

TRAITEMENT DU PALUDISME DE L'ENFANT : 1. PALUDISME SIMPLE

P. IMBERT, C. LAURENT

Med Trop 2002; **62** : 554-560

RESUME • Le paludisme est un fléau mondial responsable d'une morbidité et d'une mortalité élevées, surtout chez les enfants de moins de 5 ans. En France, l'incidence augmente régulièrement, atteignant environ 1500 cas pédiatriques annuels depuis deux ans, dont plus de 80 % à *Plasmodium falciparum*. Selon les recommandations actuelles, toute suspicion ou confirmation du diagnostic impose l'hospitalisation pour la mise en route du traitement. Chez l'enfant, l'halofantrine est l'antipaludique le plus prescrit dans les formes simples à *P. falciparum*. Cependant, sa cardiotoxicité incite certaines équipes à prescrire la méfloquine en première intention, en dépit d'une forme galénique peu adaptée et d'une tolérance digestive médiocre chez le jeune enfant. Le traitement des autres espèces plasmodiales repose toujours sur la chloroquine. En zone d'endémie, la chloroquine reste le traitement de première intention du paludisme simple à *P. falciparum*, selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, dans les zones de chloroquinorésistance modérée. En cas d'échec ou d'emblée dans les régions de chloroquinorésistance élevée, on a recours à l'amodiaquine ou à l'association sulfadoxine-pyriméthamine. En cas de multirésistances, la quinine est prescrite seule ou en association à un antibiotique. D'autres schémas, notamment des associations comportant un dérivé de l'artémisinine, sont très efficaces sur le plan clinique et parasitologique. Leur utilisation à grande échelle pour prévenir l'apparition ou l'extension des résistances est en cours d'évaluation.

MOTS-CLES • Paludisme - Accès simple - Enfant - Traitement - *Falciparum* - *Vivax* - *Ovale* - *Malariae*.

TREATMENT OF MALARIA IN CHILDREN : 1. UNCOMPLICATED MALARIA

ABSTRACT • Malaria is a worldwide epidemic causing high morbidity and mortality especially in children younger than 5 years. In France the incidence of pediatric malaria has constantly increased up to 1500 cases in the last two years, due to *Plasmodium falciparum* in more than 80% of cases. According to current recommendations, any patient with clinical suspicion or confirmed diagnosis of malaria must be hospitalized for treatment. Halofantrine is the most widely used antimalarial for treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria in children. However due to halofantrine-related cardiotoxicity some teams recommend mefloquine as the first-line drug despite disadvantages related to its poorly adapted formulation and adverse gastrointestinal effects in young children. Treatment of malaria involving other plasmodium species is still based on chloroquine. Likewise the World Health Organization continues to recommend chloroquine as the first-line agent for uncomplicated malaria in endemic zones with moderate chloroquine resistance. Amodiaquin or sulfadoxine-pyrimethamine combination may be used either in case of failure or as first-line agents in zones with high chloroquine resistance. In case of multiple resistance, quinine may be used alone or in association with an antimicrobial. Other drug therapies such as combinations using artemisinin derivatives have been shown to be highly effective for control of clinical symptoms and parasitemia. Widespread use of these therapies to prevent the appearance and extension of resistance is now undergoing evaluation.

KEY WORDS • Uncomplicated malaria - Children - Treatment - *Plasmodium vivax* - *Falciparum* - *ovale* - *Plasmodium malariae*.

Le paludisme est toujours un fléau chez l'enfant en zone d'endémie. La mortalité due au paludisme est en effet estimée à 1,5 à 2,7 millions de décès chaque année, dont environ 1 million d'enfants de moins de 5 ans, 90 % de ces décès se produisant en Afrique (1). Dans les années 1950, la chloroquinisation des populations autochtones sous l'égide de

l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a contribué au recul de cette endémie dans la plupart des régions du monde. Cependant l'apparition de résistances à la chloroquine, puis à d'autres antipaludiques, a compliqué singulièrement la prise en charge des malades dans ces régions, obligeant à des adaptations successives des schémas thérapeutiques (2).

En Occident, il s'agit essentiellement d'une pathologie d'importation. En France, 3792 cas de paludisme dont 21,7 % de cas pédiatriques ont été notifiés au Centre National de Référence des Maladies d'Importation (CNRMI) en 2001, soit une estimation totale de 7223 paludismes d'importation (environ 1500 enfants) (3). Depuis plusieurs années, l'augmentation régulière de l'incidence, malgré les adaptations successives des mesures de prévention, s'expliquait par l'accroissement du nombre de voyageurs vers les zones d'endémie. La stabilisation, voire la légère diminution des chiffres observée en 2001, est probablement due à une modification des départs vers des destinations de moindre transmission (3).

• Travail du service des maladies infectieuses et tropicales (P.I., Médecin des Hôpitaux des Armées, Adjoint au chef de service, Membre du Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie) Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France et du Service de Pédiatrie (C.L., Praticien hospitalier, Membre du Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie), Hôpital Louis Mourier, Colombes, France.

• Correspondance : P. IMBERT, Service des Maladies infectieuses et Tropicales, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69, avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé Cedex, France • Fax : 0143985279 • E-mail : hlabegin.mit@worldonline.fr •

• Article sollicité.

Dans cet article, nous envisagerons le traitement actuel du paludisme simple de l'enfant chez l'enfant voyageur ou vivant en zone d'endémie. Le traitement du paludisme grave sera étudié dans un autre article.

MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES (TABLEAU I)

Amino-4-quinoléines

• Résistances

La chloroquinorésistance est présente actuellement dans pratiquement toutes les zones d'endémie (4). Elle semble liée à l'externalisation du produit hors de la vacuole alimentaire plasmodiale par un mécanisme d'efflux comparable au phénomène de « multi drug resistance » des cellules cancéreuses. La résistance à l'amodiaquine résulte de mécanismes moins connus mais probablement voisins. Malgré une résistance croisée avec la chloroquine, ce produit conserve une bonne efficacité clinique en Afrique (5, 6). Quant à la pyronaridine, molécule proche de l'amodiaquine bien connue en Chine, son efficacité sur les souches chloroquinorésistantes de *P. falciparum* a été démontrée in vitro et in vivo en Afrique (7). Son utilisation chez l'enfant n'est pas documentée.

• Présentation - Posologie

Nivaquine® (sulfate de chloroquine) : comprimés pelliculés à 300 mg, comprimés sécables à 100 mg ou suspension buvable dosée à 25 mg/5 ml. Sa posologie est de 25 mg/kg en 3 jours soit, selon l'OMS, J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg, ou bien, selon le dictionnaire Vidal® : J1 : 10 mg/kg puis 5 mg/kg à H6, J2 et J3. En cas de chloroquinorésistance, des posologies à 35 mg/kg (8), voire 50 mg/kg (9), seraient efficaces et de tolérance comparable à la posologie standard (9).

Flavoquine® ou Camoquin® (chlorhydrate d'amodiaquine) : comprimés sécables à 200 mg réservés aux adultes et aux enfants de plus de 20 kg (environ 6 ans) ou suspension buvable (50 mg/5 ml) disponible en zone d'endémie (10). Sa posologie est selon l'OMS de 25 mg/kg en 3 jours, soit J1 et J2 : 10 mg/kg, J3 : 5 mg/kg, ou pour certains 35 mg/kg en 2 prises quotidiennes espacées de 12 h, soit J1 : 15 mg/kg, J2 et J3 : 10 mg/kg/j. Ce dernier schéma est plus efficace mais moins bien toléré (11).

Tableau I - Classification des médicaments antipaludiques selon leur site d'action.

Schizonticides érythrocytaires	
Amino-4-quinoléines	chloroquine, amodiaquine, pyronaridine
Amino-alcools	quinoléine-méthanol : quinine, méfloquine phénanthrène-méthanol : halofantrine fluorène-éthanol : luméfantrine
Sesquiterpènes	artémisinine, artémether, artésunate
Antimétabolites	antifoliques : sulfadoxine, sulfones antifoliniques : proguanil, pyriméthamine antibiotiques : cyclines, clindamycine analogues de l'ubiquinone : atovaquone
Schizonticides intra-hépatiques	
Amino-8-quinoléines	primaquine, tafénoquine
Antimétabolites	proguanil, cyclines
Gamétocytocides	
Amino-8-quinoléines	primaquine, tafénoquine

• Effets indésirables

A titre curatif, la chloroquine orale est bien tolérée, hormis un prurit surtout chez les sujets de race noire, mais rare chez l'enfant (12,13). Le prurit est exceptionnel avec l'amodiaquine (11,12). Les autres effets secondaires, digestifs (nausées, vomissements) ou neuropsychiques, sont rares et bénins avec les formes orales de chloroquine. Seule la chloroquine parentérale (ou orale en cas d'intoxication) peut entraîner une toxicité cardio-vasculaire lors de l'administration en bolus (hypotension, troubles de conduction et de la repolarisation), d'où l'absence d'emploi dans les pays francophones de cette présentation pourtant très utilisée par les anglo-saxons (14).

Suite à la survenue de cas d'agranulocytose ou d'hépatite grave chez des adultes prenant de l'amodiaquine à titre prophylactique, ce produit est contre-indiqué en France, comme l'a confirmé la récente conférence de consensus sur le paludisme d'importation (15). Pourtant, ce produit est largement utilisé en Afrique sans toxicité grave (6,11).

Amino-alcools

Méfloquine

• Résistances

Des résistances sont décrites surtout en Thaïlande du fait de son utilisation intensive dans les camps de réfugiés, d'où son utilisation en association avec la doxycycline ou avec l'artésunate dans ces régions (16). Une résistance croisée est possible avec l'halofantrine (4) ou avec la quinine (2).

• Présentation - Posologie

Lariam® (chlorhydrate de méfloquine) : comprimés quadrisécables de 250 mg. À titre curatif, il est réservé aux enfants de plus de 3 mois ou pesant plus de 5 kg. Son goût amer, même si les comprimés sont écrasés ou dissous, rend sa prise difficile chez l'enfant. Sa posologie est de 25 mg/kg en deux prises espacées de 12 heures (soit, pour un enfant de 5 à 20 kg, une dose totale de 1/4 cp/2,5 kg ou 1 cp/10 kg) ou en trois prises espacées de 6 à 8 heures (1^{re} prise : 12 mg/kg, 2^e prise : 8 mg/kg, 3^e prise : 5 mg/kg).

• Effets secondaires

Les effets neuropsychiques observés chez l'adulte sont exceptionnels chez l'enfant. Néanmoins, la notion d'antécédents psychiatriques ou de convulsions contre-indique ce produit à tout âge. En revanche, les vomissements constituent la réaction adverse la plus fréquente en zone d'endémie, surtout en dessous de 5 ans (20 à 35 %), et sont la source d'échecs thérapeutiques (17,18). En France, la fréquence de cet effet indésirable n'a pas été évaluée.

Halofantrine

• Résistances

Quelques cas de résistance ont été rapportés aussi bien en Asie qu'en Afrique (4).

• Présentation - Posologie

Halfan® (chlorhydrate d'halofantrine) : comprimés sécables de 250 mg ; suspension buvable (100 mg = 5 ml).

L'absorption digestive est rapide, mais irrégulière avec de grandes variations individuelles ; elle est majorée en cas de prise alimentaire. La demi-vie est en moyenne de 24 à 48 h. La posologie est de 24 mg/kg en 3 prises espacées de six heures, à distance des repas. Une deuxième cure à J8 est recommandée chez le sujet non immun (15) en raison du risque élevé de rechute en cas de cure unique, environ 20 % chez l'adulte comme chez l'enfant (19).

- *Effets indésirables*

Seule la toxicité cardiaque, révélée chez l'adulte, est préoccupante : allongement asymptotique de l'intervalle QTc, troubles du rythme ventriculaire à type de torsade de pointe ou de fibrillation, parfois mortels, favorisés par un syndrome de Romano-Ward (QT long congénital), un prétraitement par méfloquine ou une cardiopathie (20). Chez l'enfant, seul un décès, non documenté, a été décrit au cours d'un traitement par halofantrine (21). Aucun incident cardiaque symptomatique n'a été signalé dans les séries pédiatriques africaines (22,23) ou occidentales (24). Deux enquêtes pédiatriques, l'une en Afrique et l'autre en France, ont trouvé un allongement du QTc au-delà de 440 ms chez 50 % des patients traités par halofantrine (22,25). L'allongement du QTc est maximal 15 à 24 heures après la première prise (22) et peut s'accompagner d'autres troubles du rythme (22,25). Cette cardiotoxicité requiert une surveillance cardiaque continue pendant la durée du traitement (15).

Chez l'adulte, la deuxième cure à J8 majore les concentrations plasmatiques d'halofantrine, consécutives à l'allongement du QTc (26). Bien qu'une telle étude n'ait pas été faite chez l'enfant, la deuxième cure apparaît dangereuse à tout âge. La réduction des doses à J8, efficace et moins toxique dans une étude chez l'adulte (20), paraît souhaitable chez l'enfant, mais n'a pas été validée (15). Pour certains, cette deuxième cure systématique est récusée sous réserve d'une surveillance clinique et parasitologique de J8 à J30. En cas de rechute clinique ou parasitologique, le traitement fait appel de préférence à la quinine, ou bien, selon les équipes, à la méfloquine, ou à l'halofantrine en surveillant l'électrocardiogramme (25).

Quinine

- *Résistances*

Des résistances partielles et de bas niveau existent dans des zones géographiques limitées d'Asie du Sud-Est et d'Amazonie. En Afrique, les souches de *P. falciparum* de sensibilité diminuée sont très rares et les échecs thérapeutiques exceptionnels (4).

- *Présentation - Posologie*

La quinine orale est disponible sous deux présentations : Quinine chlorhydrate Lafran® (250 mg = 204 mg de quinine-base), en comprimés non sécables à 250 mg et à 500 mg, et Quinimax® (125 mg = 125 mg d'alcaloïdes-base), en comprimés sécables à 125 mg et à 500 mg.

La quinine injectable existe en plusieurs formulations : Quinimax® en ampoules injectables à 1 ml, 2 ml, 4 ml (1 ml = 125 mg d'alcaloïdes-base) ; Quinofome® en ampoules injectables de 2 ml (1 ml = 219 mg de quinine-

base) ; dichlorhydrate de quinine en ampoules injectables de 10 ml (solution à 1 % : 1 ml = 8,17 mg de quinine-base ; solution à 3 % : 1 ml = 24,5 mg de quinine-base), disponibles uniquement à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

La posologie est la même que pour l'adulte : 25 mg/kg/j, soit en pratique 8 mg/kg de quinine-base ou d'alcaloïdes-base toutes les 8 heures pendant 7 jours. Cependant, les comprimés de Quinimax®, même sécables et dosés à 125 mg, ne sont pas adaptés à l'enfant pesant moins de 9 kg. Par voie intraveineuse, la quinine s'administre en perfusions de 4 heures dans du sérum glucosé à 5 %, de préférence à la seringue électrique. En zone d'endémie indemne de résistance à la quinine, une administration toutes les 12 heures est possible (14). En Afrique, un schéma à cinq jours suffit chez le sujet semi-immun (4). La formulation commerciale, en sel de quinine, et la teneur en quinine-base, différentes selon les produits, sont source de confusion. Il convient donc d'être très vigilant dans les prescriptions, en tenant compte de ces différences de présentations. En France, seules les ampoules de Quinimax® à 1 ml sont conseillées chez l'enfant (15).

- *Effets indésirables*

Avec les formes orales, la toxicité est rarement sévère : allergies, cinchonisme (acouphènes, vertiges, nausées, troubles de la vision et hypoacousie) fréquent mais réversible à l'arrêt du traitement. Les formes injectables exposent au risque d'hypoglycémie, en réalité rares chez l'enfant même malnutri (14,27), et à une toxicité cardiaque dose-dépendante, n'apparaissant qu'au-delà d'un taux sérique supérieur à 15 mg/L. Les accidents graves (torsade de pointe, collapsus) sont exceptionnels et ne surviennent qu'après administration intraveineuse et lors de surdosages, d'injections en bolus, ou d'association à d'autres médicaments cardio-toxiques. En France, quelques décès imputés à des erreurs de posologie ont été rapportés, incitant à une grande vigilance dans l'emploi de la quinine injectable (28). Les autres accidents sont exceptionnels chez l'enfant, notamment la fièvre bilieuse hémoglobinoïdique dont plusieurs cas ont été observés au Sénégal chez des enfants traités fréquemment par quinine (29).

- *Alternatives*

D'autres voies d'administration, de pharmacocinétique équivalente à celle de la voie veineuse, se sont avérées efficaces en zone d'endémie (14). La voie intramusculaire, douloureuse, source de surinfections (abcès à pyogènes, tétanos) et de paralysie sciatique en cas d'injection dans la fesse, doit s'effectuer dans la face antéro-externe de la cuisse après dilution à 60-100 mg/ml. La voie intra-rectale pour l'administration biquotidienne de Quinimax®, après dilution à moins de 40 mg/ml (30,31), doit respecter les contre-indications (diarrhées) et les modalités d'emploi, pour prévenir le risque de rectite parfois grave en cas de dilution insuffisante (32).

Antimétabolites

Antifoliques et antifoliniques

- *Résistances*

Les antifoliques (sulfadoxine, dapson) et antifoliniques sont d'efficacité modérée par eux-mêmes, mais sont

intéressants en association pour leur effet potentialisateur. Les résistances se sont répandues dans de nombreux pays d'Asie et d'Afrique depuis l'utilisation de la pyriméthamine en prophylaxie de masse (4).

• *Présentation - Posologie*

Fansidar® (sulfadoxine-pyriméthamine) : comprimés sécables et solution pour injection intramusculaire, dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine. La posologie est de 1/2 comprimé ou 1/2 ampoule /10 kg en dose unique. Il n'y a pas de limite d'âge, mais le risque de toxicité grave et l'efficacité inconstante en font un traitement de réserve en France (15). En Afrique, sa facilité d'emploi, sa bonne tolérance et son efficacité satisfaisante la font recommander par l'OMS dans de nombreux pays (2).

Fansimef®, association sulfadoxine (500 mg) - pyriméthamine (250 mg) - méfloquine (250 mg). Il est utilisé en Asie du Sud-Est, à la posologie de 2 à 3 comprimés en cure unique chez l'adolescent ou l'adulte.

• *Effets indésirables*

La toxicité est surtout hématologique, mais aussi cutanée pour les antifoliques, avec risque de survenue d'un syndrome de Lyell en réalité exceptionnel (15).

Atovaquone-proguanil (Malarone®)

• *Mode d'action - Résistances*

L'atovaquone, antimétabolite actif contre *Pneumocystis carinii* en inhibant son métabolisme mitochondrial, a une action schizonticide par le même mécanisme. Cependant la sélection de mutants résistants est très rapide, expliquant la fréquence élevée (30 %) de résistances en monothérapie. En revanche, son association avec le proguanil est synergique, d'où une très bonne efficacité dans le traitement curatif du paludisme à *P. falciparum* tant chez l'enfant (23, 33) que chez l'adulte (34), même dans les régions où le parasite est résistant au proguanil (34). Ce médicament n'est pas efficace sur les formes hypnozoïtes de *P. vivax* (34).

• *Présentation - Posologie*

Comprimés à 250 mg d'atovaquone et à 100 mg de chlorhydrate de proguanil. La posologie est de 4 comprimés en une prise unique quotidienne pendant 3 jours. À titre curatif, ce produit est réservé en France au traitement de l'accès simple à *P. falciparum* chloroquinorésistant, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans ou pesant plus de 40 kg.

• *Effets secondaires*

Ils sont surtout digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissement) (23,33) et cutanés (prurit). Une urticaire grave avec choc anaphylactique a été rapportée (34).

Antibiotiques

Certains antibiotiques présentent une action schizonticide qui, bien que faible et lente, est utile en association avec la quinine pour traiter les souches de *P. falciparum* résistantes à la quinine (zones de forêt d'Asie du Sud-Est ou d'Amazonie).

- Doxycycline : elle est utilisée hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, à la posologie de 200 mg/j au-dessus de 12 ans, et de 100 mg/j entre 8 et 12 ans, pendant 7 jours. Elle est contre-indiquée en dessous de 8 ans. (15). Les effets secondaires sont surtout digestifs (oesophagite prévenue par la prise au cours du repas et par l'utilisation de sels monohydratés, épigastralgies) et cutanés (photosensibilisation, allergies). Ce produit est proposé en zone d'endémie en association avec la quinine, la méfloquine, l'atovaquone ou l'artémether.

- Clindamycine (Dalacine®) : gélules à 300 mg, 150 mg et 75 mg, forme injectable à 600 mg et 900 mg. Ce produit est utilisé hors AMM en cas de contre-indication à la doxycycline, à la dose de 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 jours (15).

Artémisinine et dérivés

Cette famille d'antipaludéens est dérivée d'un arbuste chinois, le qinghao. Elle compte actuellement trois alcaloïdes utilisés en thérapeutique : l'artémisinine, et deux dérivés plus actifs, l'artésunate, molécule hydrosoluble mais instable, et l'artémether, composé liposoluble et stable. *In vitro*, l'artémisinine et la méfloquine sont synergiques.

• *Résistances*

Aucune résistance clinique n'a été publiée à ce jour, bien que des diminutions de sensibilité *in vitro* aient été observées en Chine depuis plusieurs années (35). Son utilisation en monothérapie expose à des rechutes précoces en raison d'une demi-vie brève, d'où son emploi en association avec la luméfantine, la méfloquine, ou la doxycycline.

• *Présentation*

En France, seul le Paluther® (artémether) est disponible, à l'hôpital, en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), à titre nominatif, en solution huileuse pour injection intramusculaire : ampoules de 40 mg (0,5 ml) et 80 mg (1 ml).

En Asie, l'artésunate existe par voie orale et en solution pour injection intramusculaire ou intraveineuse.

En Afrique, outre l'artémether et l'artésunate (Arsumax® : comprimés à 50 mg, Plasmotrim® : comprimés ou suppositoires à 50 ou 200 mg), sont disponibles également l'artémisinine en suppositoires chez l'adulte, et une association de 20 mg d'artémether et 120 mg de luméfantine sous forme de comprimés (Coartem®). Cette association existe également sous le nom de Riamet®, qui a une Autorisation de Mise sur le Marché européenne accordée en 2001 chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ou de 35 kg, mais n'est pas encore commercialisé.

• *Effets secondaires*

La tolérance est excellente. Le risque de neurotoxicité, démontré en expérimentation animale à des doses élevées, n'a pas été rencontré chez l'homme aux doses thérapeutiques, notamment en zone d'endémie où il est largement utilisé chez l'adulte ou chez l'enfant. Les réserves quant à cette toxicité expliquent les restrictions d'emploi en France

- *Posologie*

Paluther® : J1 : 1,6 mg/kg toutes les 12 heures, puis J2 à J5 : 1,6 mg/kg/j en injection unique.

Artesunate per os : 10 mg/kg en 2 prises à J1, suivi ou associé à la méfloquine 25 mg/kg, ou bien J1 : 10 mg/kg en 2 prises, puis J2 à J5 : 5 mg/kg/j en prise unique.

Coartem® : prise à H0, H8, H24 et H48 de 4 comprimés pour l'adulte, 3 entre 25 et 34 kg, 2 entre 15 et 24 kg, et 1 entre 5 et 14 kg, au cours du repas. Chez l'enfant non immun ou vivant en zone de multirésistance, il faut ajouter une prise à H12 et à H30.

Autres antipaludiques

D'autres molécules sont aussi utilisées ou sont en cours d'évaluation chez l'enfant :

- Primaquine : comprimés à 13,2 mg de phosphate de primaquine (7,5 mg de base). Cette amino-8-quinoléine est active sur les formes intrahépatiques et sur les gamétocytes. Très utilisée par les anglo-saxons, elle n'est indiquée en France que pour l'éradication de *P. vivax* ou à *P. ovale*, après la survenue d'au moins deux accès de reviviscence à l'une ou l'autre espèce plasmodiale, à raison de 250-300 µg/kg/j de primaquine-base chez l'enfant, pendant 14 jours. Elle n'y est disponible qu'à l'hôpital en ATU nominative. Elle est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD.

- Tafénoquine : cette amino-8-quinoléine ayant les mêmes cibles que la primaquine est en cours de développement. Elle présente une meilleure tolérance et une plus grande efficacité, et reste active sur les souches de *P. vivax* résistant à la primaquine en Asie du Sud-Est (36).

CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

Objectifs

- *En France*

Chez l'enfant voyageur, l'objectif essentiel est d'obtenir la suppression du parasite pour éviter les complications et prévenir les rechutes. D'une manière générale, il est recommandé d'hospitaliser tout enfant chez qui un diagnostic de paludisme est suspecté. L'hospitalisation aura pour but de confirmer le paludisme dans un laboratoire expérimenté, de mettre en route le traitement, sans attendre les résultats parasitologiques en présence de signes de gravité, et enfin de mettre en place une surveillance clinique et biologique adaptée (15). Bien entendu, le choix du traitement est orienté par l'espèce plasmodiale, la zone de provenance géographique, et l'âge de l'enfant.

- *En zone d'endémie*

Chez l'enfant vivant en zone de faible transmission, l'objectif essentiel est également d'obtenir la suppression du parasite. Cependant, dans les zones d'endémicité élevée où les enfants ont un parasitisme permanent, le traitement ne cherche pas à éliminer les plasmodies, mais vise seulement à supprimer les symptômes en réduisant la parasitémie en dessous du seuil pyrogénique.

Réalisation pratique

Paludisme à *P. falciparum*

- *En France*

La chloroquine, dont l'emploi est en principe réservé aux situations de certitude sur la chimiosensibilité, ne doit plus être prescrit pour *P. falciparum* en France. Actuellement, le produit de première intention le plus utilisé en France chez l'enfant est l'halofantrine (75 % des prescriptions) (3), malgré les réserves liées à sa cardiotoxicité, du fait de sa présentation galénique adaptée et de sa très bonne acceptabilité. Le risque de cardiotoxicité impose l'hospitalisation, la surveillance de l'électrocardiogramme, et le respect des contre-indications (allongement congénital ou acquis de l'espace QT, cardiopathie congénitale ou acquise) et des restrictions d'emploi : hypokaliémie, prise préalable de méfloquine en prophylaxie ou en curatif, autres médicaments allongeant le QT : cisapride (Prépulsid®) ou macrolides en particulier chez l'enfant. En cas de contre-indication ou d'embellée pour certains, on utilise la méfloquine, voire la quinine orale, sous réserve de surveiller chez le jeune enfant la prise des médicaments et l'absence de trouble digestif. Une enquête, initiée par le Groupe de Pédiatrie Tropicale auprès de 29 services de pédiatrie, révèle dans ses résultats préliminaires que, parmi 16 réponses, 13 indiquent l'halofantrine et 3 la méfloquine comme traitement de première intention. Un service prescrit parfois la sulfadoxine-pyriméthamine, et un autre l'atovaquone-proguanil au-dessus de 12 ans (C. Laurent *et Coll.*, données personnelles).

En cas de vomissements, il faut recourir à la forme parentérale de quinine, avec relais dès l'arrêt des vomissements par un antipaludique oral. L'artémether n'est pas indiqué dans le paludisme simple en France. L'association atovaquone-proguanil, efficace et bien tolérée chez l'adulte, n'est pas encore disponible chez le jeune enfant. Après le traitement curatif d'un paludisme d'importation, la poursuite de la chimioprophylaxie est inutile en raison de l'absence de formes hypnozoïtes de *P. falciparum* (15).

- *En zone d'endémie*

Le traitement de *P. falciparum* obéit aux protocoles nationaux élaborés en accord avec les recommandations de l'OMS (2). Ainsi, en Afrique, la chloroquine reste le traitement de référence dans de nombreux pays où elle garde une bonne efficacité clinique. Une mauvaise utilisation de ce produit (contrefaçons, comprimés sous-dosés, traitements incomplets), fréquente en zone d'endémie, explique nombre d'échecs et favorise l'extension des résistances (10,37). C'est dire l'importance d'obtenir une bonne compliance au traitement, notamment par une meilleure information (38) ou par un conditionnement adapté et de moindre coût (39). L'amodiaquine et l'association sulfadoxine-pyriméthamine sont utilisées en cas d'échec de la chloroquine ou en première intention selon les résistances locales (2). La quinine est également indiquée en cas d'échec, éventuellement associée à la doxycycline ou à la dindamycine dans les régions de multirésistance (2). En Asie du Sud-Est, les associations comportant l'artésunate ou la quinine sont également recommandées dans les zones de multirésistance (2).

En cas de résistances aux produits de base, le traitement peut aussi faire appel à des médicaments ayant en commun l'inconvénient d'un coût élevé. La méfloquine, bien que constituant une alternative intéressante comme traitement de deuxième ligne, n'est pas préconisée dans les zones de transmission intense. En effet, sa demi-vie longue expose à d'éventuelles réinfections en phase de concentration sérique infra-thérapeutique, d'où le risque d'induire des résistances, volontiers croisées avec la quinine (2). Dans de nombreuses villes africaines, l'halofantrine est largement prescrit chez l'enfant. D'éventuels troubles ioniques méconnus risquent d'en majorer la cardiotoxicité. De plus, la répétition des prises expose au risque de fièvre bilieuse hémoglobinurique, connu chez l'adulte (40). Or, il existe une sensibilisation croisée avec la quinine ou la méfloquine, contre-indiquant l'usage ultérieur de tous les amino-alcools en cas d'accident survenu avec l'un d'eux (40). C'est dire l'intérêt supplémentaire d'en limiter la prescription et de respecter les schémas nationaux. Enfin, les dérivés de l'artémisinine sont de plus en plus utilisés en monothérapie, tant en zone urbaine qu'en zone rurale, du fait de leur simplicité d'emploi et de leur bonne tolérance. Cet usage intensif même dans les formes simples expose au risque de favoriser l'émergence de résistances (2).

Diverses associations d'antipaludiques ont été étudiées en zone d'endémie. Bien qu'elles majorent le coût du traitement, leur intérêt est de prévenir l'apparition des résistances et d'en stopper l'extension (41, 42). Plusieurs schémas ont en effet montré un gain en termes d'efficacité clinique et de clairance parasitaire (43, 44). Les plus susceptibles de réduire les résistances comportent l'association d'un dérivé de l'artémisinine avec un autre antipaludique (16,45-48). Cependant, des études complémentaires sont nécessaires avant de généraliser au traitement antipaludique ce concept bien établi pour les antibiotiques (49).

Paludisme à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*

La chloroquine reste le traitement de référence. Cependant, en cas de souche de *P. vivax* chloroquinorésistante (Papouasie Nouvelle-Guinée, Indonésie, Asie du Sud-Est, ou Amazonie), il faut recourir à la méfloquine ou à l'halofantrine (24). En présence de vomissements, on utilise initialement la quinine injectable, relayée par la chloroquine dès l'arrêt des vomissements. S'il s'agit d'un accès de reviviscence à *P. vivax* ou à *P. ovale*, une cure de primaquine à visée éradicatrice sera envisagée après guérison de l'accès (utilisation non documentée en France chez l'enfant).

Cas particuliers (24)

- Paludisme congénital

En l'absence d'étude pharmacocinétique chez le nouveau-né, le traitement repose sur la chloroquine ou la quinine aux posologies habituelles, selon l'espèce plasmodiale et le niveau de résistance.

- Paludisme viscéral évolutif (PVE) et spléno-mégalie malarique hyperréactive (SMH)

Le traitement d'un PVE est celui d'une forme simple, et dépend de l'espèce plasmodiale en cause. En revanche, le traitement de la SMH n'est pas codifié, et repose en principe sur un traitement standard adapté aux résistances supposées,

suivi de l'administration prolongée pendant un à trois mois de chloroquine, seule ou associée au proguanil, ou de sulfadoxine-pyriméthamine.

CONCLUSION

Le traitement du paludisme a dû s'adapter pour faire face au problème crucial des résistances. Il a bénéficié de molécules nouvelles, mais dont les inconvénients observés ou redoutés expliquent l'absence actuelle de traitement idéal. En France, les insuffisances de la prévention et un diagnostic de paludisme d'importation encore trop souvent retardé, malgré la dernière conférence de consensus, expliquent la persistance de formes graves. Dans les pays en développement, de nombreuses insuffisances dues au retard aux soins, au manque de moyens diagnostiques ou à des traitements inadaptés, expliquent la prévalence et la létalité toujours élevées des formes graves chez l'enfant. Les formulations génériques, qui améliorent l'accessibilité aux traitements par les populations défavorisées (8) et les différentes stratégies de lutte mises en place par l'OMS (2) font partie des nombreuses conditions requises pour faire reculer cette endémie.

REFERENCES

- 1 - ANONYME - Situation du paludisme dans le monde. *REH* 1999 ; **74** : 265-270.
- 2 - COMITE OMS D'EXPERTS DU PALUDISME - Vingtième rapport. Avril 2000, OMS, Genève, 74 p.
- 3 - DANIS M, LEGROS F, THELLIER M *et Coll* - Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. *Med Trop* 2002 ; **62** : 214-218.
- 4 - LE BRAS J, LONGUET C, CHARMOT G - Transmission humaine et résistance des plasmodies. *Rev Prat* 1998 ; **48** : 258-263.
- 5 - BRASSEUR P, GUIGEMDE R, DIALLO S *et Coll* - Amodiaquine remains effective for treating uncomplicated malaria in West and Central Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; **93** : 645-650.
- 6 - SOWUNMI A, AYEDE AI, FALADE AG *et Coll* - Randomized comparison of chloroquine and amodiaquine in the treatment of acute, uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Ann Trop Med Parasitol* 2001 ; **95** : 549-558.
- 7 - RINGWALD P, BICKII J, BASCO L - Randomised trial of pyronaridine versus chloroquine for acute uncomplicated falciparum malaria in Africa. *Lancet* 1996 ; **347** : 24-27.
- 8 - GENDREL D, BADOUAL J, LAGARDERE B *et Coll* - Traitement de l'accès palustre de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1991 ; **48** : 727-735.
- 9 - KOFOED PE, LOPEZ F, JOHANSSON P *et Coll* - Treatment of children with *Plasmodium falciparum* malaria with chloroquine in Guinea-Bissau. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; **67** : 28-31.
- 10 - DEBAT ZOGUERED, DELMONT J - Les médicaments antipaludiques et leurs modes d'emploi en milieu africain. *Sante* 2000 ; **10** : 425-433.
- 11 - OLLIARO P, NEVILL C, RINGWALD P *et Coll* - Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria. *Lancet* 1996 ; **438** : 1196-1201.
- 12 - SPENCER HC - Epidemiology of chloroquine-associated pruritus in Saradidi, Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 1987 ; **81 Suppl 1** : 124-127.
- 13 - DELMONT J, MAKANDO Y, MONGES P, TESTA J - Prévalence du prurit aux amino-4-quinoléine. Etude par sondage en grappe dans la population d'une ville centrafricaine. *Med Trop* 1990 ; **50** : 215-220.
- 14 - WHO - Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94 Suppl 1** : 90 p.

- 15 - COLLECTIF - Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Texte long. *Med Mal Infect* 1999; **29 Suppl 2** : 115-141.
- 16 - LUXEMBURGER C, TER KUILE FO, NOSTEN F *et Coll* - Single day mefloquine-artesunate combination in the treatment of multi-drug resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 213-217.
- 17 - SLUTSKER LM, KHOROMANA CO, PATNE D - Mefloquine therapy for *Plasmodium falciparum* malaria in children under 5 years of age in Malawi : *in vivo/in vitro* efficacy and correlation of drug concentration with parasitological outcome. *Bull WHO* 1990; **68** : 53-59.
- 18 - LUXEMBURGER C, PRICE RN, NOSTEN F *et Coll* - Mefloquine in infants and young children. *Ann Trop Paediatr* 1996; **16** : 281-286.
- 19 - LAURENT C, THIBAUT H, LAGARDÈRE B *et Coll*. L'halofantrine en pédiatrie : enquête en Île-de-France. *Arch Pediatr* 2001; **8 Suppl 2** : 269-271.
- 20 - TOUZE JE, HENO P, FOURCADE L *et Coll*. La toxicité cardiaque des antipaludéens. *Med Mal Infect* 1999; **29 suppl 3** : 316-325.
- 21 - AKHTAR T, IMRAM M - Sudden deaths while on halofantrine treatment - A report of two cases from Peshawar. *J Pak Med Assoc* 1994; **44** : 120-121.
- 22 - SOWUNMI A, FEHINTOLA FA, OGUNDAHUNSI OAT *et Coll*. Comparative cardiac effects of halofantrine and chloroquine plus chlorpheniramine in children with acute uncomplicated *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 78-83.
- 23 - ANABWANI G, CANFIELD CJ, HUTCHINSON DB - Combination of atovaquone and proguanil hydrochloride vs. halofantrine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18** : 456-461.
- 24 - IMBERT P, BANERJEE A - Paludisme de l'enfant. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie ; 4-320-A-20, Maladies infectieuses ; 8-507-A-30 : 24 p.
- 25 - LAVALLEE I, MARC E, MOULIN F *et Coll*. Troubles du rythme et allongement de l'espace QT sous halofantrine. *Arch Pediatr* 2001; **8** : 795-800.
- 26 - TOUZE JE, BERNARD A, KEUNDJIAN A *et Coll* - Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute *falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **54** : 225-228.
- 27 - PUSSARD E, BARENNE H, DAOUDA H, *et Coll*. Quinine disposition in globally malnourished children with cerebral malaria. *Clin Pharmacol Ther* 1999; **65** : 500-510.
- 28 - JACQZ-AIGRAIN E, BENNASR S, DESPLANQUES *et Coll*. Les risques d'intoxication grave liés à l'administration intraveineuse de quinine. *Arch Pediatr* 1994; **1** : 14-19.
- 29 - ROGIER C, IMBERT P, TALL A *et Coll* - Epidemiological and clinical aspects of blackwater fever among African children suffering frequent malaria attacks. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (sous presse).
- 30 - BARENNE H, KAHATANI F, PUSSARD E *et Coll* - Intrarectal Quinimax® (an association of Cinchona alkaloids) for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children in Niger : efficacy and pharmacokinetics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 418-421.
- 31 - ASSIMADI JK, GBADOE AD, AGBODJIAN-DIOSSOU O *et Coll* - Quinine injectable diluée en intramusculaire et en intrarectal : efficacité et tolérance comparées dans le traitement du paludisme de l'enfant. *Med Trop* 2002; **62** : 158-162.
- 32 - BARENNE H, MAHAMAN SANI A, KAHIA TANI F *et Coll*. Tolérance de la quinine administrée en solution intrarectale chez l'enfant en Afrique francophone. *Med Trop* 1999; **59** : 383-388.
- 33 - LELL B, LUCKNER D, NDJAVÉ M *et Coll*. Randomised placebo-controlled study of atovaquone plus proguanil for malaria prophylaxis in children. *Lancet* 1998; **351** : 709-713.
- 34 - LOOREESUWAN S, CHULAY JD, CANFIELD CJ, HUTCHINSON DBA. Malarone® (atovaquone and proguanil hydrochloride) : a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **60** : 5333-5341.
- 35 - MESHNICK SR. Artemisinin antimalarials : mechanisms of action and resistance. *Med Trop* 1998; **58 Suppl 3** : 13-17.
- 36 - WALSH DS, LOOREESUWAN S, WILAIRATANA P *et Coll* - Randomized dose-ranging study of the safety and efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the prevention of relapse of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand. *J Infect Dis* 1999; **180** : 1282-1287.
- 37 - MOCKENHAUPT FP, MAY J, BERGQVIST Y *et Coll*. Concentrations of chloroquine and malaria parasites in blood in Nigerian children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44** : 835-839.
- 38 - OKONKWO PO, AKPALA CO, OKAFOR HU *et Coll*. Compliance to correct dose of chloroquine in uncomplicated malaria correlates with improvement in the condition of rural Nigerian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95** : 320-324.
- 39 - ANSAH EK, GYAPONG JO, AGYEPONG IA, EVANS DB. Improving adherence to malaria treatment for children : the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. *Trop Med Int Health* 2001; **6** : 496-504.
- 40 - BRUNEEL F, GACHOT B, WOLFF M *et Coll*. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa : report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001; **32** : 1133-1140.
- 41 - AMBROISE-THOMAS P - Traitement du paludisme : prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop* 2000; **60** : 219-222.
- 42 - BOURGEADE A, NOSNY Y, DELMONT J. Pratique des combinaisons d'antipaludiques pour le traitement et la prévention du paludisme. *Med Mal Infect* 2001; **31** : 693-704.
- 43 - KREMSNER PG, WINKLER S, BRANDTS C *et Coll* - Clindamycin in combination with chloroquine or quinine is an effective therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children from Gabon. *J Infect Dis* 1994; **169** : 467-470.
- 44 - STAEDKE SG, KAMYA MR, DORSEY G *et Coll* - Amodiaquine, sulfadoxine/pyrimethamine, and combination therapy of uncomplicated *falciparum* malaria in Kampala, Uganda : a randomised trial. *Lancet* 2001; **358** : 368-374.
- 45 - DOHERTY JF, SADIQ AD, BAYO L *et Coll* - A randomized safety and tolerability trial of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine versus sulfadoxine-pyrimethamine alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 543-546.
- 46 - NOSTEN F, VAN VUGT M, FRICE R *et Coll* - Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand : a prospective study. *Lancet* 2000; **356** : 297-302.
- 47 - VON SEIDL L, MILLIGAN P, PINDER M *et Coll*. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children : a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2000; **355** : 352-357.
- 48 - ADJUIK M, AGNAMEY P, BABIKER A *et Coll*. Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in African children : a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; **359** : 1365-72.
- 49 - WONGSRICHANALAI C, THIMASAM K, SIRISAICHINTHOP J - Antimalarial drug combination policy : a caveat. *Lancet* 2002; **355** : 2245-2247.