.5 months after the last rains.

^e To be reconsidered after 3–6 months based on local malaria-transmission conditions (expert opinion).

^f If CP is prescribed, chloroquine is sufficient in the Caribbean and in most Central America countries (no resistance).

^g Yemen is the only country of the Arabian Peninsula with a significant risk of *P. falciparum* malaria. CP is recommended below 2000 m (but not in Sanaa which is at an altitude of 2200 m).

^h The risk of contracting malaria in Papua New Guinea is higher than in the rest of the Asia-Pacific area; CP is therefore recommended except for travelers who remain exclusively in urban areas.

Table 8
Criteria for choosing between the three main antimalarials used for chemoprophylaxis (see doses and regimens in Table 9).

	Cost	Tolerability	Characteristics
Atovaquone-proguanil	Intermediate ^a	++	Particularly adapted for short stays (continued 7 days after returning)
Doxycycline	Low	++	Particularly adapted to travelers with limited financial resources
Mefloquine	Intermediate	+	Particularly adapted for long stays (weekly intakes)

++: globally well-tolerated with very rare serious adverse effects; +: globally less well tolerated with some serious adverse effects.

^a Price varies from one pharmacy to another and depends on the length of stay.

If well-managed curative treatment is implemented when the traveler returns, there is no need to prescribe chemoprophylaxis again.

1.5.2.3. What products are recommended? (Tables 8 and 9). Atovaquone-proguanil, doxycycline, and mefloquine display similar, high levels of efficacy. The choice of one of these options is mainly based on the traveler's financial resources and their ease of use (tolerability and regimen).

Chloroquine is limited to the rare indications for chemoprophylaxis in tropical countries in the Americas and Caribbean (no resistance). The chloroquine-proguanil combination should be limited to the very rare cases in which the three main antimalarials are contraindicated, and travelers should be informed of its limited efficacy.

Tolerability to these antimalarials is satisfactory but variable from one individual to another: atovaquone-proguanil and doxycycline are better tolerated than mefloquine, chloroquine-proguanil, and chloroquine.

1.5.2.4. Special circumstances.

1.5.2.4.1. Pregnant women. Pregnant women should be informed of the specific risks associated with contracting malaria during pregnancy, and therefore of the special preventive measures to be taken.

Chloroquine and the chloroquine-proguanil combination may be prescribed without reservation in regard to embryo/fetal toxicity. The diminished efficacy of these drugs in areas of known chloroquine resistance limits their prescription to situations in which no alternative solutions are available. Mefloquine may also be used. Atovaquone-proguanil should only be used when no other alternatives are available due to the little hindsight on its use during pregnancy.

Doxycycline is not recommended during the 1st trimester of pregnancy and contraindicated from the 2nd trimester on (discoloration of primary teeth). Measures should be taken to avoid pregnancy during prophylaxis and for 8 days after the last intake.

1.5.2.4.2. Children. No suitable pharmaceutical forms are available for children aged under 6 years. If chemoprophylaxis is prescribed tablets need to be crushed or an individually compounded medication prepared. Theoretically in France, the only possibility for children < 9 kg is chloroquine. Off-label prescription of mefloquine or atovaquone-proguanil is an alternative for children > 5 kg.

Chloroquine, proguanil, and mefloquine are approved for use in breastfeeding women, but doxycycline is contraindicated.

1.5.2.4.3. Migrants. Migrants from Africa account for three-quarters of cases of imported malaria in France. This population should receive chemoprophylaxis in the same way as other travelers. Limited financial resources often result in the use of the less expensive molecules of equal efficacy.

1.5.2.4.4. Elderly. Age is a major risk factor for death from malaria. This should be taken into account when chemoprophylaxis is considered.

1.5.2.4.5. HIV-infected subjects. The risk of contracting malaria and severe presentations of the disease is higher in HIV-infected subjects. Although no clinically significant interactions seem to be observed between antiretrovirals and antimalarials, doxycycline shows the least interactions.

1.5.2.4.6. Multiple, frequent short stays. If multiple, frequent short stays are planned in high-risk areas (mainly sub-Saharan Africa), long-term continuous chemoprophylaxis may be prescribed (e.g., airline pilots and stewards). If such stays are limited to protected situations in urban areas (e.g., hotels meeting international standards), then not prescribing chemoprophylaxis may be justified provided that PVCMS are implemented and travelers are informed to suspect malaria if they develop fever until proven otherwise. Chemoprophylaxis is justified if such stays include spending nights in rural areas, and priority should be given to atovaquone-proguanil that can be taken after returning from the high-risk area. Standby emergency treatment should be discussed if remote areas are to be visited.

1.5.2.4.7. Transmission risk period during a stay in a non-endemic area. If chemoprophylaxis is justified, it may be initiated on the first day of travel to the high-risk area. Atovaquone-proguanil is particularly adapted in such circumstances because it is continued only 7 days after having left the risk area.

1.5.2.4.8. Liver and renal failure. Mefloquine is contraindicated in patients with severe liver failure.

Atovaquone-proguanil is contraindicated in patients with severe renal failure (creatinine clearance < 30 mL/min).

1.5.2.5. Standby emergency PVC treatment. The use of standby emergency treatment should be considered if fever develops and appropriate medical care cannot be reached within 12 hours. It should be limited to the following situations, provided that the traveler understands the stakes, indications, and modalities of treatment:

- remote areas more than 12 hours away from a medical center providing appropriate care;
- traveler not taking chemoprophylaxis.

Prescriptions for standby emergency treatment are non-transferable and should name the patient. The conditions of use of the drugs should be clearly stated. If the traveler initiates standby emergency treatment, they must seek reliable medical advice without delay.

Rapid diagnostic testing (RDT) is not recommended for self-diagnosis despite the high sensitivity of such tests.

Table 9
Conditions of use of the five antimalarial drugs that can be prescribed for chemoprophylaxis.

Prophylactic treatment	Dose	Duration	Contraindications and precautions for use
atovaquone (ATQ) + proguanil (PG) (Malarone® and generics) 250/100-mg tablet (adults) 62.5/25-mg tablet (children) (taken with food)	1 tablet for adults/day (adults and children \geq 40 kg) Children: 5–7 kg: ½ tablet for children (off-label) 8–10 kg: ¾ tablet for children (off-label) 11–20 kg: 1 tablet for children 21–30 kg: 2 tablets for children 31–40 kg: 3 tablets for children	To be started on the day of departure then taken every day during the stay and for 7 days after returning	Practically no contraindications (except for very rare proven allergy) Possible use during pregnancy if no alternatives Possible use if breastfeeding a child \geq 5 kg Severe renal failure Not recommended with: rifampicin (\downarrow ATQ), metoclopramide (\downarrow ATQ), efavirenz (\downarrow ATQ), warfarin and coumarins (risk of bleeding) children < 15 kg (off-label use for < 5 kg) history of psychiatric disorder or convulsions previous intolerance to mefloquine to be used cautiously if mountaineering or diving is planned severe renal failure possible prolonged QTc if combined with ketoconazole, beta-blockers, calcium channel blockers, antihistamines, etc.
mefloquine ^a (Lariam®) 250-mg tablet, can be split into 4 parts	One weekly intake on the same day Adults (\geq 45 kg): one 250-mg tablet per week Children: – 5–14 kg: 5 mg/kg/week (1/8 tablet) (off-label) – 15–19 kg: 62.5 mg/week (1/4 tablet) – 20–29 kg: 125 mg/week (1/2 tablet) – 30–45 kg: 187.5 mg/week (3/4 tablet)	1st intake 10 days before departure (to test tolerability) then throughout the stay and for 3 weeks after returning	Pregnant (> 2nd trimester) and breastfeeding women Children < 8 years Combination with retinoids: contraindicated (risk of elevated intracranial pressure); anticoagulants: to be monitored (risk of bleeding) Practically no contraindications (except for very rare proven allergy)
Doxycycline	100 mg/day (adults, children \geq 40 kg); 50 mg/day (children < 40 kg, \geq 8 years)	To be started on the day of departure then taken every day during the stay and for 4 weeks after returning	
Chloroquine (Nivaquine®) 100-mg tablet or syrup at 25 mg/5 ml	Adults: one 100-mg tablet/day (or one 300-mg tablet twice a week) Children: 1.5 mg/kg/day <8.5 kg: 12.5 mg/day 8.5 to < 16 kg: 25 mg/day 16 to < 33 kg: 50 mg/day 33 to < 45 kg: 75 mg/day	To be started on the day of departure then taken every day during the stay and for 4 weeks after returning	
Chloroquine (Nivaquine®) + proguanil (Paludrine®) 100-mg tablet	Adults: one 100-mg tablet/day Children: 1.5 mg/kg/day (see above) Adults: Two 100-mg tablets/day (one intake) Children: 3 mg/kg/day 9 to < 16 kg: 50 mg/day 16 to < 33 kg: 100 mg/day 33 to 45 kg: 150 mg/day	To be started on the day of departure then taken every day during the stay and for 4 weeks after returning	Practically no contraindications (except for very rare proven allergy)
or combined form for adults: Savarine®	1 tablet/day	As above	As above

^a Documentation on adverse effects is available on the website of the ANSM; a monitoring card is provided by the pharmacist.

1.6. Conclusion

Personal vector-control measures form the basis of malaria prevention and can represent the sole protection measures in low risk areas.

Exposure is low during typical tourist packages (less than 1 month and nights in urban areas) to tropical Asia and America and the risk associated with chemoprophylaxis outweighs the possible benefit.

Chemoprophylaxis is recommended for visits to sub-Saharan Africa where the risk of contracting malaria is substantially higher.

Travelers should be informed that malaria should always be considered if fever develops after returning from a tropical country, even if chemoprophylaxis was prescribed and taken properly. Travelers must consult and inform a physician without delay.

1.7. Disclosure of interest

The authors have not supplied their declaration of competing interest.

2. Version française

2.1. Question 1 : quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales ?

Points forts

- 3,2 milliards de personnes exposées au niveau mondial.
- 2015 : transmission dans 91 pays ou territoires, 212 millions de cas et 429 000 décès au niveau mondial.
- 2000–2015 : diminution de l'incidence mondiale (–41 %) et des décès (–62 %).
- Émergence d'anophèles résistants aux insecticides.
- Émergence de parasites résistants aux antipaludiques, même aux derniers mis sur le marché comme les associations à base d'artémisinine.
- 2011–2015 : augmentation du nombre de paludisme d'importation et des formes graves sur le territoire métropolitain (2000 : 6,4 % – 2015 : 12,4 %).
- 95 % du paludisme d'importation métropolitain en provenance d'Afrique sub-saharienne, essentiellement à *Plasmodium falciparum* (85 %).
- Île de Mayotte : paludisme en phase d'élimination en 2015 (moins de 15 cas par an).
- Guyane : moins de 500 cas par an (–85 % depuis 2003) mais prévalence importante dans certaines régions minières (jusqu'à 46 %).

2.1.1. Tendances au niveau mondial depuis 2000

En 2000, 3,2 milliards d'individus étaient évalués à risque de paludisme dans le monde OMS, avec 350 millions de nouveaux cas pendant l'année écoulée (839 000 décès), majoritairement chez les enfants de moins de cinq ans et en Afrique sub-saharienne. En 2015, le paludisme était endémique dans 91 pays (43 en Afrique sub-saharienne), 212 millions de nouveaux cas étaient répertoriés (429 000 décès), avec 90 % des cas et 92 % des décès en Afrique sub-saharienne. Plus de 90 % des décès étaient dus à *Plasmodium falciparum* (99 % en Afrique), et 7,2 % à *Plasmodium vivax*. En 2015, 57 pays ont réduit de plus de 75 % leur nombre de cas par rapport à 2000. La stratégie mondiale de lutte contre le paludisme 2016–2030, approuvée par l'Assemblée mondiale de la Santé en 2015, définit des objectifs pour 2030 : réduire d'au moins 90 %

l'incidence du paludisme et la mortalité associée. Les disparités géographiques sont importantes : 13 pays africains regroupent 80 % des cas et 75 % des décès déclarés. L'OMS estime la réduction de nouveaux cas entre 2000 et 2015 à 41 % pour l'ensemble du monde. Les décès par paludisme ont chuté de 62 % dans le monde et de 71 % en Afrique. Cependant, les estimations de l'incidence fournies par le réseau de surveillance de l'OMS (qui recueillent 10–14 % des cas estimés à l'échelle mondiale) ne sont pas suffisamment documentées pour établir des tendances en Afrique sub-saharienne. L'OMS sous-estimerait de manière importante le nombre de cas de paludisme et les décès pour les sujets de plus de 5 ans.

La baisse de morbidité et de mortalité est attribuée à la lutte antivectorielle, à l'amélioration du diagnostic du paludisme par les tests de diagnostic rapide (TDR), à l'accès généralisé à des traitements efficaces et à l'efficacité de la prévention du paludisme gestationnel par le traitement préventif intermittent (TPI).

Dans nombre de pays, essentiellement en Afrique, les troubles sociaux, les conflits et les catastrophes humanitaires sont des obstacles majeurs à la réalisation des objectifs fixés. La lutte contre les insectes vecteurs y est en perte de vitesse. En Afrique sub-saharienne, 278 millions de personnes (population totale à risque : 840 millions) vivent dans un foyer sans moustiquaire. En 2015, moins 50 % des femmes enceintes prenaient une dose de TPI et moins de 25 % prenaient les deux doses minimales recommandées par l'OMS.

De plus, les anophèles développent des résistances contre la plupart des insecticides. Certains *Plasmodium* résistent à la plupart des antipaludiques utilisés en prévention ou en traitement, même aux dernières associations commercialisées comme les ACT. Une résistance aux ACT, se traduisant par une diminution de clairance parasitaire, a émergé en 2007 à la frontière de la Thaïlande et du Cambodge puis en 2011 dans tout le Cambodge et la Thaïlande, puis en 2014 au Vietnam et au Laos. Une deuxième émergence a eu lieu en 2014 au Myanmar.

Plasmodium knowlesi, d'origine simienne, est en voie d'extension chez l'homme en Asie, avec des accès graves et des décès.

2.1.2. Évolution de l'incidence du paludisme d'importation en France métropolitaine de 2000 à 2015

Le paludisme n'est plus endémique dans de nombreux pays industrialisés, mais il pose des problèmes de diagnostic et de prise en charge. La maladie est importée par des voyageurs ou des migrants en provenance de zones endémiques, pour 95 % d'Afrique sub-saharienne en France métropolitaine. C'est le pays industrialisé qui déclare le plus grand nombre de cas importés (environ 82 000 pour la période 2000–2015), selon 3 phases : diminution très importante des cas, –53 %, entre 2000 (8060 cas estimés/an) et 2007 (4400 cas estimés/an) ; un plateau vers 4000 cas de 2008 à 2010 ; une augmentation de plus de 30 % entre 2011 (3600 cas estimés/an) et 2015 (4750 cas estimés/an). 95 % des pays de contamination sont en Afrique sub-saharienne, stables sur la période (Côte d'Ivoire, Cameroun, Mali et Sénégal). Ces cas surviennent principalement chez des africains d'origine, résidant en France ou arrivant d'Afrique, en augmentation marquée entre 2000 (63 %) et 2015 (79 %). Ils sont dus pour 85 % à *P. falciparum*. *Plasmodium ovale* vient en seconde position (7 %), puis *P. vivax* (5 %) et enfin *P. malariae*. *P. knowlesi*, a été responsable de 2 cas, traités avec succès par la chloroquine. L'incidence déclarée (2733 cas) et la proportion des formes graves (6,4 %) sont en augmentation sur la période : 84 cas (2,1 %) en 2000, 295 cas (12,4 %) en 2015. Un total de 172 décès est déclaré, soit une létalité de 0,4 % (essentiellement des adultes), stable sur la période. Le traitement par artésunate intraveineux est prescrit dans 75 % des cas graves.

Quelques cas anecdotiques de paludisme autochtone sont régulièrement rapportés en Grèce, en Italie et en France métropolitaine. Il est rarement rapporté en France des cas de paludisme

aéroportuaire ou dus à une transmission « accidentelle » (paludisme post-transfusionnel, paludisme post-greffe).

2.1.3. Évolution de l'incidence du paludisme d'importation en France non métropolitaine

Aux Antilles, le paludisme d'importation concerne environ 10 cas par an en Martinique et autant en Guadeloupe. Ces cas sont importés d'Afrique Centrale et de l'Ouest (42 % des cas), de Guyane (32 %) et d'Haïti (23 %). Du fait de la présence des vecteurs dans cette région, ces cas doivent être déclarés aux autorités sanitaires afin de mettre en place la plus rapidement une action de lutte antivectorielle autour des cas, afin d'éviter de nouveaux foyers de transmission autochtone. *P. falciparum* est identifié dans 74 % des cas, *P. vivax* dans 17 %. Des cas importés sont également recensés sur l'île de la Réunion (40 en 2013, 19 en 2014 et 26 en 2015, en provenance de Madagascar et des Comores) et en Nouvelle Calédonie (environ 20 cas par an en provenance du Vanuatu).

2.1.4. Paludisme endémique français : situations sur l'Île de Mayotte et en Guyane

Mayotte et la Guyane sont des territoires français d'outre-mer avec transmission du paludisme.

Les actions mises en place depuis 2001 à Mayotte ont permis de réduire le nombre de cas : plus de 500 cas en 2006–2007, moins de 15 depuis 2014. Les cas importés étaient en dessous de 15 cas annuels en 2014. La transmission autochtone du paludisme a diminué : 11 cas en 2016. Il est donc difficile sur une île d'éliminer totalement le paludisme autochtone lorsque les mouvements d'individus depuis des zones de transmission sont importants, malgré des moyens conséquents de lutte et de contrôle.

En Guyane, *P. vivax* était responsable de 70 % des cas en 2015, pour un total de 418 cas déclarés. La transmission y est liée à l'orpaillage clandestin (communes de Maripa Soula et de Saül). Dans ces zones, la prévalence du portage de plasmodies peut atteindre plus de 40 %. Le nombre de cas déclarés permet un suivi des tendances, mais il sous-estime le nombre de cas : nombre de personnes infectées travaillant dans les mines s'automédiquent ou vont se faire diagnostiquer dans les pays frontaliers par peur des autorités. Des zones de transmission dites « autochtones » subsistent dans la région du bas l'Oyapock et du Haut Maroni, touchant essentiellement des populations amérindiennes.

2.1.5. Évolution des vecteurs du paludisme

Parmi les 3500 espèces de moustiques actuellement recensées dans le monde, seule une soixantaine, appartenant toutes au genre *Anopheles*, peut transmettre les plasmodies responsables des paludismes humains. Moins d'une dizaine seulement est responsable de plus de 99 % de la transmission au niveau mondial. Les anophèles ne sont pas des insectes invasifs, et chaque continent héberge sa propre biodiversité anophélienne. En Afrique, les espèces du complexe *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* sont les vecteurs majeurs. Ils piquent l'homme plutôt que l'animal, la nuit, et jusqu'à l'intérieur des habitations. Ces espèces rurales colonisent aujourd'hui les périphéries des grandes métropoles africaines, s'implantant jusqu'au cœur des villes, dans des environnements pollués d'où elles étaient jusque là absentes.

Les progrès importants, en nombre de cas graves évités, ont été attribués à l'intensification du contrôle des vecteurs (moustiquaires imprégnées à longue durée d'action, pulvérisation intradomestique d'insecticides rémanents). L'utilisation massive, en santé publique comme en agriculture et dans le maraîchage, d'une gamme de plus en plus restreinte de molécules insecticides a favorisé l'émergence de résistances chez les vecteurs. C'est un

problème majeur, concernant la plupart des pays les plus affectés par le paludisme : très peu d'alternatives existent, et la plupart des populations de vecteurs, sur le terrain, montrent déjà une sensibilité réduite, voire une absence de sensibilité, aux insecticides utilisés. C'est le cas pour les pyréthrinoides, seuls insecticides autorisés pour l'imprégnation des MILDA. La perte d'efficacité de cet outil majeur aurait des conséquences désastreuses et des stratégies de gestion des résistances sont aujourd'hui nécessaires.

Certains mécanismes de résistance sélectionnés au fil des générations de moustiques permettent aux insectes de mieux tolérer d'autres molécules toxiques, tels que les polluants urbains, et favoriser ainsi l'adaptation des moustiques à ces nouveaux environnements créés par l'homme. Des changements de comportement des vecteurs sont observés de plus en plus fréquemment : alors que le pic d'agressivité des anophèles est généralement observé en milieu de nuit, des décalages au crépuscule ou à l'aube, quand l'homme n'est pas protégé par la moustiquaire, sont de plus en plus fréquemment rapportés. Il est maintenant observé des anophèles urbains, diurnes et piquants à l'extérieur.

2.2. Question 2 : diagnostic biologique (Fig. 1)

Points forts

- Le diagnostic du paludisme d'importation devrait associer une technique sensible (goutte épaisse, QBC ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un frottis mince (évaluation de la parasitémie et identification des espèces) afin de rendre un diagnostic dans les deux heures.
- En pratique, l'association d'un frottis mince et d'un TDR (test de diagnostic rapide) est une alternative quand cet algorithme ne peut être mis en œuvre.
- Le TDR doit impérativement détecter l'antigène HRP2 pour le diagnostic spécifique du paludisme à *P. falciparum*
- L'association frottis mince et TDR n'a cependant pas une sensibilité optimale et en cas de premier résultat négatif ou douteux, il est nécessaire de réitérer le diagnostic 12 à 24 h plus tard. Un contrôle par PCR peut également être réalisé dans une structure de référence (pauci-infection, identification d'espèce ou recherche d'association d'espèces).

2.2.1. Orientation diagnostique

Le diagnostic du paludisme est une urgence en raison de la gravité potentielle de cette infection et la rapidité de l'évolution du patient. Un diagnostic rapide est donc essentiel à une prise en charge optimale.

La confirmation d'une suspicion de paludisme d'importation repose sur la mise en évidence directe et/ou indirecte du parasite sur un prélèvement sanguin qui doit être fait dès que possible, sans attendre un frisson ou un pic thermique. Le prélèvement doit être accompagné des renseignements indispensables : pays endémique de séjour, date de retour, traitement antipaludique prophylactique ou curatif antérieur.

2.2.2. Objectifs du diagnostic

- déterminer la présence ou non de *Plasmodium* dans un échantillon sanguin qui doit être acheminé rapidement (délai maximum de 4 h entre le prélèvement et le rendu du résultat) avec un résultat rendu dans un délai de 2 h à réception du prélèvement ;
- déterminer s'il s'agit de *P. falciparum*, responsable de la plupart des accès graves (et des décès) et des échecs thérapeutiques (résistance à certains antipaludiques) ;

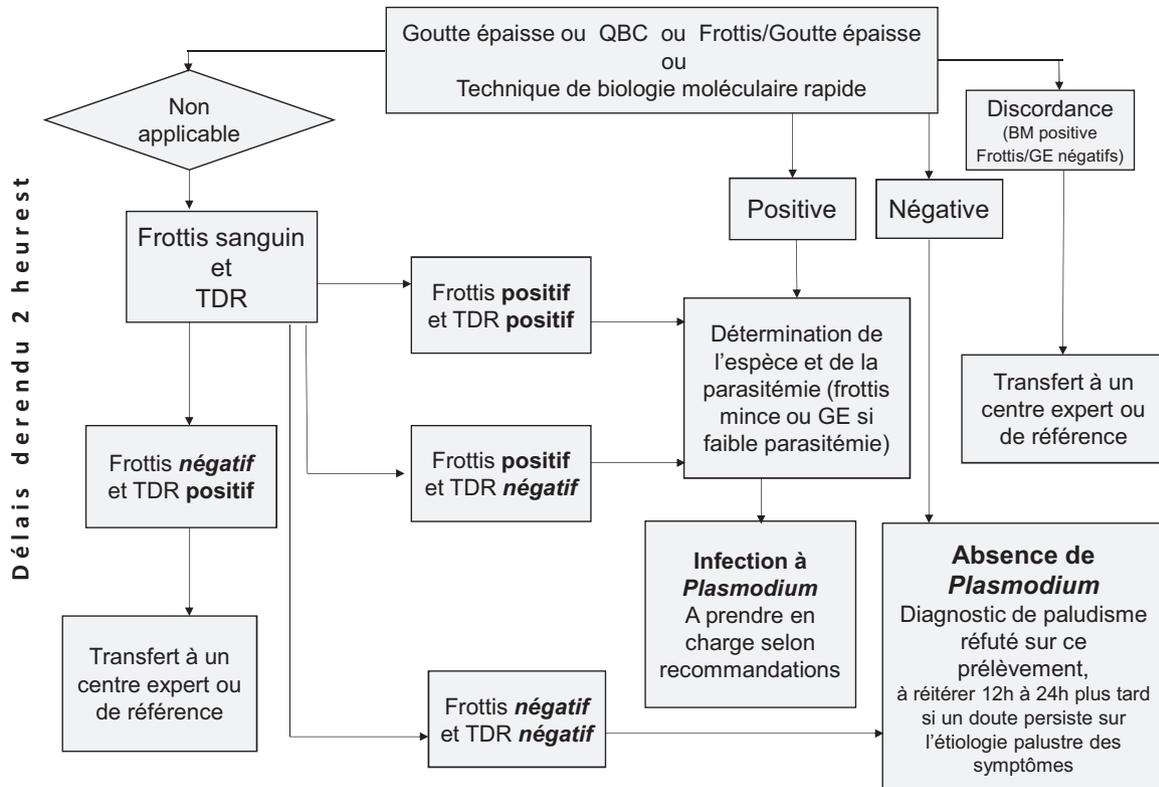


Fig. 1. Diagnostic biologique du paludisme.

- rechercher des signes biologiques de gravité (dont la parasitémie). L'identification spécifique des espèces non *falciparum* ne relève pas de l'urgence, la prise en charge initiale étant commune pour toutes ces espèces. En cas de difficultés diagnostiques, les prélèvements peuvent être transmis à une structure de référence ;
- prendre contact, en cas de résultats positifs, directement avec le clinicien. Cette action doit être tracée.

2.2.3. Éléments biologiques d'orientation

Une thrombopénie < 150 G/L, sans étiologie connue, surtout si associée à une interférence sur les histogrammes des automates de cytologie, dans un contexte de séjour en zone d'endémie, doit faire penser à un accès palustre et entraîner une recherche spécifique de *Plasmodium*.

2.2.4. Diagnostic microscopique

L'observation microscopique d'un prélèvement sanguin permet d'identifier l'espèce incriminée et de quantifier la densité parasitaire, nécessaire à une prise en charge adaptée et au suivi de l'efficacité thérapeutique. Cette technique permet l'observation d'autres parasites ou pathogènes tels que les babésias, les trypanosomes, les *Borrelia* ou les microfilaries, autant de diagnostics alternatifs.

À partir d'un prélèvement sanguin (2 tubes – si possible – sur anticoagulant type EDTA ou ACD, un tube pouvant être transmis au CNR), il est recommandé d'observer un frottis mince sanguin coloré. La coloration de Giemsa diluée en solution tamponnée pH=7,2 est préférable car elle permet la coloration des granules de Schüffner et des taches de Maurer spécifiques d'espèces ; les colorations de May-Grünwald-Giemsa, Wright, ou de Wright-Giemsa ou d'autres colorations rapides peuvent également être utilisées après validation méthodologique. La lecture d'un

frottis mince sur 200 champs microscopiques (40 000 hématies ou 10 minutes en moyenne selon la compétence du biologiste) permet la détection des parasites avec une sensibilité de 0,002 % (environ 100 parasites/μL) de globules rouges infectés (une parasitémie de 1 % correspond à une charge parasitaire d'environ 50 000 parasites/μL). En cas de frottis mince négatif, il faut compléter l'examen par une technique de concentration : goutte épaisse ou le QBC Malaria Test (marquage fluorescent des parasites). L'observation à l'immersion (×1000) de 100 champs microscopiques contenant 15–20 globules blancs par champ de la goutte épaisse (ou 10 min) permet un diagnostic avec un seuil de détection de 0,0002 % (environ 10 parasites/μL). En l'absence de lecture d'une goutte épaisse, l'observation de 800 champs sur plusieurs frottis mince (ou 40 minutes) permet d'obtenir une sensibilité similaire.

La quantification de la densité parasitaire est obligatoire pour *P. falciparum* (élément de la définition de l'accès grave) et recommandée pour les autres espèces (suivi de l'efficacité thérapeutique sur les prélèvements à j3, et au-delà). Après un traitement bien conduit, la présence de gamétocytes de *P. falciparum* ne signe pas un échec thérapeutique, ces formes étant non pathogènes.

2.2.5. Les tests de diagnostic rapide du paludisme

Les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme, peu coûteux et simples à utiliser, permettent la mise en évidence en moins de 30 minutes de protéines parasitaires, sur un faible volume de sang total. Ces tests reposent sur la détection immunochromatographique d'antigènes plasmodiaux : l'Histidine Rich Protein-2 (HRP2) spécifique de *P. falciparum*, les lactates déshydrogénases (pLDH) soit spécifiques de *P. falciparum* (PF-pLDH) ou de *P. vivax* (Pv-pLDH), soit communes à toutes les espèces de *Plasmodium* humains (pan-pLDH) ou encore l'aldolase (commune à toutes les espèces).

2.2.5.1. Performances. Les performances varient d'un réactif à l'autre. Les meilleures performances sont obtenues pour la détection de *P. falciparum*, avec des sensibilités proches de 100 % pour des parasitémies supérieures à 0,002 % (environ 100 parasites/ μ L), la détection par HRP2 étant plus performante que par Pf-pLDH. Pour la détection de *P. vivax*, la sensibilité est de l'ordre de 85 % pour des parasitémies supérieures à 0,01 % (environ 500 parasites/ μ L). La sensibilité pour la détection de *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* est décevante.

2.2.5.2. Limites. Les TDR ne permettent pas d'évaluer la parasitémie.

Outre les problèmes de sensibilité pour la détection des faibles parasitémies ou des espèces autre que *P. falciparum*, un phénomène peu fréquent de prozone (faux négatif en cas d'excès d'antigènes lié à une forte parasitémie) peut survenir pour des tests détectant l'HRP2. Par ailleurs, certaines souches de *P. falciparum* déficientes en HRP2 (limitées à la région amazonienne du Pérou) peuvent être indétectables avec un test basé exclusivement sur la détection de cet antigène.

Les TDR faussement positifs sont rares. La persistance de l'antigène HRP2 dans le sang durant plusieurs semaines (2 à 6 semaines) après un traitement efficace en raison de la faible clairance de cet antigène en serait la principale raison. La production d'HRP2 par les gamétocytes en est une autre. Des résultats faussement positifs ont aussi été observés pour tous les antigènes, chez des patients souffrant de troubles immunologiques (maladies auto-immunes avec présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires) ou infectieux (dengue, hépatite C, toxoplasmose, tuberculose, trypanosomose ou schistosomose).

2.2.5.3. Choix du TDR et contrôle de qualité. Un test avec la présence de trois ou quatre « bandes » permettant la détection HRP2 pour *P. falciparum*, et une détection pan-pLDH ou aldolase (pour toutes les espèces humaines), associée éventuellement à une détection Pv-pLDH devrait être utilisé.

Des variations de performance en fonction des réactifs ont été observées. Le choix du test par le biologiste devrait se baser sur les résultats d'évaluations réalisées en zone non endémique. Des variations de performance inter-lots ont aussi été rapportées. Une validation de chaque lot et le suivi d'événements critiques (pourcentage de tests invalides, proportion de bandes de test de faible intensité, faux positifs ou négatifs) devrait être implémentée.

2.2.5.4. Auto-tests. L'usage d'un traitement de réserve pour le paludisme, en association avec un autotest rapide n'est pas recommandé et ne peut être envisagé que dans des situations exceptionnelles (cf. chapitre sur la prévention du paludisme) et après une formation pratique portant sur le bon usage du test et des traitements.

2.2.6. Immunodiagnostic

La recherche d'anticorps spécifiques n'a pas sa place dans le diagnostic de l'accès palustre. Sa prescription en première intention constitue une faute. La sérologie a un intérêt pour le diagnostic du paludisme viscéral évolutif, de la splénomégalie tropicale hyper-immune, et pour le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre non prouvé biologiquement.

2.2.7. Biologie moléculaire

La PCR est la technique la plus sensible et spécifique dans le diagnostic du paludisme d'importation. C'est la méthode de référence pour le diagnostic de recours en cas de difficultés diagnostiques, avec des PCR ciblant les différentes espèces qui assurent une sensibilité et une spécificité optimale dans l'identification de l'espèce ou des espèces impliquées. Cette PCR de référence permet de gagner

1 à 3 Log₁₀ par rapport à la goutte épaisse ou au QBC Malaria Test. De nombreux systèmes de PCR revendiquent un seuil de sensibilité de 1 à 0,005 parasites/ μ L (parasitémie de 2×10^{-5} à 1×10^{-7} %) pour la détection de *P. falciparum*. Pour les 4 autres espèces plasmodiales, la PCR apparaît aussi plus sensible que les techniques microscopiques, mais les données bibliographiques restent peu abondantes.

Sur le plan de la spécificité, la PCR a des performances très supérieures aux autres techniques pour l'identification des espèces, surtout pour les espèces autres que *P. falciparum* et dans le cas d'infections mixtes. Elle ne permet pas de différencier les formes asexuées des formes sexuées. L'interprétation d'une PCR positive peut être délicate : du fait de sa grande sensibilité, elle peut mettre en évidence des charges parasitaires très faibles, qui ne sont pas forcément responsables des symptômes présentés par le patient. La positivité d'une PCR, associée à une parasitémie faible ou nulle, doit faire rechercher les autres causes possibles de fièvre. Comme pour les TDR, la PCR n'est pas utile pour le suivi thérapeutique car le délai de clairance de l'ADN est long ; en effet, elle peut rester positive jusqu'à plus de 30 jours après un traitement bien conduit.

L'apport essentiel de la PCR tient à sa valeur prédictive négative élevée, venant de son excellente détectabilité : un résultat négatif permet ainsi d'écartier un accès palustre évolutif au moment du prélèvement.

Les délais d'exécution actuels de la plupart des PCR ne sont pas compatibles avec le diagnostic d'urgence, et la PCR doit être utilisée comme une technique de recours. Cependant, des techniques de biologie moléculaire rapides avec un délai de rendu de résultat inférieur à 1 h sont disponibles et seraient compatibles avec le diagnostic d'urgence, avec une sensibilité qui permet d'exclure en cas de résultat négatif, un accès évolutif sur le prélèvement analysé : leur positionnement doit être discuté localement pour l'instant.

2.2.8. Contrôle de qualité

Le laboratoire doit être inscrit à un programme d'EEQ (évaluation externe de la qualité) proposant 4 échantillons/an pour les différentes techniques utilisées selon les recommandations du COFRAC. Pour les techniques microscopiques, le personnel doit être habilité et le maintien de ses compétences doit reposer sur la lecture des EEQ, et la lecture d'un nombre suffisant de lames de diagnostic à déterminer localement.

2.3. Question 3 : modalités de prise en charge et traitement d'une forme non compliquée de paludisme d'importation (Fig. 2 et 3)

2.3.1. Paludisme à Plasmodium falciparum

2.3.1.1. Définition. Une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum* est un épisode aigu de paludisme, sans signe de gravité. Les accès palustres survenant sur un terrain particulier (femme enceinte, jeune enfant, sujet âgé, maladie sous-jacente, splénectomie, terrain socio-éducatif défavorable) sont à risque de forme compliquée justifiant une surveillance plus étroite.

2.3.1.2. Circonstances de découverte. Toute fièvre dans les mois suivant le retour d'une zone endémique pour le paludisme doit faire rechercher en urgence un paludisme, quels que soient les symptômes associés et même si un foyer infectieux ou une co-infection (dengue) est identifié. L'incubation minimale est de six jours. Le paludisme à *P. falciparum* se manifeste principalement par une fièvre mais celle-ci peut être absente au moment de la consultation. Les signes associés ne sont pas spécifiques mais les céphalées sont fréquentes. Les symptômes digestifs et la toux sont souvent présents, quel que soit l'âge. L'examen clinique est en général peu contributif, mais il est essentiel pour rechercher des signes de gravité et une co-infection. Il doit être répété pendant la prise en charge pour identifier une forme grave débutante : somnolence, troubles de la vigilance même minimes, subictère, hypotension, dyspnée.

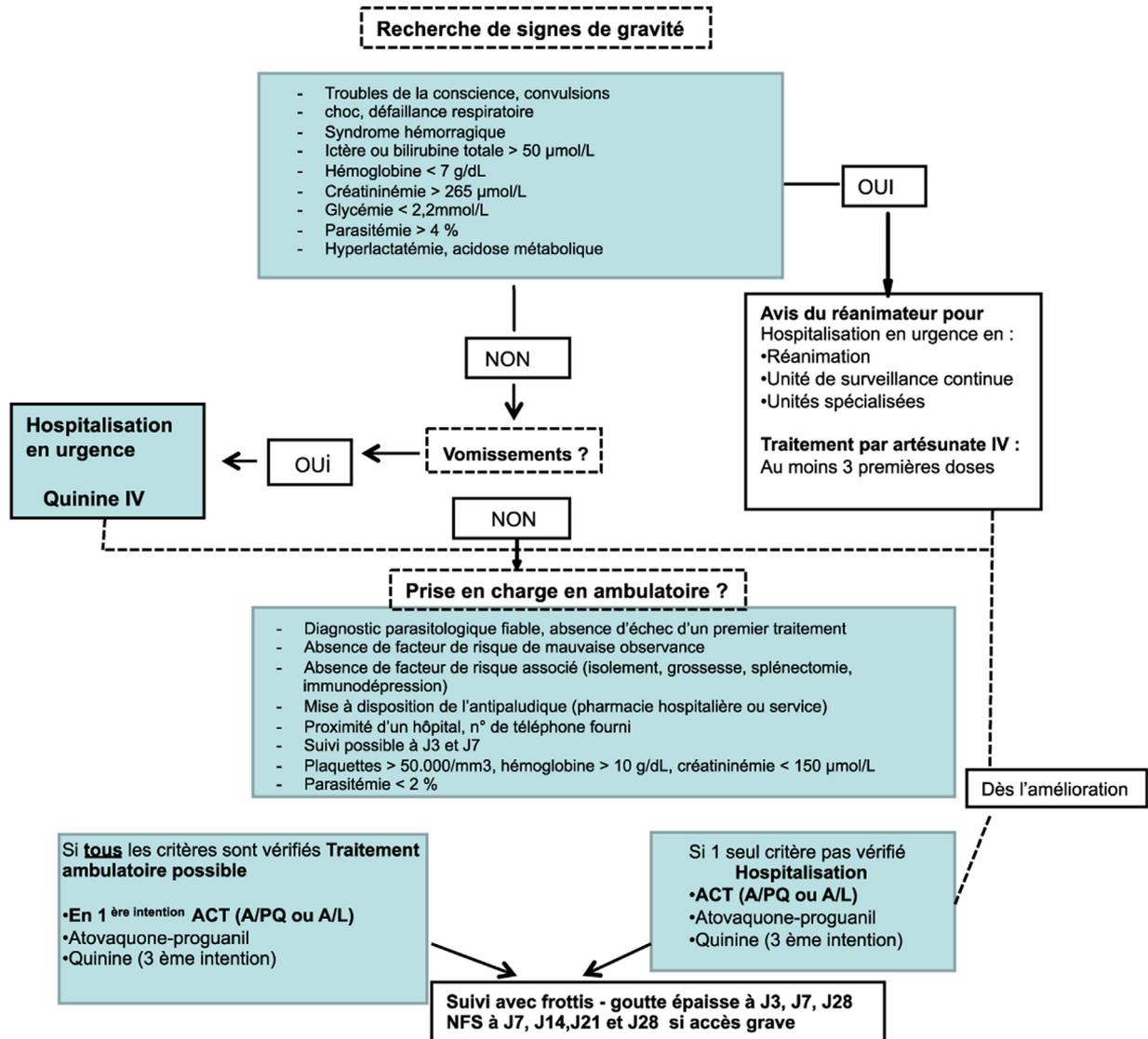


Fig. 2. Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'adulte. ACT : combinaison à base de dérivés de l'artémisinine ; A/PQ : artémimol-pipéraquline ; A/L : artéméter-luméfántrine.

Les voyageurs vivant en zone d'endémie et exposés de façon prolongée à *P. falciparum* peuvent présenter un paludisme viscéral évolutif (signes généraux, splénomégalie, anémie) dont le diagnostic peut être confirmé par la sérologie.

Le paludisme néonatal, très rare en France métropolitaine, survient en moyenne 15 à 20 jours après la naissance. Il se présente comme une infection néonatale bactérienne, le plus souvent de gravité modérée, qui peut lui être associée. Il faut l'évoquer si la mère a voyagé en zone d'endémie palustre durant sa grossesse, voire plusieurs années auparavant.

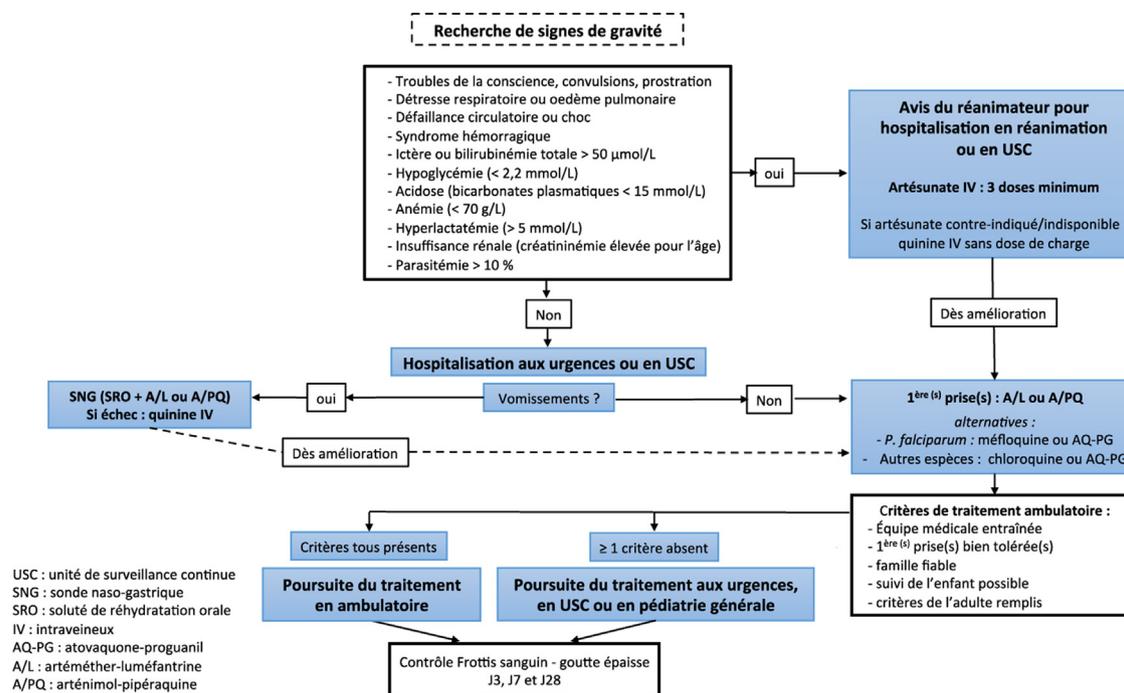
Le paludisme transfusionnel est exceptionnel mais doit être systématiquement évoqué devant une fièvre inexpliquée dans les suites d'une transfusion.

La thrombopénie est l'anomalie la plus fréquente et sa valeur prédictive négative est élevée. Associée à une anémie hémolytique modérée et à une hyperbilirubinémie libre, elle oriente le diagnostic. L'absence d'hyperleucocytose, voire la leucopénie, sont également évocatrices. La CRP est augmentée.

2.3.1.3. Critères de prise en charge en ambulatoire.

2.3.1.3.1. Chez l'adulte. Un traitement ambulatoire peut être prescrit si tous les critères suivants sont vérifiés :

- diagnostic parasitologique fiable et rapide (contact direct entre le médecin et le biologiste) ;
- absence d'échec d'un premier traitement ;
- paludisme non compliqué ;
- absence de trouble digestif incompatible avec un traitement par voie orale ;
- parasitémie < 2 % ;
- plaquettes > 50 G/L, hémoglobine > 10 g/dL, créatininémie < 150 µmol/L ;
- absence de facteurs de risque de gravité ;
- absence de grossesse ;
- disponibilité de l'entourage du patient ;
- garantie d'une bonne observance et d'une bonne compréhension des modalités du traitement ;
- délivrance immédiate et supervisée du traitement avec une période d'observation minimale de deux heures après la première prise d'antipaludique, en fournissant aux patients le reste du traitement ;



USC : unité de surveillance continue
SNG : sonde naso-gastrique
SRO : soluté de réhydratation orale
IV : intraveineux
AQ-PG : atovaquone-proguanil
A/L : artéméthér-luméfántrine
A/PQ : arténimol-pipéraquline

Fig. 3. Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'enfant.

- résidence à proximité d'un établissement hospitalier ;
- possibilité d'une consultation de suivi à H72 (j3), j7 et j28 dans un service spécialisé.

2.3.1.3.2. Chez l'enfant. Chez l'enfant et particulièrement chez le jeune enfant, l'évolution vers la gravité est plus imprévisible que chez l'adulte. La fréquence des troubles digestifs peut compliquer la prise orale. Une hospitalisation initiale est le plus souvent recommandée. La suite du traitement peut être effectuée à domicile si les conditions suivantes sont réunies : bon déroulement de la ou des première(s) prise (s) de traitement, fiabilité du milieu familial, possibilité d'une consultation de suivi à j3, j7 si nécessaire et à j28 dans un service spécialisé, et respect des critères de prise en charge ambulatoire de l'adulte, en l'absence de critères validés chez l'enfant.

2.3.1.4. Schémas thérapeutiques. Le traitement du paludisme est une urgence thérapeutique.

Le choix du traitement est orienté par :

- les caractéristiques du patient : âge, terrain (pathologie pré-existante ; anomalies cliniques, biologiques, électrocardiographiques) ;
- la zone de provenance géographique ;
- les caractéristiques de l'accès : présence ou non de vomissements ou diarrhée abondante ;
- l'espèce plasmodiale ;
- la notion de chimioprophylaxie et/ou de traitements curatifs antipaludiques antérieurs ;
- les traitements associés (contre-indiquant la prise de certains antipaludiques, ou susceptibles d'interactions).

2.3.1.4.1. Chez l'adulte.

2.3.1.4.1.1. Molécules recommandées (Tableau 1), en dehors de la grossesse et de l'allaitement. Elles sont les suivantes :

- l'arténimol-pipéraquline ou l'artéméthér-luméfántrine en première ligne ;

- l'atovaquone-proguanil en 2^e ligne ;
- la quinine en troisième ligne.

La méfloquine n'est plus retenue en raison de sa mauvaise tolérance clinique, en particulier neuropsychique. La chloroquine n'est pas indiquée dans le paludisme à *P. falciparum* quelle que soit la région de contamination. L'halofantrine n'est plus commercialisée.

On évitera d'utiliser en curatif un traitement qui a été pris à titre préventif ou récemment en curatif.

2.3.1.4.1.2. Dérivés de l'artémisinine. Les combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) sont indiquées en 1^{re} intention dans le paludisme non compliqué d'importation à *P. falciparum*. En France, depuis 2012, deux associations fixes (arténimol-pipéraquline, artéméthér-luméfántrine) sont disponibles à l'hôpital et en ville. Elles sont caractérisées par la rapidité de la clairance parasitaire et une bonne tolérance.

Sur le plan cardiaque, elles peuvent être responsables d'un allongement du QT sans conséquence dans les études réalisées. Les contre-indications sont : antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement du QT, antécédent personnel d'allongement du QT, arythmie cardiaque, désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), association avec (ou utilisation récente) d'autres médicaments connus pour augmenter l'intervalle QT (antiarythmiques, macrolides, fluoroquinolones, azolés, anti-H1, neuroleptiques) et insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant un risque élevé de développer une arythmie cardiaque avec allongement de l'intervalle QTc, une surveillance électrocardiographique (ECG) est recommandée. Les intervalles QTc > 500 ms sont associés à un risque de tachyarythmie ventriculaire. Un contrôle par ECG au cours des 24 à 48 heures suivantes doit donc être effectué en cas d'allongement supérieur à cette valeur. L'administration d'une autre dose d'ACT est contre-indiquée dans ces cas.

Des traitements concomitants sont susceptibles de diminuer la concentration de ces antipaludiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis).

Tableau 1Principaux 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 Eurartésim®	1 ^{ère} 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 la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> . 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 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> . 3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs . (4cp si P >75kgs)
Artéméthér+ Luméfantrine Riamet®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> . Faible biodisponibilité (luméfantrine) . Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> . 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 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> . 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 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	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement court . Tolérance générale . Génériques 	<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 < 30 ml/min) 	<ul style="list-style-type: none"> . Nausées et vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> . 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	<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 antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré* 	<ul style="list-style-type: none"> . Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> . 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.

2.3.1.5. *Artémimol–pipéraquline*. L'association artémimol–pipéraquline dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du paludisme non compliqué de l'adulte et de l'enfant âgé d'au moins six mois et pesant au moins cinq kilos. L'artémimol–pipéraquline s'administre en une prise unique par jour, adaptée au poids, 3 jours de suite (H0, H24, H48), avec de l'eau, à jeun strict depuis au moins 3 h. Le jeûne doit être maintenu 3 heures après la prise. Cette disposition vise à diminuer le risque de toxicité cardiaque de la pipéraquline. Chez les patients à risque plus élevé d'arythmie cardiaque, il faut mesurer l'espace QT avant traitement, avant la prise de la dernière dose puis 4 à 6 heures après.

Les patients ne doivent pas recevoir plus de deux cures d'artémimol–pipéraquline par an, et il faut respecter un intervalle d'au moins 2 mois entre les cures du fait de la longue demi-vie de la pipéraquline.

2.3.1.6. *Artéméthér–luméfantrine*. L'artéméthér–luméfantrine dispose d'une AMM dans le traitement du paludisme non compliqué de l'adulte et de l'enfant âgé d'au moins six mois et pesant au moins cinq kilos. Il s'administre en 6 prises réparties en 3 jours (H0, H8, H24, H36, H48, H60). Son absorption digestive étant variable, ce médicament doit être pris avec un repas ou une collation lactée. La prise à jeun expose à un risque d'inefficacité.

2.3.2. Autres antipaludiques

2.3.2.1. *Atovaquone–proguanil*. L'atovaquone–proguanil est un traitement efficace du paludisme de l'adulte et de l'enfant pesant 5 kilos ou plus. Il est caractérisé par une clairance parasitaire moins rapide que celle obtenue avec les dérivés de l'artémisinine. L'atovaquone–proguanil s'administre en une prise unique par jour, adaptée au poids chez l'enfant, trois jours de suite, avec un repas ou une boisson riche en graisses. Sa tolérance est bonne, avec cependant des troubles digestifs fréquents (nausées,

vomissements). L'atovaquone–proguanil est un médicament de deuxième intention, indiqué en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'échec d'un traitement par une association à base de dérivés de l'artémisinine, ou de traitement concomitant risquant d'en diminuer l'efficacité. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.

2.3.2.2. *Quinine*. La quinine orale est un médicament de troisième intention. En cas de vomissements, en l'absence de données concernant l'artésunate dans cette indication, le recours initial à la quinine en perfusion IV sans dose de charge (8 mg/kg toutes les 8 h) est nécessaire, relayée dès que possible par une cure complète d'un antipaludique oral, soit un dérivé de l'artémisinine, soit l'atovaquone–proguanil censé éviter le cumul d'effets indésirables cardiaques.

2.3.2.2.1. *Chez la femme enceinte*. En raison de l'embryotoxicité et de la tératogénicité des dérivés de l'artémisinine chez l'animal, les ACT doivent être évités au premier trimestre de la grossesse. Lors de la grossesse, le traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* repose sur la quinine ou à défaut l'atovaquone–proguanil lors du premier trimestre. À partir du second semestre, l'artéméthér–luméfantrine doit être privilégiée. La survenue d'un accès palustre pendant la grossesse justifie une hospitalisation en service de médecine ou de maladies infectieuses aux 1^{er} et 2^e trimestres, et en milieu obstétrical au 3^e trimestre, étant donné le risque d'accouchement prématuré. Dans tous les cas, une évaluation de la vitalité fœtale doit être effectuée au décours de l'accès palustre.

2.3.2.2.2. *Allaitement*. Les ACT et l'atovaquone–proguanil sont déconseillés lors de l'allaitement. L'allaitement est possible lors d'un traitement par quinine, méfloquine et chloroquine.

2.3.2.2.3. *Chez l'enfant*. Le traitement de première ligne (Tableau 2) est une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) : artéméthér–luméfantrine ou artémimol–pipéraquline. La

Tableau 2
Traitements oraux du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France.

Antipaludique	Ligne de traitement	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi ^a
Artéméthér + luméfantrine Riamet® Cp à 120 mg/20 mg	1 ^{re} ligne	6 prises orales à H0, H8–12, H24, H36, H48, H60 5– < 15 kg : 1 cp/prise 15– < 25 kg : 2 cps/prise 25– < 35 kg : 3 cps/prise ≥ 35 kg : 4 cps/prise	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre avec une prise alimentaire ou une boisson avec corps gras Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Artémimol + pipéraquline Eurartésim® Cp à 320 mg/40 mg	1 ^{re} ligne	7– < 13 kg : 1/2 cp par jour 13– < 24 kg : 1 cp par jour 24– < 36 kg : 2 cps par jour 36–75 kg : 3 cps par jour Durée de traitement : 3 jours	Clairance parasitaire rapide Tolérance générale Prise à jeun	Allongement du QT sans traduction clinique Pas de galénique adaptée au nourrisson (attente)	Faire un ECG avant le traitement pour éliminer un QT long Faire prendre à jeun (estomac vide, prise 3 h après et 3 h avant un repas). Redonner la dose entière si vomissement dans les 30 min, ou une demi-dose si vomissement entre 30 et 60 min après la prise (ne redonner qu'une seule fois après un vomissement)
Atovaquone + proguanil Malarone® Cp adultes à 250 mg/100 mg Cp enfants à 62,5 mg/25 mg Atovaquone/Proguanil® (génériques)	2 ^e ligne	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5–8 kg : 2 cps enfants/j 9– < 11 kg : 3 cps enfants/j 11–20 kg : 1 cp adulte/j 21–30 kg : 2 cps adultes/j 31–40 kg : 3 cps adultes/j > 40 kg : 4 cps adultes/j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Méfloquine Lariam® Cp à 250 mg	2 ^e ligne	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg à H0 et 10 mg/kg à H12 ou 8 mg/kg à H0, H6–8, H12–16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Mixer avec un aliment sucré Redonner la dose si vomissement dans l'heure
Quinine Quinimax® Cp à 500 et 125 mg Quinine Lafran® Cp à 500 et 250 mg Surquina® Cp à 250 mg	3 ^e ligne	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement prolongée Hypoglycémie	Nécessité d'une compliance parfaite

^a Avant l'âge de 6 ans, il faut écraser les comprimés.

méfloquine et l'atovaquone–proguanil sont des médicaments de deuxième intention. La quinine orale est un médicament de troisième intention. En cas de vomissements incoercibles, la pose d'une sonde nasogastrique, pour administration d'une solution sucrée puis du traitement antipaludique oral, permet généralement d'éviter le recours à la quinine intraveineuse. Si la quinine est nécessaire, elle doit être administrée sans dose de charge, avec un relais dès l'arrêt des vomissements par une cure complète d'un antipaludique oral. L'artésunate IV n'est pas autorisée dans cette situation.

2.3.2.2.4. Cas particuliers. Les enfants malnutris ou avec des troubles digestifs chroniques doivent recevoir la même dose rapportée au poids que les enfants de statut nutritionnel normal. L'absorption du médicament pouvant être réduite, ils doivent être étroitement suivis pour dépister un éventuel échec thérapeutique.

Un enfant ayant une hyperparasitémie isolée de 4 à 10 %, bien que plus à risque de forme grave, peut être traité oralement. Il doit alors recevoir une association à base de dérivé de l'artémisinine.

Les nourrissons pesant moins de 5 kg doivent recevoir un ACT à la même dose-poids qu'un enfant de 5 kg. Dans le cas d'un paludisme congénital, les formes asymptomatiques sont à traiter par un ACT, et les formes symptomatiques sont à traiter par un ACT ou par l'artésunate IV selon la gravité du tableau clinique. Un contact avec un centre expert en prise en charge du paludisme pédiatrique est nécessaire dans cette situation.

Le traitement du paludisme viscéral évolutif est identique à celui d'une forme non compliquée de paludisme à *P. falciparum*.

2.3.2.3. Modalités de la surveillance. Chez l'adulte comme chez l'enfant, une surveillance clinique et biologique incluant un

Points forts

- Le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant toute fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, digestifs, respiratoires, après un séjour en zone d'endémie, même en cas de prise de chimioprophylaxie.
- La prise en charge ambulatoire d'un paludisme non compliqué à *P. falciparum* est possible sous réserve de critères cliniques et biologiques précis et de la possibilité d'un suivi médical. Chez le jeune enfant et les personnes à risque de complication une hospitalisation initiale est recommandée.
- Le paludisme non compliqué à *P. falciparum* de l'adulte doit être traité en première intention par une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT). L'atovaquone–proguanil est une alternative en cas d'indisponibilité, d'intolérance, de contre-indication, d'interaction avec un traitement concomitant ou en cas d'échec d'un traitement par ACT.
- Le paludisme non compliqué à *P. falciparum* de l'enfant doit être traité en première intention par une combinaison à base de dérivés de l'artémisinine (ACT). L'atovaquone–proguanil et la méfloquine sont des médicaments de seconde intention.
- Chez la femme enceinte, le paludisme non compliqué à *P. falciparum* justifie une hospitalisation et peut être traité par la quinine ou l'atovaquone–proguanil lors du 1^{er} trimestre. À partir du 2^e trimestre, l'artémether–luméfantrine doit être privilégié.
- Le traitement du paludisme non compliqué à *P. non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*) repose sur la chloroquine ou un ACT. Ce dernier sera préféré en cas d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* survenant au retour d'une zone de résistance à la chloroquine.
- La prévention des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* repose sur l'éradication des formes quiescentes hépatiques par la primaquine, disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à partir de l'âge de 6 mois et après élimination d'une contre-indication (déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase [G6PD], grossesse, allaitement).

frottis-goutte épaisse est recommandée à j3 (la parasitémie doit être < 25 % de la valeur initiale) et j7 (la parasitémie doit être négative). Un contrôle à j28 est également recommandé. La présence de gamétocytes après traitement antipaludique ne justifie pas une seconde cure d'antipaludiques.

2.3.2.4. Faut-il poursuivre une chimioprophylaxie après traitement ? Il n'y a pas lieu de reprendre une chimioprophylaxie après un traitement curatif complet quel que soit l'antipaludique utilisé, sauf en cas de nouveau séjour en zone d'endémie.

2.3.2.5. Molécules antipaludiques et traitement de réserve. Un auto-traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre. Les ACT et l'atovaquone–proguanil sont les deux classes de molécules utilisables en traitement curatif de réserve. Les ACT doivent être privilégiés. Chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement du QT, il est recommandé de faire un ECG avant leur prescription.

Le traitement de réserve n'est pas recommandé chez l'enfant. En cas de voyage avec un enfant, une consultation médicale dans un délai maximal de 12 heures après le début des symptômes doit toujours être possible. Le traitement de réserve ne doit jamais être pris après le retour en France.

2.3.3. Prise en charge du paludisme non compliqué à Plasmodium non falciparum (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*)

2.3.3.1. Circonstances de découverte. La présentation clinique est proche de celle de *P. falciparum*. *P. malariae* est responsable de formes en général peu intenses, contrairement à *P. vivax* qui entraîne, chez le nourrisson en particulier, un risque élevé d'anémie et de thrombopénie profonde. Contrairement au paludisme à *P. falciparum* qui survient rarement plus de 3 mois après l'exposition, les accès de paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* doivent être évoqués devant une fièvre survenant tardivement après un séjour en zone d'endémie, même au-delà d'un an. Bien que très rares, des formes graves et des décès sont possibles avec les quatre espèces plasmodiales, particulièrement avec *P. knowlesi*.

2.3.3.2. Prise en charge. La prise en charge ambulatoire est la règle, sous réserve de l'état clinique, du terrain et de la possibilité de suivi. Pour *P. knowlesi*, les modalités de prise en charge sont les mêmes que pour *P. falciparum*.

2.3.3.3. Stratégie thérapeutique. La stratégie thérapeutique des formes non compliquées comporte le traitement curatif de l'accès pour les quatre espèces plasmodiales (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), suivi pour *P. vivax* et *P. ovale* d'une éradication des hypnozoïtes par primaquine.

2.3.3.3.1. Traitement schizonticide de l'accès.

2.3.3.3.1.1. Chez l'adulte et chez l'enfant. Le traitement de l'accès repose sur la chloroquine (10 mg/kg à j1, 10 mg/kg à j2, 5 mg/kg à j3 soit 25 mg/kg en dose totale sur 3 jours) ou un ACT, en particulier en cas d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* survenant au retour d'une zone de résistance à la chloroquine. Les ACT s'utilisent aux mêmes posologies que pour *P. falciparum*.

2.3.3.3.1.2. Cas particuliers. Femme enceinte : Lors de la grossesse, au premier trimestre, le traitement du paludisme non compliqué à *P. non falciparum* repose sur la chloroquine ou, en cas de résistance à la chloroquine, sur l'atovaquone–proguanil. La quinine IV est indiquée en cas de vomissements. À partir du second trimestre la combinaison artémether–luméfantrine est à privilégier.

2.3.3.3.1.3. Modalités de la surveillance. Un contrôle clinique et biologique (avec frottis sanguin-goutte épaisse) est recommandé à j3, à j7 si le contrôle parasitologique de j3 est positif, et à j28.

2.3.3.3.2. Prévention des accès de reviviscences à *P. vivax* et *P. ovale*. Elle repose sur la primaquine, disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative et dont la demande doit être formulée auprès de l'ANSM. En cas d'accès de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale* confirmé, le bilan initial doit comporter un dosage de G6PD. En l'absence de contre-indication (déficit en G6PD, grossesse, allaitement, âge < 6 mois), la cure de primaquine est recommandée d'emblée pour un premier accès à *P. vivax* ou *P. ovale*. La molécule doit être administrée dès que possible après le traitement curatif schizonticide pour limiter le risque de rechute précoce. La posologie quotidienne de primaquine est de 0,5 mg/kg/j, en deux prises, sans dépasser 30 mg/j chez l'enfant, pendant 14 jours.

2.4. Question 4 : modalités du traitement d'une forme grave de paludisme d'importation (Fig. 1 et 2)

2.4.1. Définition du paludisme grave d'importation (adulte et enfant)

La définition du paludisme grave est révisée régulièrement par l'OMS, la dernière version datant de 2014. Le paludisme grave d'importation est défini par la présence de *P. falciparum* et au moins un critère de gravité (cf. **Tableau 3** chez l'adulte et **Tableau 4** chez l'enfant). Les critères de gravité de l'OMS, établis en zone d'endémie, ont été adaptés au contexte de paludisme d'importation.

Dans un petit nombre de cas en France, le paludisme grave d'importation peut être causé par *P. vivax* et *P. knowlesi* (exceptionnellement *P. malariae* et *P. ovale*) avec les mêmes critères de

Points forts

- En France, le paludisme grave d'importation concerne environ 10 % des accès palustres et implique majoritairement *P. falciparum*, plus rarement *P. vivax* ou *P. knowlesi*, et exceptionnellement *P. malariae* et *P. ovale*.
- La définition du paludisme grave d'importation est adaptée à un contexte de soin européen.
- La prise en charge du paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle est le plus souvent réalisée initialement en réanimation.
- Le traitement curatif du paludisme grave d'importation repose sur l'artésunate intraveineux, qui doit être disponible dans chaque hôpital susceptible de recevoir ces patients.
- La prise en charge des défaillances d'organes présente quelques spécificités. À ce jour, aucun traitement adjuvant (incluant l'exsanguino-transfusion) n'a prouvé son efficacité.

gravité et quelques spécificités (voir notes des tableaux et textes longs).

2.4.2. Organisation de la prise en charge : qui hospitaliser en réanimation ?

2.4.2.1. Chez l'adulte. Tout paludisme comportant au moins un critère de gravité doit être rapidement évalué avec le réanimateur, sans retarder le début du traitement. Si une hospitalisation en USC ou en médecine est décidée, un transfert dans une réanimation de proximité doit être facilement organisable.

Le seul critère de parasitémie >4 %, particulièrement chez l'adulte non immun, suffit à définir une forme grave (accord d'experts). Le taux quantitatif de PfHRP2 (*Plasmodium falciparum* Histidine Rich Protein 2) plasmatique, qui est un reflet de la biomasse parasitaire totale, pourrait être un paramètre de gravité plus pertinent que la parasitémie, mais il n'est pas disponible en routine.

2.4.2.1.1. Hospitalisation initiale en réanimation des patients. Hospitalisation initiale en réanimation des patients présentant au moins un des critères suivants : coma, convulsions répétées, défaillance respiratoire, défaillance cardiocirculatoire,

Tableau 3
Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*^{a,b}.

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration ; coma avec score de Glasgow < 11 ; convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg ; si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min ; signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire ; nécessité de drogues vasopressives ^c et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	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)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/L (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/L)	++
++	Hyperparasitémie : > 4 % (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique.

^a Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4 % (car rarement > 2 %), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

^b Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

^c Noradrénaline ou adrénaline

Tableau 4
Critères du paludisme grave d'importation de l'enfant à *P. falciparum*.

Pronostic	Critères cliniques et ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant	+++
+	Obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+++
+++	Troubles de conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15	+++
+++	Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+	Convulsions répétées (> 1/24 h)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant	+++
	Signes cliniques de détresse respiratoire aiguë	
	Polypnée d'acidose de Küssmaul	
	Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire	
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant	+
	< 1 an : PAS < 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	+
	> 1 an : PAS < 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	
+++	Hémorragie : saignement anormal défini cliniquement	±
++	Ictère : clinique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dL ou hémocrite < 15 %	+++
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+++
+++	Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ou excès de base < -8 mmol/L ou acidémie avec pH < 7,35	+++
+++	Hyperlactatémie : > 5 mmol/L	++
±	Hyperparasitémie : > 10 % (voir texte long)	+
++	Insuffisance rénale : diurèse < 0,5 mL/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation	+

PAS : pression artérielle systolique

acidose métabolique, hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale imposant l'épuration extrarénale, parasitémie > 15 %.

2.4.2.1.2. *Hospitalisation initiale en unité de surveillance continue (USC).* L'hospitalisation initiale en unité de surveillance continue comporte :

- les patients moins sévères mais à risque d'aggravation rapide : confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, parasitémie > 4 %, insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée ;
- les patients « fragiles » sans signe de gravité *stricto sensu* : patient âgé (> 65 ans) et/ou avec comorbidités, infection bactérienne associée ou co-infection par le VIH, traitement par quinine intraveineuse (IV).

Les femmes enceintes doivent être prises en charge conjointement avec les obstétriciens.

2.4.2.1.3. *Une hospitalisation conventionnelle.* Une hospitalisation conventionnelle (maladies infectieuses, médecine interne, certains services d'urgence, gynécologie-obstétrique surtout si grossesse > 24 semaines d'aménorrhée) peut être envisagée pour les patients moins graves, particulièrement en cas d'ictère isolé, mais un transfert dans un service de réanimation de proximité doit être facilement organisable.

2.4.2.2. *Chez l'enfant.* La prise en charge de l'accès palustre grave doit se faire en USC ou en réanimation pédiatriques, ces patients pouvant se dégrader dans les heures suivant l'initiation d'un traitement adéquat, notamment les enfants de moins de 30 mois, et ce quelle que soit l'espèce plasmodiale. Le neuropaludisme est la forme clinique la plus fréquente d'accès palustre grave chez l'enfant. Il convient donc d'être particulièrement attentif à l'examen neurologique (prostration, confusion, anomalie du tonus). Le seuil de parasitémie définissant la gravité est de 10 % chez l'enfant (différent de l'adulte).

2.4.3. Traitement curatif du paludisme grave d'importation

Le paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement doit donc être initié immédiatement, au plus tard dans les 2 heures. Il repose sur l'artésunate IV chez l'adulte, la femme enceinte quel que soit son terme, et chez l'enfant.

2.4.3.1. Traitement par artésunate IV et surveillance spécifique.

2.4.3.1.1. *Rationnel de l'utilisation de l'artésunate : efficacité et tolérance.* Deux grands essais multicentriques conduits en Asie et en Afrique ont montré que l'artésunate était supérieur à la quinine en termes de réduction de la mortalité chez l'adulte et l'enfant au cours du paludisme grave à *P. falciparum*. De plus, l'artésunate est mieux tolérée que la quinine, et est utilisable, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, sans adaptation de dose. L'artésunate IV est recommandée par l'OMS partout dans le monde en 1^{re} intention au cours du paludisme grave.

2.4.3.1.2. *Modalités de dispensation et de disponibilité de l'artésunate IV.* L'artésunate est disponible en France sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, à confirmation différée. Compte tenu de l'urgence thérapeutique, l'artésunate IV doit être commandé à l'avance par tous les centres susceptibles de prendre en charge un paludisme grave, afin que ce traitement soit rapidement disponible. L'ensemble des procédures nécessaires pour la constitution du stock et la dispensation de l'artésunate sont disponibles sur le lien suivant : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01d138a64031bc9f37fa2737308caa5.pdf.

Pour les modalités de préparation et d'administration de l'artésunate IV, se référer strictement au texte long.

2.4.3.1.2.1. *Schéma posologique chez l'adulte et l'enfant > 20 kg.* La posologie préconisée est de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours (maximum : 9 doses). Le traitement IV est à poursuivre au minimum pendant 24 heures (3 doses), ou jusqu'à amendement du/des critère(s) de gravité. Quand une prise orale est possible, un relais *per os* par un traitement complet de 1^{re} intention du paludisme simple est recommandé : arténi-mol/pipéraquline (A/PQ) ou artéméter/luméfantine (A/L). Un délai de 8 à 12 heures est proposé par l'OMS entre la fin du traitement IV et le début du traitement *per os*, mais il convient surtout de choisir un horaire compatible avec le confort du patient.

2.4.3.1.2.2. *Schéma posologique chez l'enfant ≤ 20 kg.* Le traitement consiste en l'administration de 3 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24 heures pendant 7 jours (maximum : 9 doses). Il conviendra d'arrondir la quantité totale (en mg) au nombre entier supérieur. Le traitement IV est à poursuivre au minimum pendant 24 heures (3 doses), ou jusqu'à amendement du/des critère(s) de gravité. Le relais *per os* est possible chez l'enfant selon les mêmes modalités que celles exposées ci-dessus pour l'adulte.

2.4.3.1.2.3. *Traitement de l'accès palustre grave sur terrains particuliers.* Femme enceinte : La grossesse est un facteur de gravité au cours du paludisme grave, avec un risque d'interruption de grossesse. L'artésunate est recommandé à tous les stades de la grossesse, malgré une réserve de principe sur l'embryotoxicité potentielle au cours du premier trimestre. Un suivi spécifique et une information à la patiente doivent être institués.

Retour d'une zone à risque de résistance à l'artésunate : Le traitement associera l'artésunate à la quinine aux doses habituelles, associés dans certains cas à la doxycycline.

2.4.3.1.2.4. *Effets indésirables et surveillance.* L'allergie à type d'angio-œdème est estimée à 1/3000. Les principaux effets secondaires de l'artésunate sont : neutropénie (~1 %), réticulocytopenie (~1 %) et hépatite cytolitique modérée (~1 %). D'autres effets secondaires rares ont également été rapportés : vertiges, nausées, vomissements, anorexie, goût métallique.

Un ECG doit être pratiqué avant le début du traitement, puis quotidiennement.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été documentée.

Après un traitement par artésunate IV, 15 % des patients présentent une hémolyse tardive (PADH pour *post-artesunate delayed hemolysis*), avec un délai de 2 à 3 semaines après le début du traitement. Une transfusion est nécessaire dans 50 % des cas. Il n'existe aucun moyen de la prévenir ou de la prédire. Un suivi clinique et biologique est donc recommandé à j7, j14, j21 et j28, en plus du suivi parasitologique (j3, j7, j28).

Tout effet indésirable suspect d'être en relation avec l'artésunate doit être rapporté au centre de pharmacovigilance (voir PUT, article R-5144-19 du Code de la santé publique).

2.4.3.2. *Reste-t-il une place pour la quinine au cours de l'accès palustre grave ?* Son usage reste d'actualité dans certaines circonstances : impossibilité de traitement immédiat par artésunate (indisponibilité du médicament), allergie connue à l'artémisinine, patient revenant d'une zone de résistance à l'artésunate (Asie du Sud-Est, cf. question 1). Si un traitement est débuté par quinine IV, un relais par artésunate est souhaitable dans les 24 premières heures, mais n'a probablement plus d'intérêt au-delà (avis d'experts). Pour les modalités d'utilisation de la quinine, se référer au texte long.

2.4.4. Traitement symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

Tout trouble neurologique devra faire rechercher une hypoglycémie, et l'évaluation neurologique devra être reconduite après correction de celle-ci. La prise en charge neurologique associe une intubation orotrachéale précoce, la prévention de l'œdème cérébral et des lésions cérébrales secondaires, notamment par la correction

de toute hyponatrémie. Un EEG doit être réalisé en cas de convulsions (contrôlées cliniquement par le traitement) ou de coma mal expliqué, à la recherche d'une comitialité infraclinique.

Une imagerie cérébrale (au mieux IRM) doit être réalisée devant des signes focaux, des convulsions, ou des troubles de conscience (même débutants), à condition que le patient soit transportable. Elle pourra mettre en évidence des lésions ischémiques et/ou hémorragiques et/ou un œdème cérébral. Un traitement anticonvulsivant préventif n'est pas recommandé. L'osmothérapie est recommandée uniquement en sauvetage devant des signes d'engagement cérébral (bolus de mannitol 20 % ou de sérum salé hypertonique).

En présence d'une hypovolémie le remplissage vasculaire par des solutés cristalloïdes doit être prudent afin de prévenir l'aggravation d'un œdème pulmonaire lésionnel. Chez l'enfant, le volume de remplissage vasculaire est de 20 mL/kg jusqu'à un maximum de 500 mL, avec réévaluation clinique entre chaque administration. En cas de choc septique la noradrénaline est utilisée précocement. L'ajout de dobutamine est envisagé en cas de dysfonction cardiaque documentée.

La prise en charge de l'œdème pulmonaire lésionnel suit les recommandations du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). L'hypercapnie permissive doit être évitée, particulièrement en présence d'un œdème cérébral. Lors d'une hypoxémie réfractaire aux manœuvres habituelles, les techniques d'oxygénation extracorporelle (ECMO) sont à discuter au cas par cas.

Devant un état de choc, un SDRA, et/ou une acidose lactique sévère, une co-infection bactérienne communautaire (pneumonie, bactériémie) doit être évoquée, bien que *Plasmodium* puisse être, à lui seul, responsable de ces complications. Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être instaurée dans l'heure. Le choix des antibiotiques tient compte du risque élevé de colonisation à bactéries multirésistantes de retour de zones d'endémie (céfépime, pipéracilline/tazobactam, carbapénèmes, bithérapie initiale avec amikacine).

Une insuffisance rénale oligo-anurique qui persiste après réhydratation est fréquente avec *P. falciparum* (mais aussi avec *P. knowlesi*, voire *P. vivax*) et peut nécessiter la mise en place d'une épuration extrarénale séquentielle ou continue.

Au cours du paludisme grave il n'existe pas de seuils transfusionnels spécifiques. La coagulation est activée mais la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est rare. En cas d'hémorragie associée à une CIVD, la transfusion de plasma frais congelé est recommandée.

En dehors des spécificités liées au traitement par artésunate ou quinine, la surveillance en réanimation ne présente pas de particularité, en sachant néanmoins que durant les 72 premières heures de traitement, l'évolution est particulièrement imprévisible notamment au plan neurologique.

2.4.5. Place des antibiotiques et des traitements adjuvants

2.4.5.1. Antibiotiques spécifiques. Chez l'adulte, l'utilisation de la doxycycline (ou de la clindamycine chez la femme enceinte ou l'enfant) en association à artésunate + quinine, pourrait être proposée en cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à l'artésunate (retour de zones d'Asie du Sud-Est ; voir question 1).

2.4.5.2. Autres traitements adjuvants. Il n'existe actuellement pas d'argument qui justifie l'utilisation de l'exsanguino-transfusion dans le paludisme grave d'importation.

Une corticothérapie à forte dose dans un but anti-œdémateux et/ou anti-inflammatoire n'est pas recommandée.

Aucun des autres traitements adjuvants (anticorps anti-TNF, chélateurs du fer, pentoxifylline, ciclosporine A, N-acétyl cystéine, lévamisole, érythropoïétine, immunomodulateurs, oxyde

nitrique inhalé, L-arginine . . .) n'a fait la preuve de son efficacité clinique.

2.5. Question 5 : comment prévenir le paludisme d'importation ?

Points forts

- La prévention du paludisme repose sur la protection personnelle contre les moustiques la nuit et la chimioprophylaxie si le risque le justifie.
- Des différentes mesures de protection contre les moustiques (répulsifs, moustiquaires imprégnées, imprégnations des vêtements) c'est la moustiquaire imprégnée qui est la plus efficace.
- Les indications de la chimioprophylaxie doivent reposer sur la balance bénéfice-risque : dans les situations de faible risque palustre, la balance n'est pas en faveur d'une prescription.
- Le risque d'acquérir un paludisme est globalement 1000 fois plus important pour un séjour en Afrique sub-saharienne que pour un séjour en Asie ou Amérique tropicale.
- À l'inverse de l'Afrique sub-saharienne, les séjours touristiques « conventionnels » (séjours de moins d'un mois avec nuitées en zone urbaine) d'Asie et d'Amérique tropicales exposent à un risque faible où la balance bénéfice/risque n'est pas en faveur d'une chimioprophylaxie.

La prévention est basée sur 3 mesures :

- la protection contre les piqûres de moustiques ou protection personnelle antivectorielle (PPAV) ;
- la chimioprophylaxie (CP) adaptée au risque selon le type de voyage et ses conditions de déroulement ;
- la connaissance du risque d'accès palustre au retour : cela impose d'envisager en urgence le diagnostic de paludisme devant toute fièvre.

Plus de 90 % des paludismes d'importation surviennent chez des voyageurs n'ayant pas observé, ou ayant mal suivi ces mesures. Les formes graves sont souvent liées à un retard de prise en charge.

Dans certaines situations peu fréquentes, un traitement pré-somptif d'urgence (ou traitement de réserve) peut être prescrit au voyageur, sous réserve d'une information précise sur les modalités de prise.

Les Centres de conseils aux voyageurs et de vaccination contre la fièvre jaune sont des structures de référence. Ils doivent assurer l'information des professionnels de santé et les aider à l'analyse du risque palustre.

Le paludisme d'importation est observé, en France, dans 80 % des cas chez des migrants originaires d'Afrique sub-saharienne, en raison d'une plus forte exposition au risque, et d'un moindre recours à la CP du fait notamment de son coût. Cette dimension économique doit être prise en compte.

2.5.1. La protection personnelle antivectorielle chez l'enfant et l'adulte (Tableaux 5 et 6)

Le paludisme est une maladie transmise par des moustiques du genre *Anopheles*, à activité essentiellement nocturne. La PPAV a pour but de réduire le contact Homme-vecteur. Trois outils ont fait la preuve de leur efficacité : la moustiquaire imprégnée d'un pyrèthroïde de synthèse ; la protection vestimentaire avec le port de vêtements couvrants si possible imprégnés de perméthrine et l'application d'un répulsif sur les zones cutanées découvertes.

Tableau 5
Stratégie de prévention personnelle antivectorielle contre les anophèles (et autres vecteurs nocturnes).

Séjour court ou itinérant		Séjour long et fixe (résidant, expatrié)	
Moustiquaire imprégnée ^a (++++) ^c	OU ventilation/climatisation (+) ^c ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) ^c	OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++) ^c ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) ^c	Moustiquaire imprégnée ^a (++++) ^c OU ventilation/climatisation (+) ^c ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++) ^c
Répulsifs cutanés en zone cutanée exposée (++) ^{b,c}			Moustiquaires de fenêtres et de portes (++) ^c
Vêtements longs idéalement imprégnés (++) ^c			Vêtements imprégnés (++) ^{c,d}
Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+) ^{c,d}			Répulsifs cutanés à l'extérieur (++) ^{b,c,d} Serpentins fumigènes à l'extérieur le soir (+) ^{c,d}

Adapté de : PPAV working group. Personal protection against biting insect and ticks. Parasite 2011 ; 18 :93–111.

^a En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser une moustiquaire non imprégnée (la liste des produits commerciaux est disponible sur <http://www.social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>).

^b Ne pas utiliser de répulsifs juste avant de se mettre sous moustiquaire (risque d'irritation par macération).

^c Mesure de protection contre le paludisme d'efficacité : importante : ++++ ; moyenne : ++ ; modérée : +.

^d Mesures importantes supplémentaires en cas de période de transmission maximale ou en cas d'épidémie.

Tableau 6
Répulsifs recommandés contre les Anophèles selon l'âge.

Âge	Nombre maximal d'applications par jour	DEET, %	Picaridine ^a (icaridine), %	EBAAP (IR3535), %	PMDBO, %
6 mois–âge de la marche	1	30–50	–	20	20
Âge de la marche–24 mois	2	30–50	–	20	20
24 mois–12 ans	2	30–50	20–30	20–35	20–35
> 12 ans	3	30–50	20–30	20–35	20–35
Femmes enceintes	3	30–50	20–30	20–35	20–35

La liste des produits commerciaux est disponible sur : <http://www.social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>.

^a Picaridine : pas plus d'un mois consécutif.

La PPAV peut être le seul mode de prévention du paludisme dans les situations de faible risque de paludisme. En cas de chimioprophylaxie, elle doit y être systématiquement associée.

2.5.1.1. La moustiquaire imprégnée de pyrèthroïdes. C'est le moyen de PPAV qui apporte le plus de protection (Tableau 5).

Pendant le sommeil, son usage est recommandé quel que soit l'âge. Avant l'âge de la marche, cette mesure est à privilégier chez l'enfant éveillé.

2.5.1.2. Les vêtements imprégnés de perméthrine. Le port de vêtements imprégnés, amples et couvrant le maximum de peau, est recommandé à tout âge. Après une imprégnation par trempage, l'efficacité disparaît au-delà de 5 lavages (un ou deux lavages après pulvérisation).

2.5.1.3. Les répulsifs cutanés. L'usage du DEET et de l'IR3535 ont été validés et ces produits commencent à faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les décisions concernant la picaridine et le PMDRBO sont en attente. À terme, tous les répulsifs commercialisés devront être titulaires d'une AMM.

Pour la prévention du paludisme, les répulsifs sont utiles en soirée et surtout la nuit en dehors de la moustiquaire.

2.5.1.4. Mesures complémentaires. Il est possible d'utiliser de façon ponctuelle des produits insecticides en aérosol. Les serpentins insecticides ne doivent être utilisés que sur une période courte et en extérieur.

La ventilation et la climatisation ont une efficacité relative mais elles peuvent apporter une protection complémentaire. En ce qui concerne la climatisation, les systèmes de centrale de traitement de

l'air apportent une efficacité bien meilleure que celle des appareils individuels.

Les insecticides diffusibles d'intérieur ont une efficacité modérée, mais sont un appoint utile pour les séjours prolongés.

Les bracelets imprégnés, les émetteurs d'ultrasons, les produits homéopathiques, la vitaminothérapie et les huiles essentielles n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

2.5.2. La chimioprophylaxie (CP)

Les indications de la CP doivent reposer sur la balance bénéfice–risque. Dans les situations de faible risque palustre, la balance n'est pas en faveur d'une prescription.

Même si les antipaludiques disponibles sont efficaces sur les espèces non *falciparum*, la CP cible essentiellement *P. falciparum* du fait de sa plus grande fréquence et de sa gravité potentielle.

Dans les situations où on ne prescrira pas de CP, deux précautions sont de rigueur :

- maintien de la PPAV, qui participe également à la prévention d'autres infections à transmission vectorielle ;
- signaler le séjour tropical en cas de fièvre au retour.

La prescription d'antipaludiques à titre prophylactique relève d'une ordonnance médicale.

2.5.2.1. Une chimioprophylaxie est-elle toujours indispensable ? Le risque de transmission du paludisme dépend principalement :

- du continent et des zones visitées : en France la majorité des paludismes d'importation sont contractés en Afrique subsaharienne (97 % en 2014). Dans la plupart des pays de la ceinture intertropicale d'Asie ou d'Amérique, la transmission se réduit à

Tableau 7

Indication de la chimioprophylaxie (CP) en zone d'endémie palustre selon le continent et les conditions de séjour. À efficacité équivalente, le choix entre atovaquone–proguanil, méfloquine et doxycycline est discuté dans le [Tableau 17](#). Dans tous les cas la PPAV est recommandée (voir tableaux 5.1 et 5.2) et le séjour en zone tropicale doit être signalé en cas de fièvre.

Type de séjour	Amérique tropicale et Caraïbes ^a	Afrique sub-saharienne ^g	Asie du Sud et Sud-Est ^h
Quelle que soit la durée, avec nuitées en milieu urbain	Pas de CP	CP	Pas de CP
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	Pas de CP ^b TTR si séjour en condition isolée ^c	CP	Pas de CP TTR si séjour en condition isolée ^c
> 1 mois avec nuitées en zone rurale	Avis spécialisé (a priori pas de CP ^f TTR si séjour en condition isolée ^c)	CP	Avis spécialisé (a priori pas de CP TTR si séjour en condition isolée ^c)
Expatriation prolongée	Avis spécialisé (a priori pas de CP ^f TTR si séjour en condition isolée ^d)	Zone sahélienne : CP en saison des pluies ^{d,e} Afrique centrale forestière : CP toute l'année ^e	avis spécialisé (a priori pas de CP TTR si séjour en condition isolée ^c)

TTR : traitement de réserve (voir chapitre traitement curatif).

^a Haïti et République Dominicaine.

^b Un séjour particulièrement exposé en zone rurale peut justifier une CP par chloroquine (ne concerne pas la zone côtière en République Dominicaine).

^c À plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité suffisante.

^d Début 1 mois après le début de la saison des pluies ; arrêt 1,5 mois après la fin des pluies.

^e À reconsidérer au bout de 3 à 6 mois selon les conditions locales de transmission (avis spécialisé).

^f Si une CP est retenue, la chloroquine est suffisante dans les Caraïbes et la plupart des pays d'Amérique Centrale (pas de résistance).

^g Le Yémen est le seul pays de la péninsule arabique où il existe un risque significatif de paludisme à *P. falciparum*. Une CP est recommandée au-dessous de 2000 m (pas de CP à Sanaa située à 2200 m).

^h En Papouasie Nouvelle Guinée, le risque de paludisme est plus élevé que dans le reste de la zone Asie-Pacifique : une CP est recommandée sauf pour un séjour exclusivement urbain.

certaines zones limitées à l'écart du tourisme conventionnel et concerne essentiellement *P. vivax* ;

- de la saison : risque plus élevé en saison des pluies ;
- de l'altitude : anophélisme faible à nul au-dessus de 1500 m ;
- de la durée du séjour ;
- de la nature urbaine ou rurale de l'hébergement : absence de transmission de *P. falciparum* en zone urbaine d'Asie et d'Amérique tropicales.

Dans les situations où le risque d'effets secondaires graves est plus important que le risque de paludisme, il ne faut pas prescrire de CP. C'est le cas dans les régions touristiques d'Asie et d'Amérique tropicales, pour des séjours courts conventionnels (durée < 1 mois avec nuitées en milieu urbain). Dans ce cas, le risque est estimé à 1/100 000 par mois d'exposition.

2.5.2.2. Quelles sont les indications de la chimioprophylaxie (Tableau 7). Les situations épidémiologiques étant évolutives, les recommandations sont susceptibles d'évoluer. La référence à des documents actualisés comme le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire permet de suivre ces évolutions.

Pour les séjours < 1 mois avec nuitées en milieu urbain en Amérique et Asie tropicales, la CP n'est plus justifiée. La notion de nuitées en milieu urbain sous-entend que l'essentiel des nuits se passent dans ce contexte : de rares nuitées en zone rurale ne remettraient pas en cause cette abstention de CP.

Il n'y a pas d'indication de CP dans les DOM-TOM situés en zone tropicale où il n'y a pas de transmission de paludisme (La Réunion, Polynésie, Nouvelle Calédonie) et à Mayotte (transmission locale quasi éteinte). Pour la Guyane, où la transmission a beaucoup baissé, les indications proposées dans le [Tableau 7](#) s'appliquent.

Pour les séjours prolongés et l'expatriation, la CP doit être maintenue le plus longtemps possible lorsqu'elle est indiquée (Afrique sub-saharienne essentiellement). Doxycycline, méfloquine, chloroquine et chloroquine–proguanil peuvent être prescrites sans limitation de temps. La limite à 3 mois fixée dans l'AMM en France pour l'atovaquone–proguanil est d'ordre administratif (pas de toxicité particulière sur une prescription plus longue). En cas de longs séjours et d'expatriation, on recommandera aux voyageurs

et expatriés une CP de 3 à 6 mois puis d'évaluer la pertinence, auprès d'une source fiable, d'une CP prolongée, selon le type de séjour. En zone sahélienne, la CP peut se limiter à couvrir la saison des pluies, en poursuivant 1,5 mois après la fin des pluies (CP saisonnière). L'identification d'un référent médical local est recommandée pour obtenir conseils, diagnostic et traitement en cas de fièvre.

En cas de traitement curatif bien conduit au retour, il n'est pas nécessaire de reprendre une CP.

2.5.2.3. Quels sont les produits recommandés ? (Tableaux 8 et 9). Atovaquone–proguanil, doxycycline et méfloquine ont une efficacité élevée et comparable. Le choix entre eux dépend essentiellement des possibilités financières des voyageurs et des contraintes de prise (tolérance et simplicité du schéma).

La chloroquine est réservée aux rares indications de CP dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes (pas de résistance). L'association chloroquine–proguanil est réservée aux très rares situations de contre-indication aux trois principaux antipaludiques, en informant le voyageur d'une efficacité limitée.

La tolérance de ces antipaludiques est satisfaisante mais variable : l'atovaquone–proguanil et la doxycycline apparaissent mieux tolérés que la méfloquine, l'association chloroquine–proguanil et la chloroquine.

2.5.2.4. Situations particulières.

2.5.2.4.1. Femme enceinte. Une femme enceinte doit être informée des risques particuliers liés à la survenue d'un paludisme pendant la grossesse, ce qui justifie une attention particulière à sa prévention.

La chloroquine et l'association chloroquine–proguanil peuvent être prescrites sans réserve en termes d'embryo-fœtoxicité. Leur efficacité limitée dans les zones de résistances à la chloroquine restreint leur prescription aux situations où il n'y a pas d'autres solutions. La méfloquine peut être utilisée. L'atovaquone–proguanil est réservée à l'absence d'alternative du fait d'un recul encore limité pendant la grossesse.

La doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre

Tableau 8Critères de choix entre les 3 principaux antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie (voir posologies et modalités de prise [Tableau 9](#)).

	Coût	Tolérance	Particularités
Atovaquone–proguanil	Moyen ^a	++	Particulièrement adaptée aux séjours courts (poursuite seulement 7 jours après le retour)
Doxycycline	Faible	++	Particulièrement adaptée aux voyageurs à budget limité
Méfloquine	Moyen	+	Particulièrement adaptée aux séjours prolongés (prises hebdomadaires)

++ : globalement bonne avec très rares effets indésirables graves ; + : globalement moins bonne avec quelques effets indésirables graves.

^a Prix variable selon les pharmacies et la durée du séjour.**Tableau 9**

Conditions d'utilisation des cinq antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie.

Choix prophylactique	Posologie	Durée	Contre-indications et précautions d'emploi
Atovaquone (ATQ) + proguanil (PG) (Malarone® et génériques) cp à 250/100 mg (adulte) et à 62,5/25 mg (enfant) (prise au cours d'un repas)	1 cp adulte/j (adulte et ≥ 40 kg) Enfants : entre 5 et 7 kg : ½ cp enfant (hors AMM) Entre 8 et 10 kg : ¾ cp enfant (hors AMM) Entre 11 et 20 kg : 1cp Enfant Entre 21 et 30 kg : 2 cp enfant Entre 31 et 40 kg : 3 cp enfant	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 7 jours après le retour	Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare) Possible si grossesse en l'absence d'alternative Possible si allaitement d'un enfant ≥ 5 kg Insuffisance rénale sévère Associations déconseillées : rifampicine (↓ ATQ), metoclopramide (↓ ATQ), éfavirenz (↓ ATQ), warfarine et coumariniques (risque hémorragique) Enfants < 15 kg (< 5 kg en utilisation hors AMM) antécédents Psychiatriques et de convulsions Antécédents d'intolérance à la méfloquine Prudence en cas d'alpinisme ou de plongée Insuffisance hépatique sévère ↑ possible du QTc avec : kétoconazole, B bloquants, inhibiteurs calciques, antihistaminiques ...
Méfloquine ^a (Lariam®) cp quadriséquable à 250 mg	Une prise par semaine à jour fixe Adulte (≥ 45 kg) : 1 cp à 250 mg par semaine Enfant : 5 à 14 kg : 5 mg/kg/semaine (1/8 cp) (hors AMM) 15 à 19 kg : 62,5 mg/semaine (1/4cp) 20 à 29 kg : 125 mg/semaine (1/2cp) 30 à 45 kg : 187,5 mg/semaine (3/4cp)	1 ^{re} prise 10 jours avant le départ (tester la tolérance) puis toute la durée du séjour et 3 semaines après le retour	Femme enceinte (> 2 ^e trimestre) et allaitante Enfant < 8 ans Association aux rétinoïdes : contre-indication (risque d'HTIC) ; anticoagulants : à surveiller (risque hémorragique) Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare)
Doxycycline	100 mg/j (adulte, enfants ≥ 40 kg) ; 50 mg/j (enfants < 40 kg, ≥ 8 ans)	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour	Femme enceinte (> 2 ^e trimestre) et allaitante Enfant < 8 ans Association aux rétinoïdes : contre-indication (risque d'HTIC) ; anticoagulants : à surveiller (risque hémorragique) Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare)
Chloroquine (Nivaquine®) cp à 100 mg/sirop 25 mg pour 5 mL	Adulte : 1 cp à 100 mg/j (ou 1 cp à 300 mg × 2/sem) Enfant : 1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j 8,5– < 16 kg : 25 mg/j 16– < 33 kg : 50 mg/j 33– < 45 kg : 75 mg/j	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour	Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare)
Chloroquine (Nivaquine®) + Proguanil (Paludrine®) cp à 100 mg ou en combiné chez l'adulte : Savarine®	Adulte : 1 cp à 100 mg/j Enfant : 1,5 mg/kg/j (cf. plus haut)) Adulte : 2 cp à 100 mg/jour (1 prise) Enfant : 3 mg/kg/j 9– < 16 kg : 50 mg/j 160– < 33 kg : 100 mg/j 33–45 kg : 150 mg/j 1cp/j	Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et 4 semaines après le retour Idem	Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare) Idem

^a Un document d'information sur les effets secondaires est disponible sur le site de l'ANSM ; une carte de surveillance est remise par le pharmacien.

(risque de coloration des dents de lait). Une grossesse doit être évitée pendant cette prophylaxie et les 8 jours suivant la dernière prise.

2.5.2.4.2. *Enfant*. Il n'existe pas de forme galénique adaptée pour les moins de 6 ans ce qui impose de broyer les comprimés ou de prescrire auprès des pharmaciens une préparation magistrale.

Chez le nourrisson de poids < 9 kg, le choix serait théoriquement limité en France à la chloroquine. La prescription, hors AMM, de méfloquine ou d'atovaquone–proguanil représente une alternative à partir de 5 kg.

En cas d'allaitement, chloroquine, proguanil et méfloquine sont autorisées, mais la doxycycline est contre-indiquée.

2.5.2.4.3. Migrants. Les migrants Africains représentent trois quarts des cas de paludisme d'importation en France. Ils doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie au même titre que les autres voyageurs. Les contraintes financières amènent à privilégier les molécules les moins onéreuses à efficacité égale.

2.5.2.4.4. Sujet âgé. L'âge est un facteur de risque majeur de mortalité au cours du paludisme. Cet élément doit être pris en compte dans l'indication d'une CP.

2.5.2.4.5. Personne vivant avec le VIH. Le risque de paludisme et de formes graves est plus important. S'il ne semble pas y avoir d'interactions cliniquement significatives entre antirétroviraux et antipaludiques, la doxycycline est l'antipaludique qui en entraîne le moins.

2.5.2.4.6. Séjours fréquents, courts et répétés. Si ces séjours ont lieu en zone à risque (essentiellement Afrique sub-saharienne), une CP en continu au long cours peut être prescrite (ex. personnel navigant des compagnies aériennes). Lorsque ces séjours se passent en milieu urbain dans des conditions protégées (ex. hôtels à norme internationale), une abstention est licite sous réserve de l'utilisation d'une PPAV et de l'information du voyageur que toute fièvre doit être considérée comme d'origine palustre jusqu'à preuve du contraire. Si le motif du séjour implique des nuitées en zone rurale, la prise d'une CP est légitime, l'atovaquone–proguanil permettant une prise limitée au retour de la zone à risque est privilégiée. Un traitement de réserve se discute lors de séjours en milieu isolé.

2.5.2.4.7. Période à risque de transmission insérée dans un séjour en zone non endémique. Si une CP est justifiée, elle peut être initiée seulement le jour de l'arrivée dans la zone à risque. Dans cette situation l'association atovaquone–proguanil est particulièrement adaptée en raison de la prescription limitée à 7 jours après avoir quitté cette zone à risque.

2.5.2.4.8. Insuffisance hépatique et rénale. La méfloquine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère.

L'atovaquone–proguanil est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

2.5.2.5. Place du traitement de réserve. Le traitement de réserve se discute en présence d'une fièvre sans possibilité d'une prise en

charge fiable dans les 12 heures qui suivent. Il est limité, et à condition que les enjeux, indications et modalités de ce traitement soient bien compris, à ces situations :

- isolement mettant les voyageurs à plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité ;
- en l'absence de CP.

La prescription nominative doit faire mention des circonstances amenant à le prendre. Si le voyageur débute un traitement de réserve, il doit solliciter rapidement un avis médical fiable.

En dépit de leur sensibilité élevée, les tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic.

2.6. Conclusion

La protection personnelle antivectorielle reste la base de la prévention du paludisme et peut être la seule prévention dans les zones à faible risque.

Les séjours touristiques de moins d'un mois avec nuitées en zone urbaine d'Asie et d'Amérique tropicales exposent à un risque faible, d'où une balance bénéfique/risque en défaveur d'une chimioprophylaxie.

En Afrique sub-saharienne où le risque de paludisme est considérablement plus élevé la chimioprophylaxie est recommandée.

Les voyageurs doivent être informés que, en cas de fièvre, la survenue d'un paludisme doit toujours être envisagée au retour d'un pays intertropical, même après une chimioprophylaxie bien conduite. Cela impose de le signaler au médecin, qui doit être consulté sans délai.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.