



Laboratoire de Parasitologie CHU Farhat Hached Sousse

CAS CLINIQUE

Pr Ag Hajer Ben Brahim Pr Ag Fatma Saghrouni
Résidente Wafa Marrakchi, Résident Hamed Chouaieb

Cas clinique

- ▶ Patient H.R
 - ▶ Age: 43 ans
 - ▶ Origine: Tunis
 - ▶ ATCDs: paludisme en 2006 traité au Cameroun
 - ▶ Admis **le samedi 19/7/14**
 - ▶ Motif d'admission: **fièvre depuis 5 jours**

 - ▶ HDV: ingénieur
 - Des voyages fréquents en Arabie Saoudite et au Cameroun
 - notion de prise de Mefloquine en 2003 et 2004
 - chimio prophylaxie arrêtée pour des effets indésirables (troubles neuro- psychiques)**
 - contact avec les animaux: ∅
 - consommation de lait cru: ∅
-



Cas clinique

Histoire de la maladie:

- ▶ Fièvre depuis 4 jours (15/7/14) 39°-40°c
- ▶ Courbatures
- ▶ Céphalées frontales
- ▶ Vomissements
- ▶ Notion de voyage au Cameroun une semaine avant l'apparition de la fièvre (retour le 07/07/14)
- ▶ Asthénie: ø
- ▶ Diarrhée: ø



Cas clinique

Examen physique:

- ▶ $T^{\circ}=39^{\circ}\text{c}$
- ▶ TA=120/80 mmhg
- ▶ FC=110bpm
- ▶ FR=16cpm
- ▶ Absence de syndrome méningé
- ▶ Absence d'HSMG
- ▶ Absence d'éruption cutanée
- ▶ Examens cardio-vasculaire et pleuro-pulmonaire: sans anomalies



Cas clinique

▶ **Quels est(sont) le(s) diagnostic(s) à évoquer?**

1. Fièvre typhoïde
2. Virose
3. Leishmaniose viscérale
4. Paludisme
5. Méningite



Cas clinique

▶ **Quels est(sont) le(s) diagnostic(s) à évoquer?**

1. Fièvre typhoïde
2. **Virose**
3. Leishmaniose viscérale
4. **Paludisme**
5. **Méningite**



Cas clinique

- ▶ **Quels examens complémentaires demandez-vous en urgence?**
 1. NFS
 2. Sérologie virale
 3. CRP
 4. Goutte épaisse/frottis sanguin
 5. Ponction lombaire



Cas clinique

- ▶ **Quels examens complémentaires demandez-vous en urgence?**
- 1. NFS
- 2. Sérologie virale
- 3. CRP
- 4. Goutte épaisse/frottis sanguin
- 5. Ponction lombaire



Cas clinique

- ▶ NFS: GB=4900/mm³
Hb=15,4g/dl
PLqt= **105000/mm³** contrôlée à **65 000/mm³**
 - ▶ ASAT/ALAT=**85/60** UI/ml
 - ▶ Créat=94μmol/l
 - ▶ CRP=41 mg/l
 - ▶ PL non faite
 - ▶ **Goutte épaisse/frottis sanguin: négatifs**
 - ▶ **Urines foncées 4 heures après**
 - ▶ **BU: Hémoglobinurie**
-



Cas clinique

▶ **Quel est le diagnostic le plus probable?**

1. Fièvre typhoïde
2. Virose
3. Leishmaniose viscérale
4. Paludisme
5. Méningite



Cas clinique

▶ **Quel est le diagnostic le plus probable?**

1. Fièvre typhoïde
2. Virose
3. Leishmaniose viscérale
4. **Paludisme**
5. Méningite



Cas clinique

▶ Quel est le diagnostic le plus probable?

1. Fièvre typhoïde
2. Virose
3. Leishmaniose viscérale
4. **Paludisme**
5. Méningite

Devant:

- La notion de retour d'un voyage
- L'antécédent de paludisme
- La fièvre
- L'hémoglobinurie

→ PALUDISME

Cas clinique

▶ **Quelle est votre CAT?**

1. Refaire la goutte épaisse et le frottis
2. Refaire la goutte épaisse et le frottis et débiter immédiatement un traitement
3. Débiter le traitement sans refaire le bilan
4. Surveiller le patient uniquement
5. Alerter l'équipe de réanimation



Cas clinique

▶ **Quelle est votre CAT?**

1. Refaire la goutte épaisse et le frottis
2. Refaire la goutte épaisse et le frottis et débiter immédiatement un traitement
3. Débiter le traitement sans refaire le bilan
4. Surveiller le patient uniquement
5. Alerter l'équipe de réanimation



Cas clinique

▶ **Quelle est votre CAT?**

1. Refaire la goutte épaisse et le frottis
2. Refaire la goutte épaisse et le frottis et débiter immédiatement un traitement
3. Débiter le traitement sans refaire le bilan
4. Surveiller le patient uniquement
5. Alerter l'équipe de réanimation

L'examen frottis/goutte épaisse négatif n'écarte pas le diagnostic de paludisme
Un examen opérateur dépendant.



Cas clinique

- ▶ **Quelles sont les signes de gravité chez ce patient ?**
- 1. Les vomissements
- 2. La thrombopénie
- 3. Les céphalées
- 4. L'hémoglobinurie
- 5. La chimio-prophylaxie arrêtée



Cas clinique

- ▶ **Quelles sont les signes de gravité chez ce patient ?**
 1. Les vomissements
 2. La thrombopénie
 3. Les céphalées
 4. **L'hémoglobinurie**
 5. La chimio-prophylaxie arrêtée



Cas clinique

- ▶ **Quels sont les autres signes de gravité à chercher?**



Les critères de paludisme grave



D'après : WHO 2000, Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94, supplement 1

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte



Les critères de paludisme grave



D'après : WHO 2000, Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94, supplement 1

	TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Oedème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L
Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)



Cas clinique

- ▶ 2^{ème} goutte épaisse et frottis sanguin: positif à *Plasmodium falciparum*, parasitémie à 0,8%
 - ▶ **Quelle molécule prescrivez-vous?**
 1. Atovaquone-proguanil 500 mg/j
 2. Quinine 8mg/kg/j toutes les 8 heures IV + dose de charge
 3. Quinine 8mg/kg/j toutes les 8 heures IV
 4. Artésunate IV 4 mg/kg/j
 5. Artéméther-luméfantrine
-



Cas clinique

- ▶ 2^{ème} goutte épaisse et frottis sanguin: positif à *Plasmodium falciparum*, parasitémie à 0,8%
- ▶ **Quelle molécule prescrivez-vous?**
 1. Atovaquone-proguanil 500 mg/j
 2. Quinine 8mg/kg/j toutes les 8 heures IV + dose de charge
 3. Quinine 8mg/kg/j toutes les 8 heures IV
 4. Artésunate IV 4 mg/kg/j
 5. Artéméther-luméfantrine



Cas clinique

- ▶ **Le patient a reçu Quinine 8mg/kg en IV**
- ▶ **Quels sont les éléments de surveillance sous traitement?**
 1. Examen neurologique
 2. Glycémie
 3. ECG
 4. Frottis sanguin/goutte épaisse
 5. Pouls périphériques



Cas clinique

- ▶ **Le patient a reçu Quinine 8mg/kg en IV**
- ▶ **Quels sont les éléments de surveillance sous traitement?**
 1. Examen neurologique
 2. Glycémie
 3. ECG
 4. Frottis sanguin/goutte épaisse
 5. Pouls périphériques



Cas clinique

▶ **Quelle est la forme clinique?**

1. Accès palustre de primo-invasion
2. Accès de reviviscence
3. Paludisme viscéral évolutif
4. Splénomégalie palustre hyperimmune
5. Fièvre bilieuse hémoglobinurique



Cas clinique

▶ **Quelle est la forme clinique?**

1. Accès palustre de primo-invasion
2. Accès de reviviscence
3. Paludisme viscéral évolutif
4. Splénomégalie palustre hyperimmune
5. Fièvre bilieuse hémoglobinurique



Paludisme

- ▶ parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium*
- ▶ transmise par des moustiques du genre *Anopheles*
- ▶ zone intertropicale
- ▶ potentiellement mortelle dans de nombreuses zones tropicales et subtropicales
- ▶ les voyageurs
- ▶ 5 espèces pathogènes:
 - Plasmodium falciparum*
 - Plasmodium vivax*
 - Plasmodium ovale*
 - Plasmodium malariae*
 - Plasmodium knowlesi*





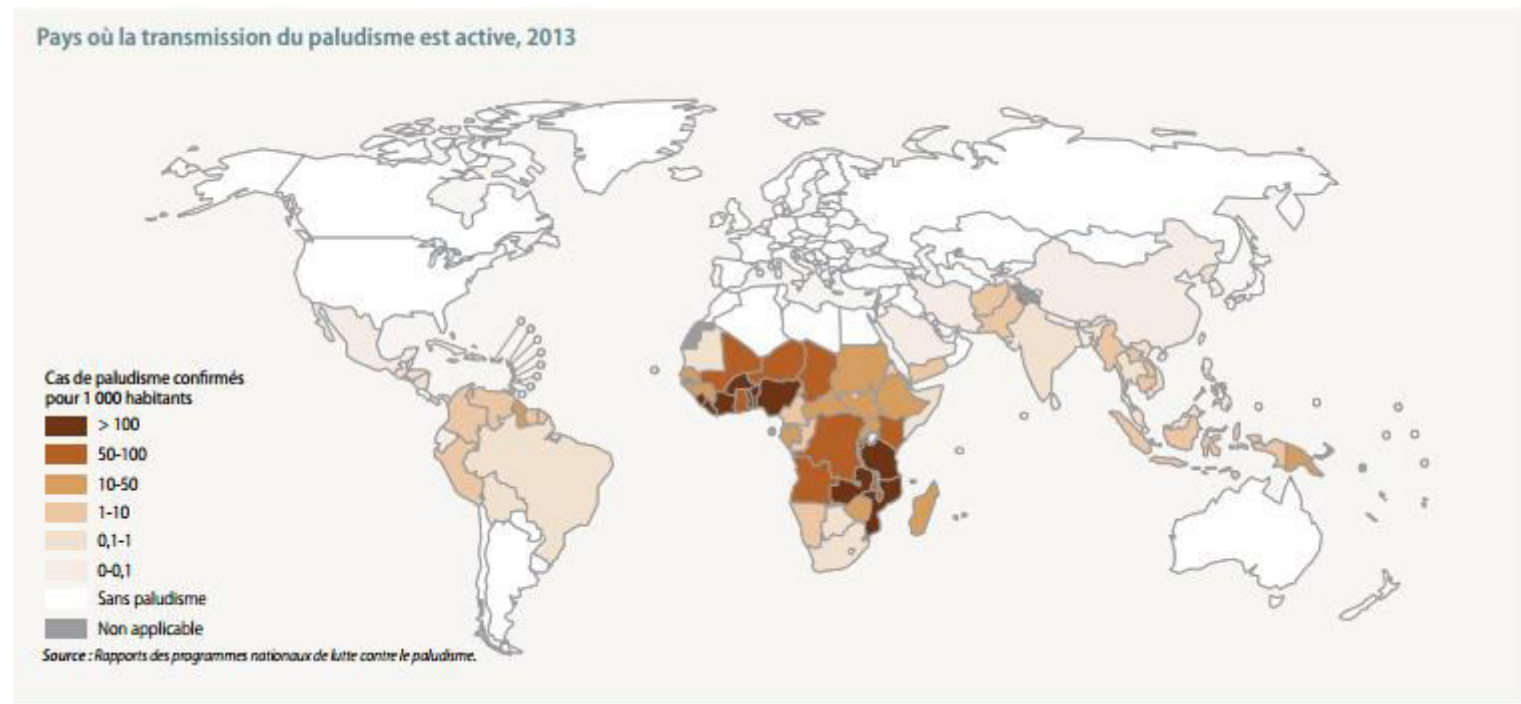
Épidémiologie

- ▶ Risque de paludisme: près de la moitié de la population mondiale .
- ▶ Paludisme et pauvreté sont étroitement liés.
- ▶ OMS: 214 millions de cas de paludisme dans le monde en et 438 000 décès.
- ▶ Selon les estimations, baisse de 30 % et de 47 % de l'incidence du paludisme et de la mortalité associée au niveau mondial entre 2000 et 2013.





Épidémiologie





Épidémiologie en Tunisie

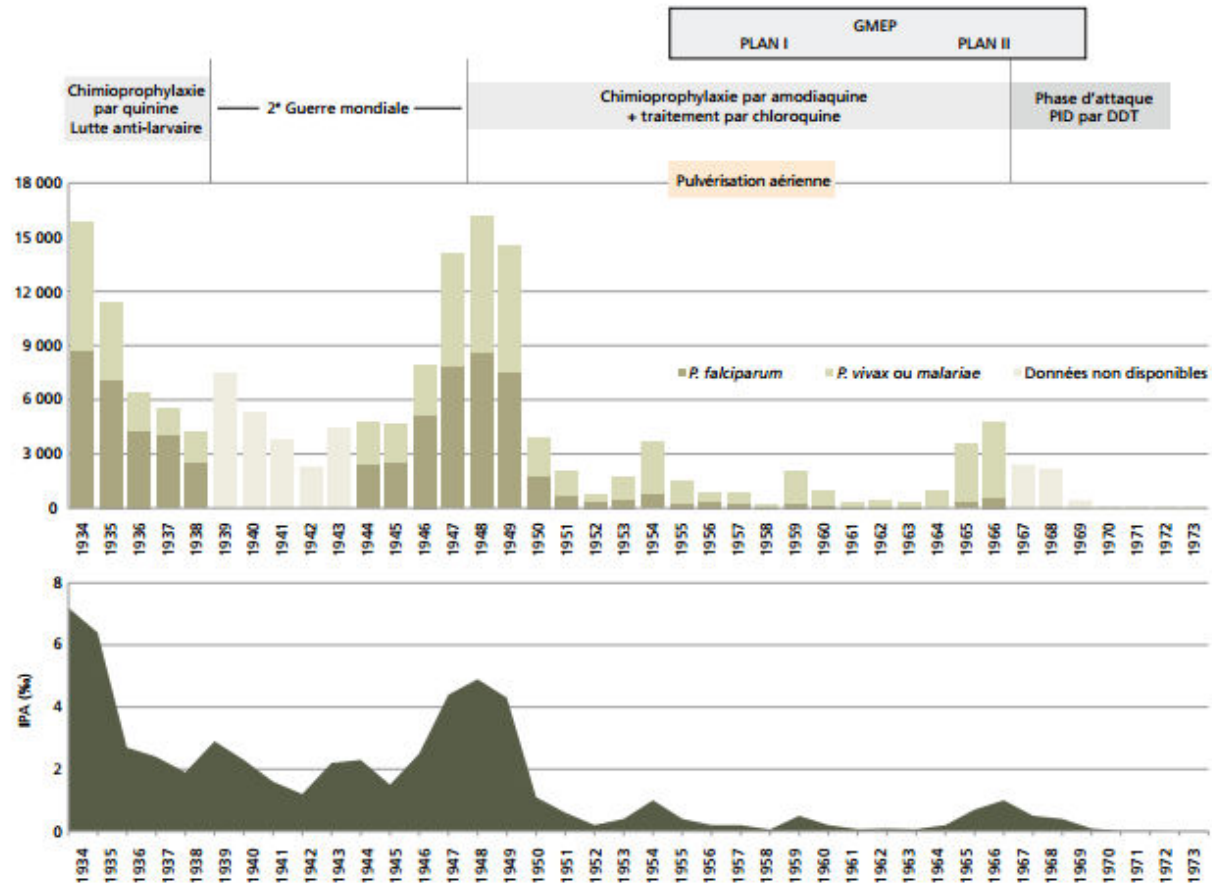
- ▶ Début du XXe siècle: *P. falciparum* et *P. vivax* largement répandus sur le territoire tunisien
- ▶ quelques signalements de *P. malariae* dans la partie nord du pays.
- ▶ Les moustiques: *Anopheles (An.) labranchiae* et *An. Sergenti* dans le nord et dans le sud,
- ▶ les deux vecteurs majeurs du paludisme en Tunisie.
- ▶ Plusieurs épidémies: entre 1911 et 1928
- ▶ La déclaration des cas: obligatoire en 1922





Épidémiologie en Tunisie

Figure 4. Évolution i) du nombre de cas de paludisme en fonction des espèces et ii) de l'incidence annuelle de 1934 à 1973 (avant le programme d'éradication)



Source : J.O. Guintran d'après les données de Farinaud, 1958 ; Richter, 1964 et Wernsdorfer, 1973



Épidémiologie en Tunisie

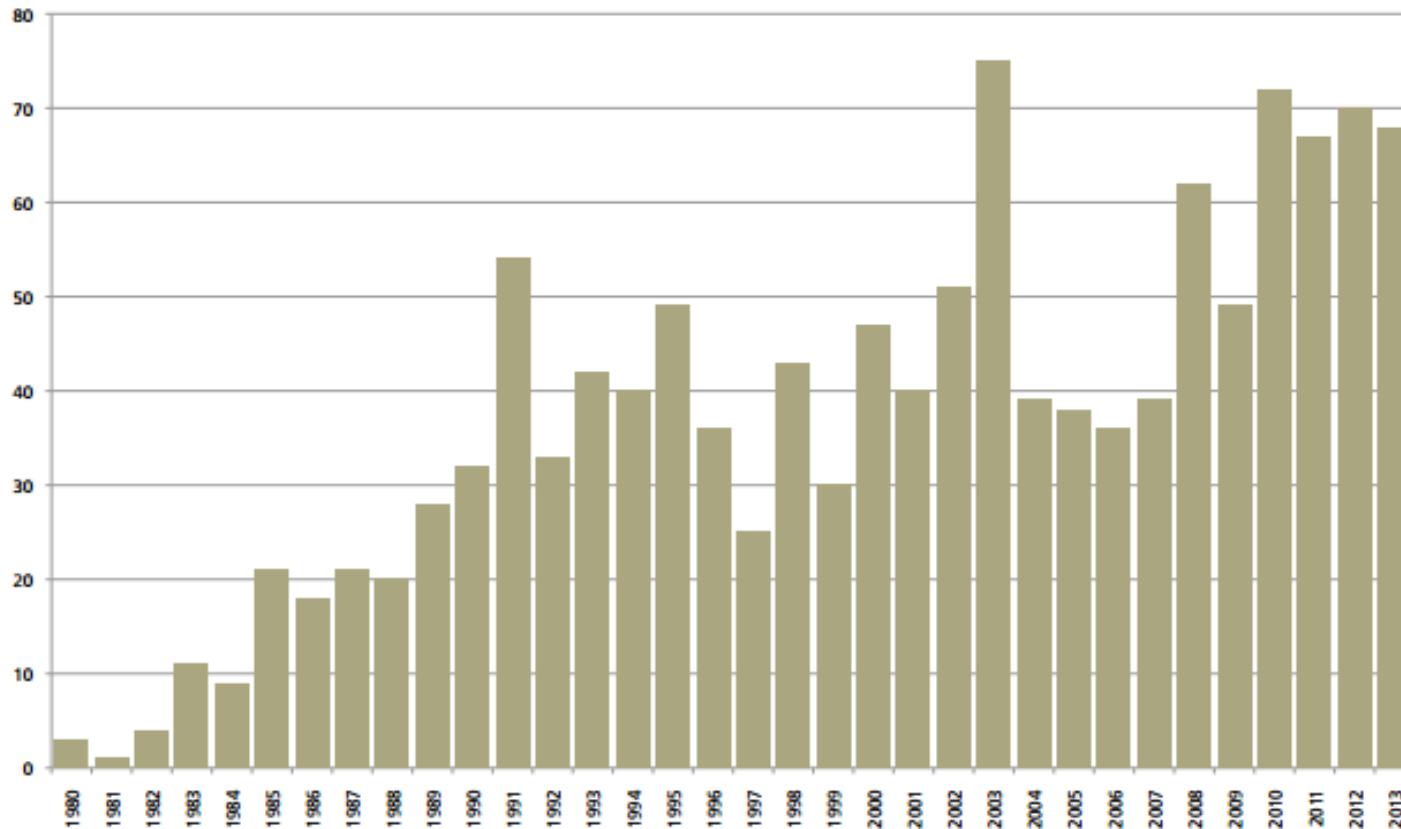
- ▶ les cas reportés depuis l'arrêt de la transmission en 1979
→ importés.
- ▶ recrudescence tardive de *P. malariae* (Siala, 2005)
- ▶ 11 cas induits post-transfusionnels (Chadli, 1986 et Ben Ammar, 1989).
- ▶ Un cas de paludisme à *P. vivax* contracté par une touriste française après un séjour en Tunisie en 1988 (Fisch, 1988) n'a jamais été confirmée.





Épidémiologie en Tunisie

Figure 7. Nombre de cas importés enregistrés chaque année entre 1980 et 2013



es,

Source : DSSB, MSP (2011) Rapport annuel du programme national de lutte contre le paludisme et données du PNLP pour 2012-2013



Programme national

- ▶ La surveillance des voyageurs vers les zones d'endémie à leur départ de la Tunisie.
 - ▶ Le contrôle des vecteurs.
 - ▶ Les activités de lutte contre les moustiques par des méthodes alternatives et l'utilisation rationnelle des insecticides.
 - ▶ La surveillance épidémiologique
 - ▶ L'amélioration du diagnostic biologique
 - ▶ assurer l'accessibilité la plus large possible aux médicaments et dans les meilleurs délais
 - ▶ La promotion des mesures de protection individuelle chez les tunisiens
 - ▶ La chimioprophylaxie
 - ▶ L'éducation pour la santé, sensibilisation et participation de la population → Les connaissances des voyageurs concernant le paludisme, sa prévention et son traitement
-



Étude clinique

Accès de primo-invasion chez les sujets non immuns:

- ▶ délai après la piqûre infectante : classiquement de 11 jours (entre 7 et 14 jours)
 - ▶ peut être long chez le sujet sous chimioprophylaxie inadéquate (peut être supérieur à un an)
 - ▶ fièvre $> 39^{\circ}\text{C}$, frissons, sueurs, céphalées, myalgies, malaise général, anorexie
 - ▶ tableaux trompeurs : fièvre modérée (syndrome grippal), cytopénie isolée chez des sujets suivant une chimioprophylaxie incorrecte
-



Étude clinique

Accès répétés liés à des reviviscences schizogoniques:

- ▶ Frissons, chaleur, sueurs, accès se répétant tous les 2 jours : fièvre tierce maligne à *P. falciparum* ou bénigne à *P. vivax*, *P. ovale*
- ▶ ou tous les 3 jours : fièvre quarte bénigne à *P. malariae*. Ces accès s'accompagnent d'une splénomégalie.



Paludisme viscéral évolutif (PVE)

- ▶ infections palustres répétées
- ▶ enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant en zones d'endémie, expatriés dans des zones où existent des souches chloroquinorésistantes
- ▶ anémie, cytopénie
- ▶ fièvre modérée et intermittente,
- ▶ splénomégalie constante, modérée
- ▶ recherche d'hématozoaires positive par intermittence avec parasitémie faible
- ▶ sérologie antipalustre : titre des anticorps très élevés (IgG)
- ▶ réponse au traitement assez rapide.
- ▶ plasmodium en cause : *P. falciparum*.



Splénomégalie palustre hyperimmune (SPH)

- ▶ adultes vivant en zones d'endémie
- ▶ splénomégalie volumineuse
- ▶ absence de fièvre
- ▶ recherche d'hématozoaires négative
- ▶ sérologie antipalustre : titre très élevé d'anticorps (IgM)
- ▶ réponse au traitement très lente : prescrire en premier dérivés de l'artémisinine, puis relais par la chloroquine pendant 6 mois pour son action immunomodulatrice.



Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH)

- ▶ en rapport avec les prises de quinine dans une zone d'endémie à *P. falciparum*.
- ▶ mais aussi avec des molécules de structure chimique apparentée (halofantrine).
- ▶ Une polymédication associant 2 ou plusieurs antipaludiques .
- ▶ fièvre élevée + hémoglobinurie macroscopique
- ▶ choc, anémie aiguë, insuffisance rénale aiguë (IRA),
- ▶ **diagnostic différentiel** avec l'hémolyse aiguë associée à une forte parasitémie au cours d'un paludisme grave et avec l'hémolyse médicamenteuse (amino-8-quinoléines, sulfamides et sulfones en cas de déficit en G6PD).
- ▶ **La FBH est une contre indication absolue à l'emploi d'amino-alcools.**
- ▶ PVE et FBH : formes sévères du paludisme à *P. falciparum* et classés en dehors des accès palustres graves.



Accès pernicious palustre ou neuropaludisme

- ▶ la circulation cérébrale diminuée → hypoxie , ischémie locales
 - ▶ déformabilité réduite des hématies parasitées
 - ▶ **rosetting** → faciliter l'invasion des hématies saines par des mérozoïtes → thrombi
 - ▶ Les hémorragies en anneau
 - ▶ modifications de l'endothélium cérébral
 - ▶ augmentation de la perméabilité capillaire avec une fuite de plasma et de protéines à travers la barrière hémoméningée → **œdème cérébral**
 - ▶ La cyto-adhérence des hématies parasitées → **la séquestration des hématies**
-



Accès pernicioeux palustre ou neuropaludisme

- ▶ température : 39°C jusqu'à 42°C
- ▶ coma calme avec hypotonie et aréflexie.
- ▶ Chez l'adulte ; coma hypotonique sans convulsion ni signe focal;
- ▶ chez l'enfant, convulsions
- ▶ score de Glasgow < 9
- ▶ pas de signes méningés, mais ponction lombaire obligatoire
- ▶ convulsions > 2/24 h (enfants) - parfois, manifestations psychiatriques au début
- ▶ anémie
- ▶ + autres critères de gravité



Le diagnostic biologique

- ▶ Paludisme: urgence diagnostique et thérapeutique
- ▶ Toute suspicion clinique de paludisme doit faire pratiquer en urgence une recherche de Plasmodium avec un délai de résultat **inférieur à 2 heures.**

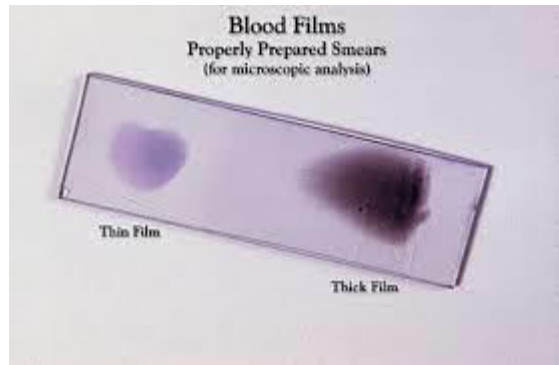
- ▶ Le biologiste doit répondre à 3 questions:
 - y a-t-il de parasites?
 - quelle espèce plasmodiale?
 - quelle densité parasitaire?



Moyens diagnostiques

Diagnostic parasitologique direct:

-Frottis mince/Goutte épaisse → référence OMS.



▶ Diagnostic parasitologique indirect:

▶

▶ -TDR

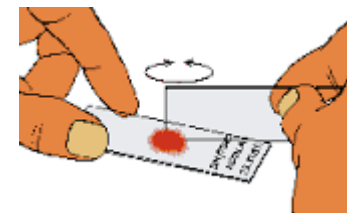
▶ -sérologie

▶ -PCR

▶ Autre : QBC...



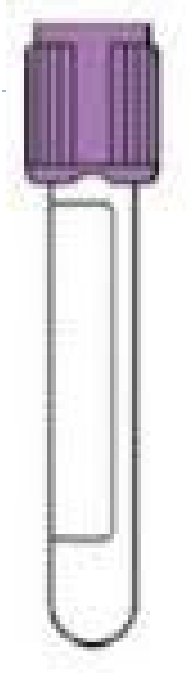
-
1. Prélèvement du sang
 2. Confection des lames
 3. Coloration
 4. Lecture



Prélèvement

▶ **Sang veineux:**

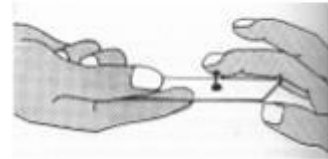
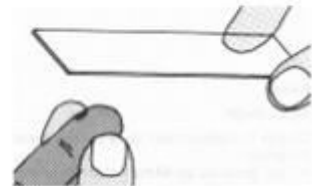
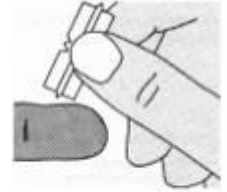
- ▶ Le plus utilisé actuellement
- ▶ Tube EDTA (capuchon violet)
- ▶ Tubes à héparine; à citrate: moins bons résultats
- ▶ Inconvénients:
 - ▶ Souvent mauvaises Goutte Epaisse (GE)
 - ▶ Mauvaise adhérence: GE se décolle
 - ▶ Mauvaise déshémogloblinisation (hémolyse)

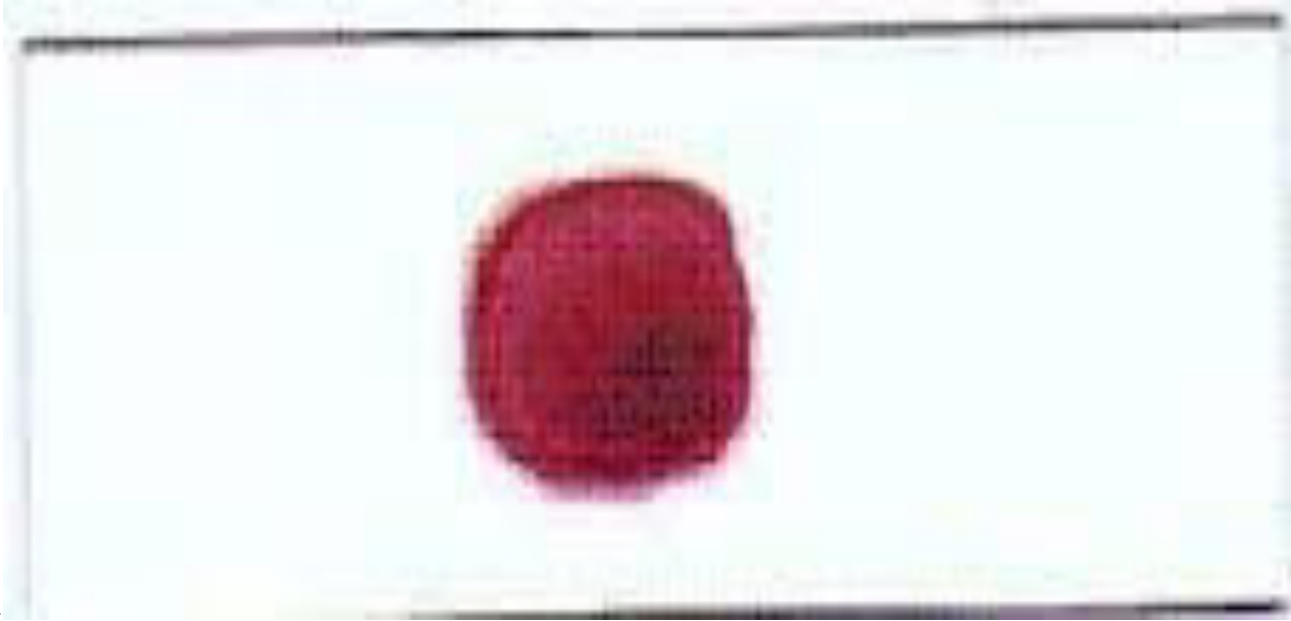
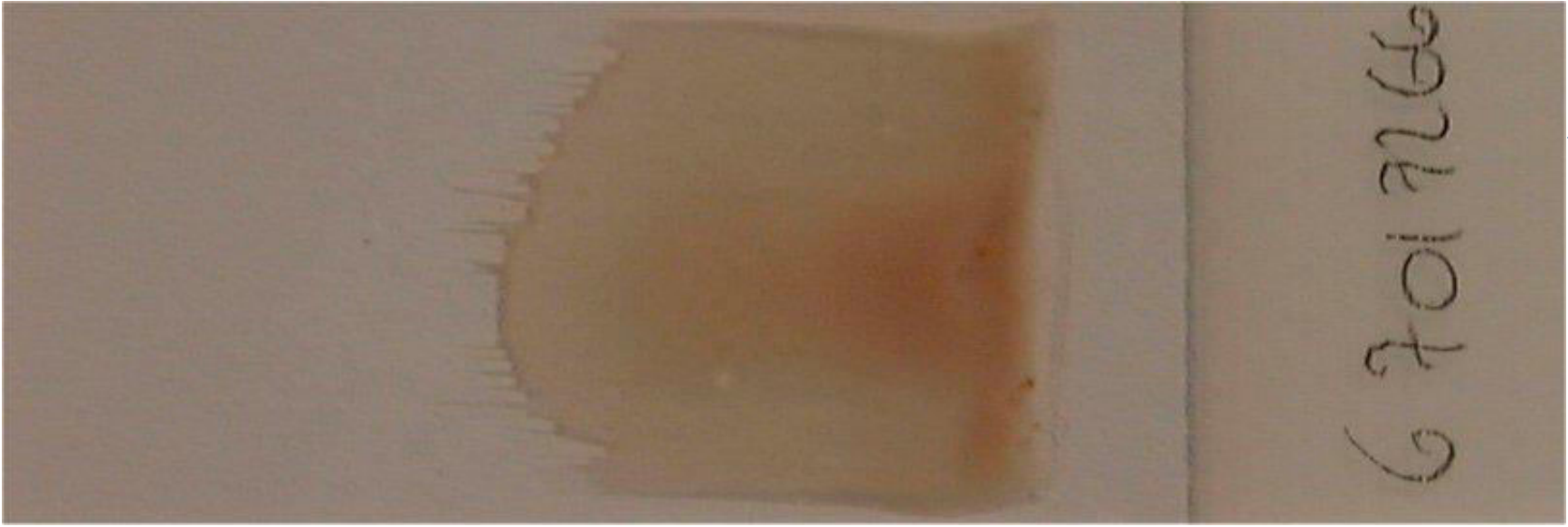


Prélèvement

▶ **Sang capillaire:**

- ▶ Recommandé++
- ▶ Piqure par lancette stérile
- ▶ Adulte et enfant > 1 an: 3 ou 4^{ème} doigt main gauche
- ▶ < 1 an: talon++ ou gros orteil





Lecture des lames

► Recherche de Plasmodium

	Diagnostic	Espèce	Parasitémie	Volume	Surface
FM	+	++	% GR parasités	1 μL	3-4 cm^2
GE	+	Difficile	Parasites/leucocytes	3-5 μL	1-1,5 cm^2



Parasitémie

- ▶ **Parasitémie**= nombre de parasites (trophozoïtes ++)² / μL de sang.
- ▶ **Intérêt:**
 - ▶ Pronostic: l'accès palustre à *P. falciparum* est considéré grave quand nombre de GR parasités > 4% ou nombre de parasites > 100 000/ μL
 - ▶ Thérapeutique: suivre parasitémie sous traitement pour évaluer l'efficacité du traitement et chercher une résistance pour *P. falciparum*++
 - ▶ Contrôles recommandés: J3, J7 et J30
- ▶ Estimée sur le frottis mince ou sur la goutte épaisse



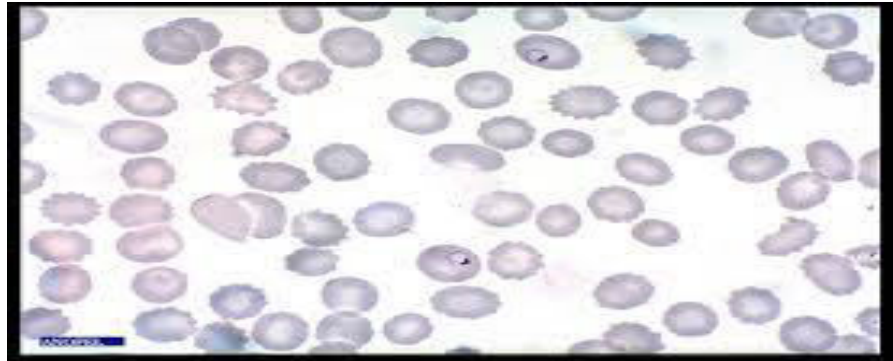
Numération



Nbr total de GR parasités dans 100 champs

Sur FS : Parasitémie (%) =

(Nbr moyen de GR /champ x 100 champs) x 100



GE: concentration parasitaire d'environ **20 fois celle d'un frottis**
parasitémie faible **5 parasites/ μ l** , soit une parasitémie de 0.0001% .



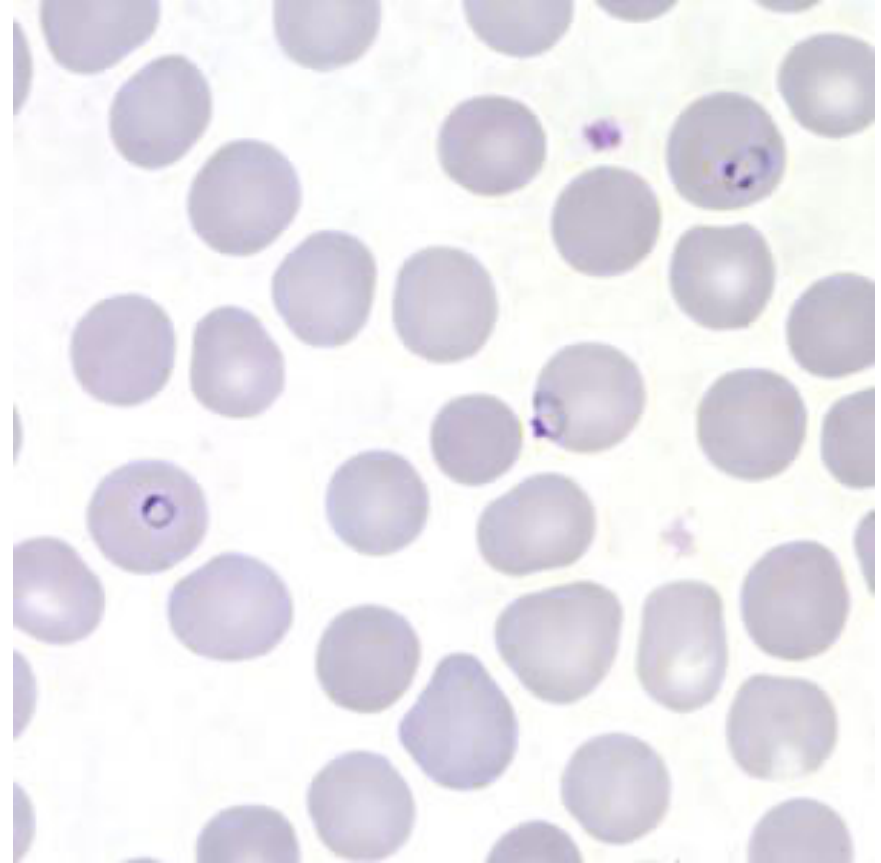
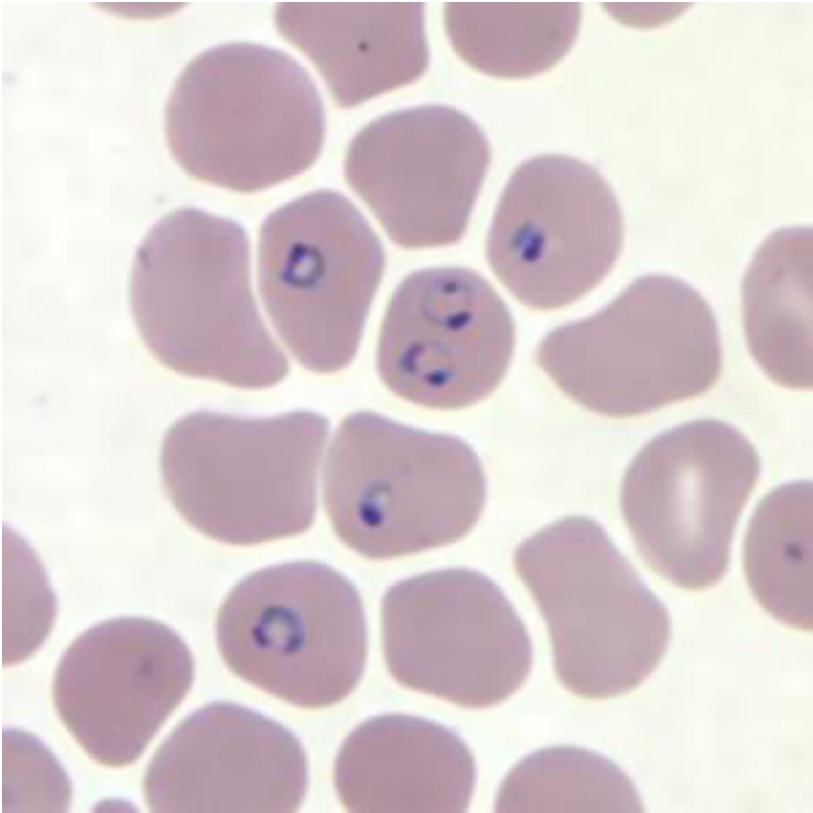
Identification de l'espèce

- ▶ Sur la morphologie du parasite.

- ▶ Sur la morphologie du GR qui le porte

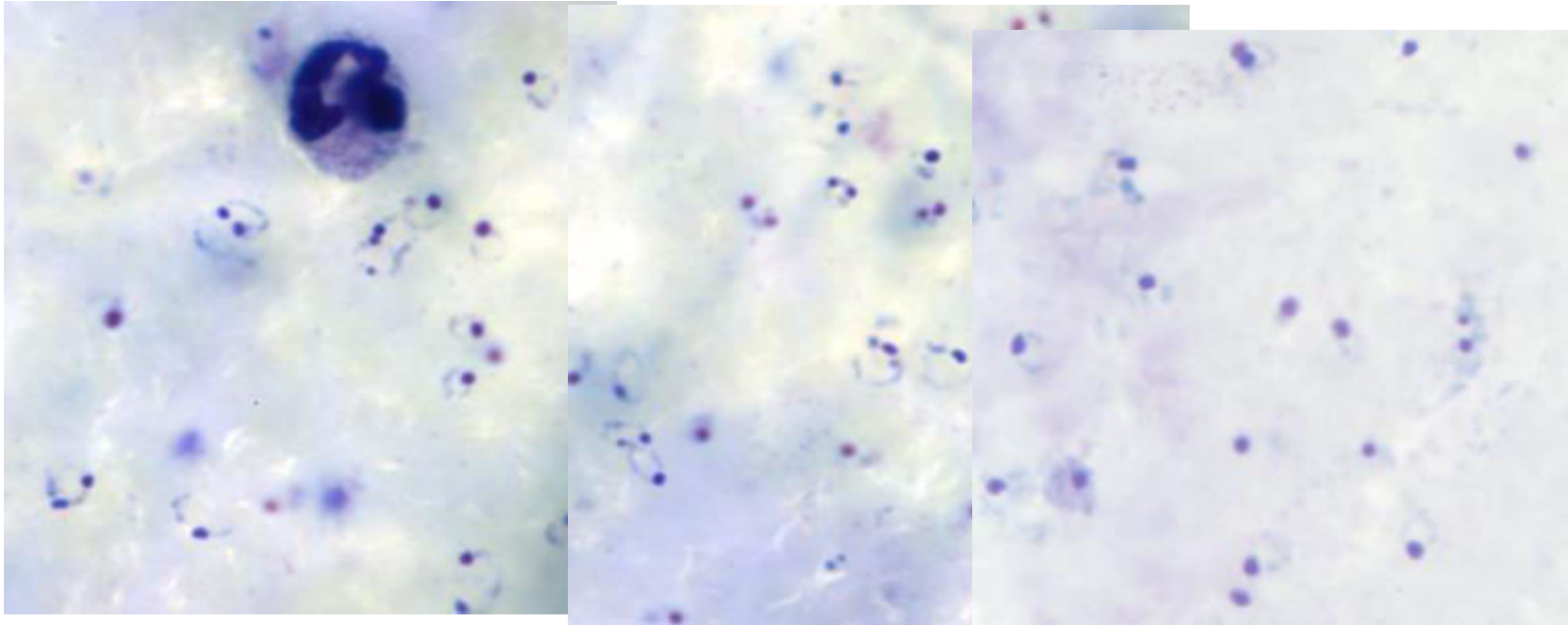


Plasmodium falciparum



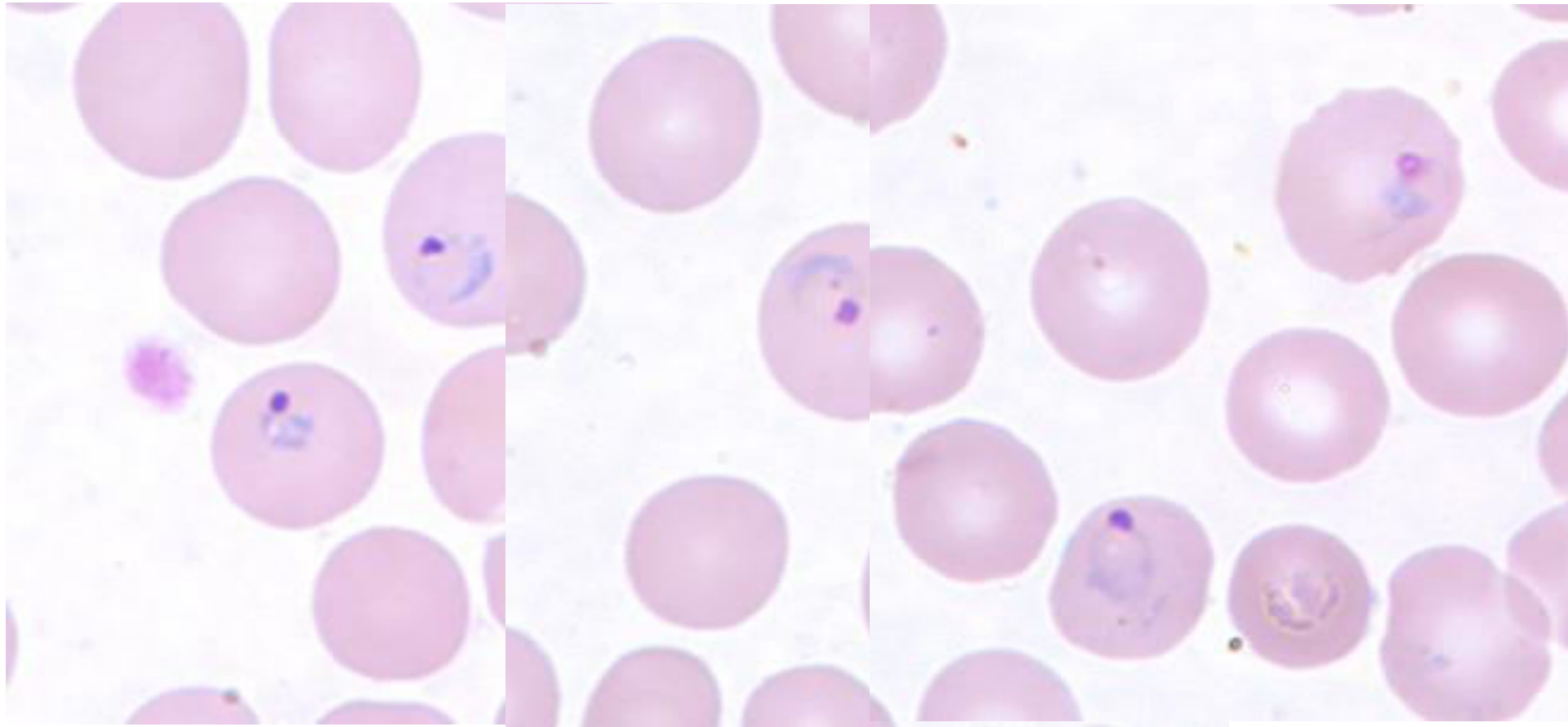
Plasmodium falciparum

- Trophozoïtes sur GE:



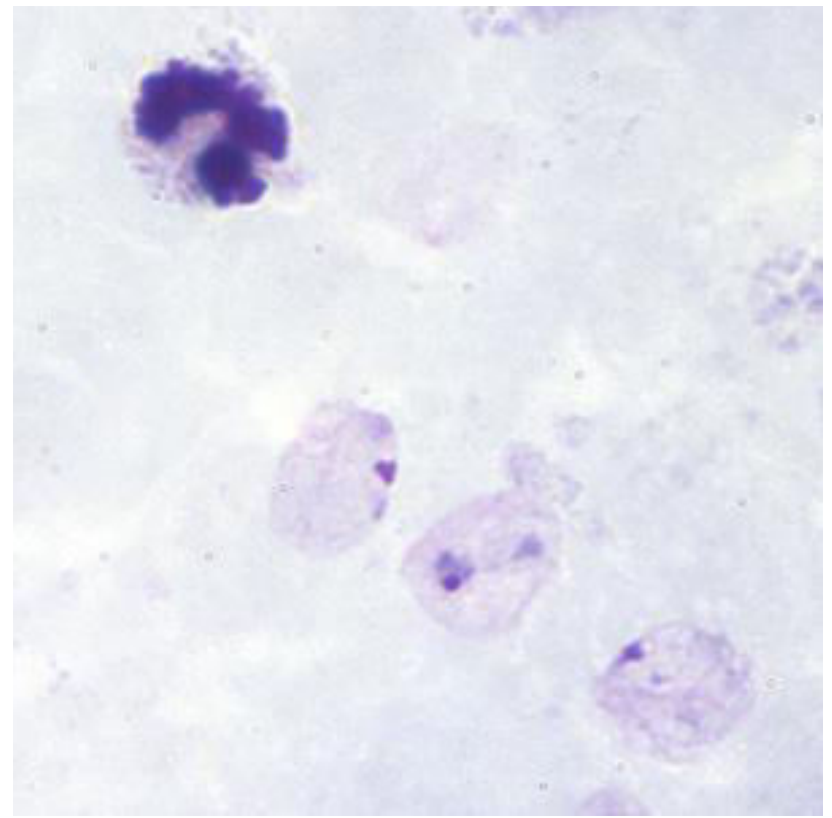
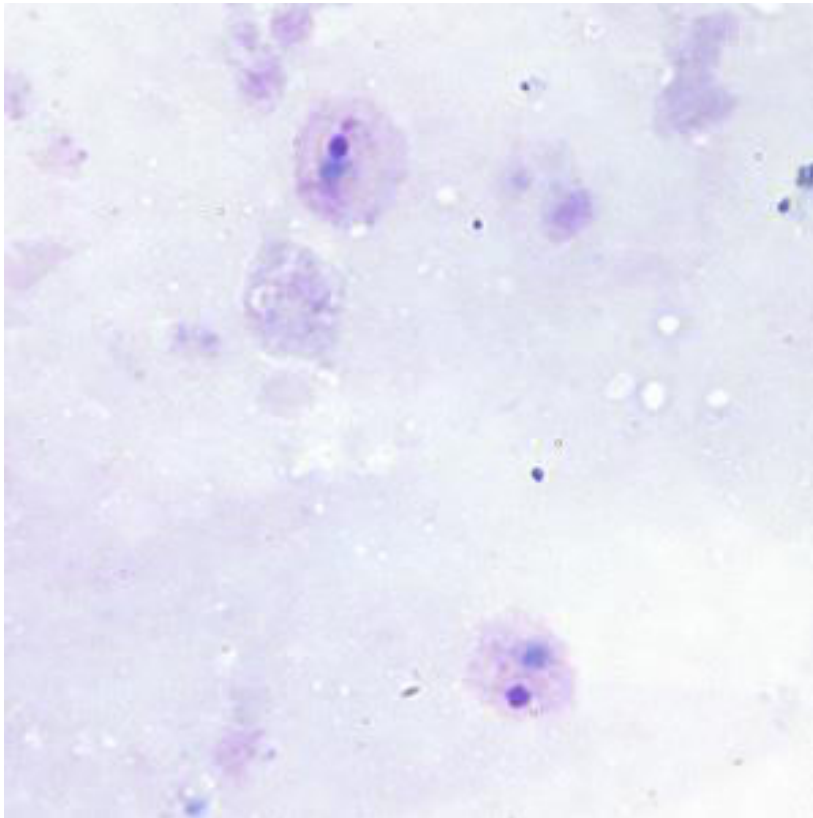
Plasmodium vivax

- ▶ Trophozoïtes jeunes sur FM



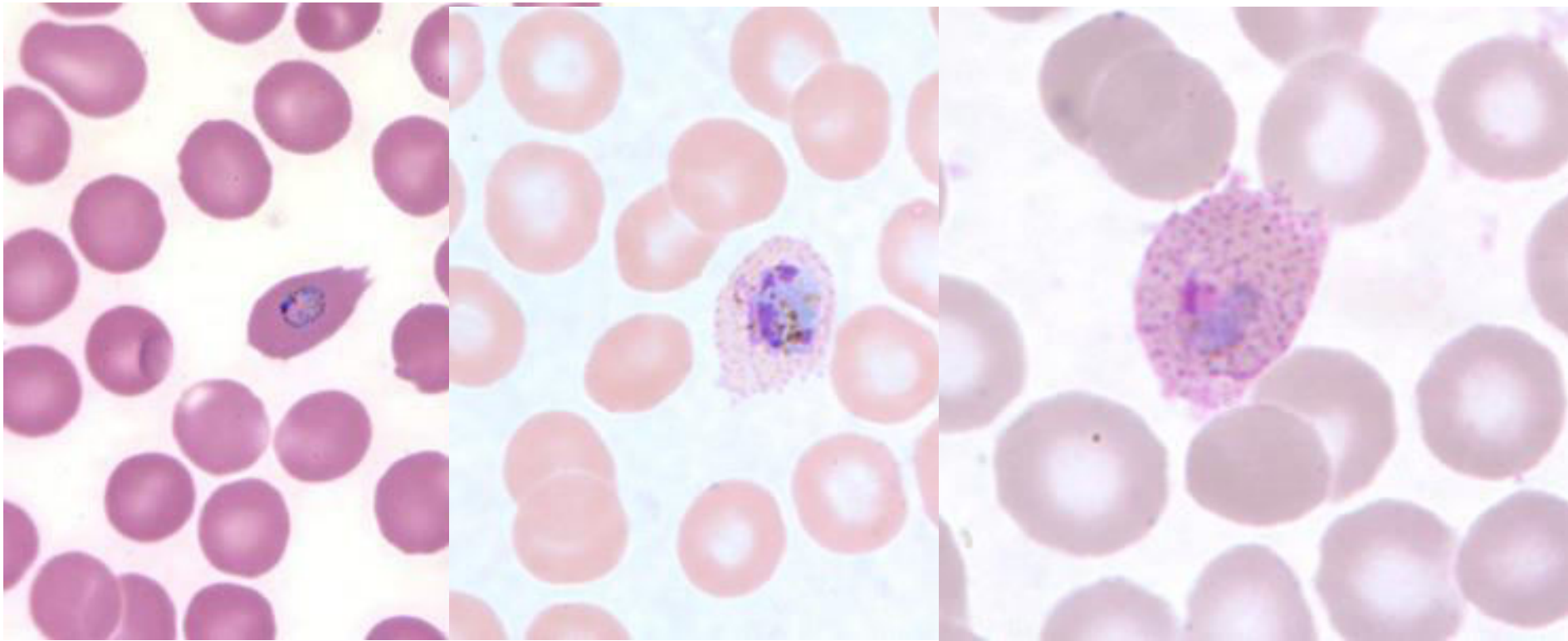
Plasmodium vivax

- ▶ Trophozoïtes jeunes sur GE:



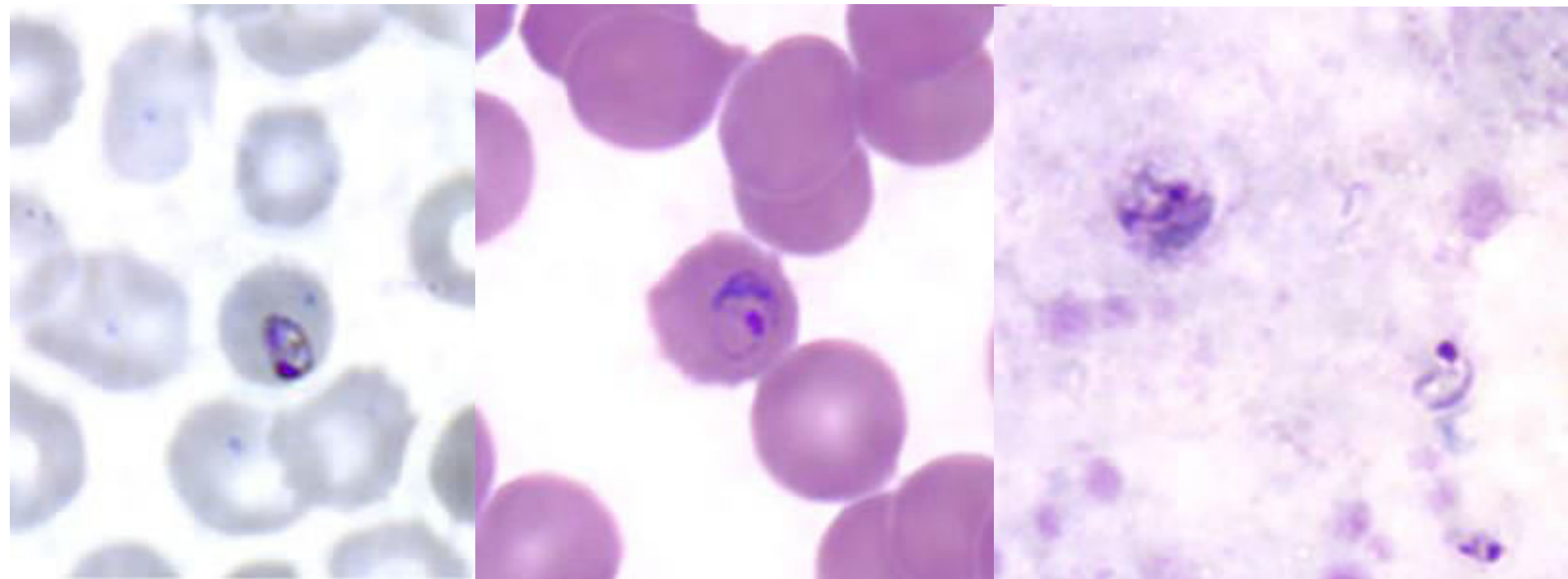
Plasmodium ovale

▶ Trophozoïtes :

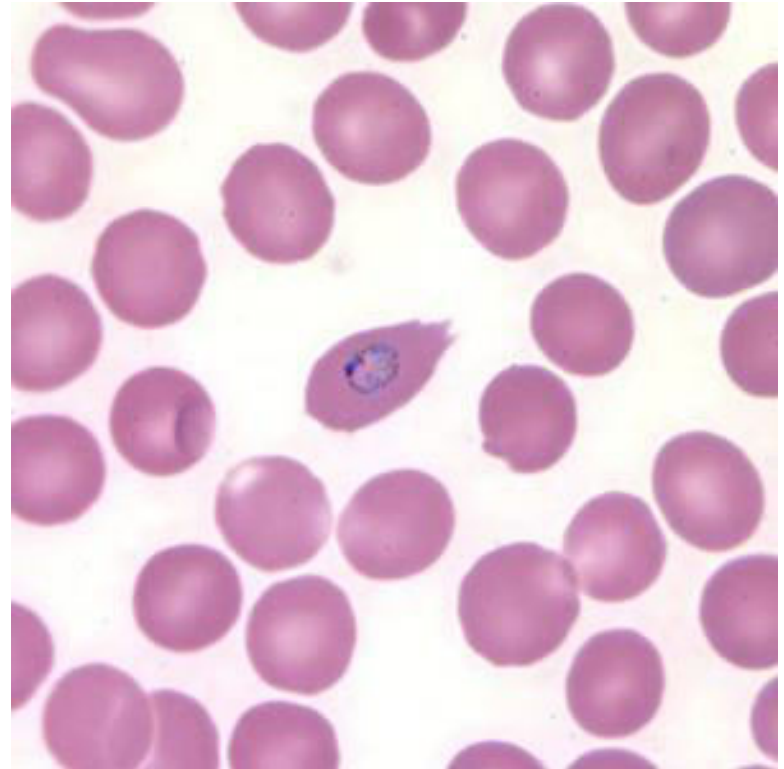
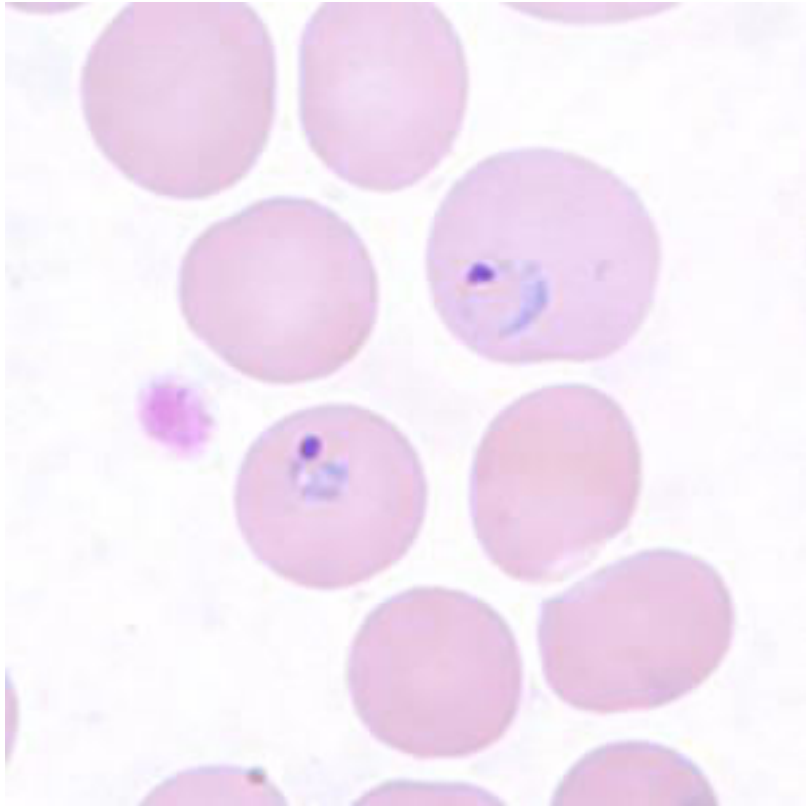


Plasmodium malariae

▶ Trophozoïtes jeunes:



Vivax/Ovale:



Détection d'antigènes = Tests de diagnostic rapide (TDR)

- ▶ Les Ag détectés+++ :
 - l'Histidine Rich Protein 2 (HRP-2)
 - pLDH
 - L'Aldolase

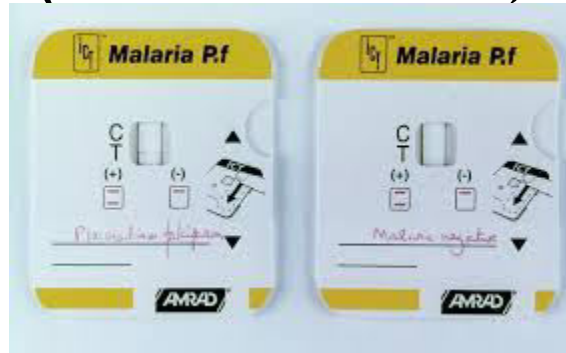
Des anticorps monoclonaux dirigés contre ces enzymes sont fixés sur la mbr

Après la mise en contact avec le sang, la présence de l'antigène est visualisée par action d'un deuxième anticorps révélateur.

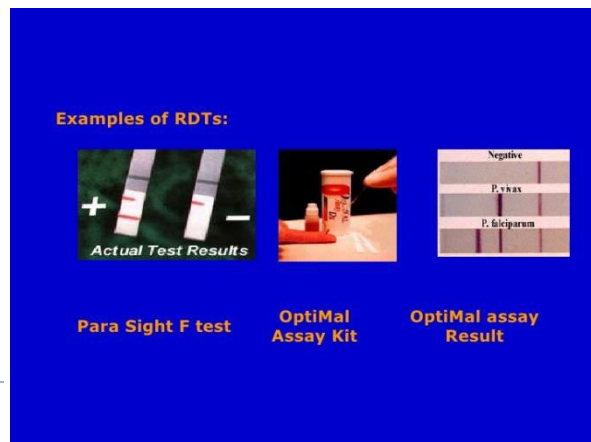
Réponse rapide (- de 15 mn), visuelle sous forme d'un trait sur la bandelette et **ne nécessite donc pas de compétence particulière.**

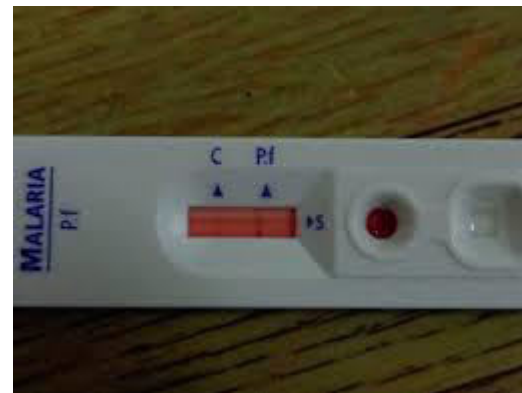
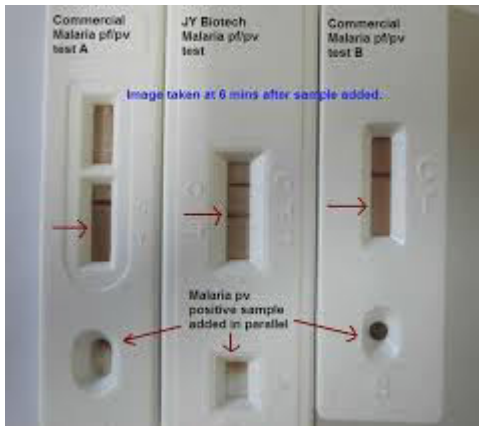


Parasight F® et **ICT Malaria Pf®** ne mettent en évidence que *P. falciparum* (sensibilité: 93%; spécificité:99%)



les 4 espèces peuvent être retrouvées avec le test **OptiMal®**. Ce dernier présente l'intérêt d'une possibilité de suivi (l'enzyme n'étant présente que chez le parasite vivant).





TDR

- ▶ Dg de co-infection.
- ▶ Formes décapitées (faible parasitémie).
- ▶ Expérience.
- ▶ Sensibilité.
- ▶ Parasitémie?



Sérologie

- ▶ Elle n'a pas d'intérêt pour un diagnostic d'urgence.
- ▶ intérêt surtout épidémiologique (évaluer l'endémicité d'une région donnée)
- ▶ Paludisme viscéral évolutif, au cours duquel le taux d'anticorps est très élevé.
- ▶ Suivi de l'efficacité d'un programme de lutte anti-palustre
- ▶ Dépistage des donneurs de sang et prévenir un paludisme transfusionnel.



PCR

- ▶ LA PCR est plus précoce et plus sensible / tech conventionnelles
- ▶ Gain de 6 % de sensibilité
- ▶ contexte clinique évocateur et examens mic négatifs
- ▶ Quand l'identification d' espèce difficile sur frottis
- ▶ Associations d'espèces



-
- ▶ ♣ La méthode de référence pour le diagnostic du paludisme demeure encore l'examen microscopique d'un frottis-goutte épaisse coloré par le Giemsa.
 - ▶ ♣ Les TDR peuvent aider dans le dépistage
 - ▶ ♣ La PCR est très performante mais n'est pas accessible à tous.
-
- ▶

Le traitement antipaludique

Schizonticides érythrocytaires

- ▶ Amino-4-quinoleines : chloroquine (Nivaquine®), amodiaquine (Flavoquine®), pipéraquine.
- ▶ Amino-alcools : quinine (Quinimax®, Surquina®) méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfantrine.
- ▶ Sesquiterpènes : artémisinine et ses dérivés : artéméther, artèsunate, dihydroartémisinine
- ▶ antifoliques : sulfadoxine, dapsonne,
- ▶ antifoliniques : proguanil (Paludrine®), pyriméthamine (Malocide),
- ▶ antibiotiques : cyclines , clindamycine
- ▶ analogues de l'ubiquinone : atovaquone



Le traitement antipaludique

Schizonticides intra hépatiques

- ▶ Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafénoquine.
- ▶ Antimétabolites : proguanil, cyclines.

Gamétocytocides :

- ▶ Amino 8 quinoléines : primaquine (Primaquine®), tafénoquine



Le traitement antipaludique

Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide

- ▶ Quinine + tétracyclines en zones de quininorésistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie);
 - ▶ Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)
 - ▶ Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®, utilisé en Asie du sud-est),
 - ▶ Chloroquine + proguanil (Savarine®, utilisée en chimioprophylaxie seulement)
 - ▶ artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®),
 - ▶ artésunate + amodiaquine (Arsucam®)
 - ▶ artésunate + méfloquine (Artequin®)
 - ▶ atovaquone + proguanil (Malarone®),
 - ▶ chlorproguanil + dapsonne (Lapdap®),
 - ▶ artéméther + luméfántrine (Coartem®/Riametâ),
 - ▶ artésunate + amodiaquine (AS/AQ®, Coarsucam®)
 - ▶ artésunate + méfloquine (AS/MQ®).
-



Paludisme simple non compliqué

- ▶ L'OMS recommande les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)
- ▶ Associant deux principes actifs qui ont des modes d'action différents, les CTA sont les antipaludiques les plus efficaces dont on dispose aujourd'hui.
- ▶ Actuellement, l'OMS recommande cinq CTA contre le paludisme à *P. falciparum*.
- ▶ Le choix des CTA doit se fonder sur les résultats des études d'efficacité thérapeutique contre les souches locales de paludisme à *P. falciparum*.

L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie orale car cela favorise l'apparition d'une résistance à l'artémisinine.

Paludisme simple non compliqué

- ▶ En Tunisie
- ▶ l'association artéméter-luméfantrine : traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum*.
- ▶ employée contre le paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*.
- ▶ La quinine et la méfloquine sont proposées comme alternatives.



Paludisme grave

- ▶ Le paludisme grave : l'artésunate injectable (par voie intramusculaire ou intraveineuse)
- ▶ Puis CTA complète dès que le patient peut prendre des médicaments par voie orale.
- ▶ En Tunisie: Sulfate de quinine en perfusion relayé par la quinine orale ou l'artéméther-luméfantrine



Traitement des infections à *P. vivax*, *malariae* et *ovale*

- ▶ traitées par la chloroquine là où ce médicament reste efficace.
- ▶ les zones où l'on a mis en évidence de souches résistantes: **CTA**, de préférence une combinaison dans laquelle le médicament associé à l'artémisinine a une longue demi vie.



Traitement des infections à *P. vivax*, *malariae* et *ovale*

- ▶ L'association artémether-luméfantrine : employée contre le paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* en association avec de la primaquine pour obtenir une cure radicale.
- ▶ Le traitement antirevivescence par la primaquine pendant 14 jours: qu'aux malades chez qui un diagnostic de paludisme à *P. vivax* a été confirmé sauf dans les zones de forte transmission où le risque de ré infestation est élevé.



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

Antipaludique	Ligne de traitement	Arguments « pour »	Arguments « contre »	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Atovaquone + proguanil Malarone®	1 ^{re} ligne	- Traitement court - Tolérance générale	- Vomissements - Faible biodisponibilité (atovaquone)	- Aucune sauf allergie à l'un des constituants	Nausées et vomissements	- 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 cp au total sur 48 h) - À partir de 40 kg
Artéméthér + luméfantrine Riamet® Coartem®	1 ^{re} ligne	- Rapidité d'efficacité - Traitement court - Tolérance générale	- Faible biodisponibilité (luméfantrine)	- Non recommandé si grossesse et allaitement - Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré	- Céphalées, vertiges - Troubles digestifs	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3 j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60 h) - À partir de 35 kg
Quinine - Quinimax® cp à 500 et 125 mg - Quinine Lafran® cp à 500 et 250 mg - Surquina® cp à 250 mg	2 ^e ligne	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long	- Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobininurique ou allergie (rare) - Troubles de conduction de haut degré	- Cinchonisme* : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (≠J2) - Troubles du rythme (surdosage)	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500 mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - Perfusion IV si vomissements (même posologie)
Méfloquine Lariam® cp à 250 mg	2 ^e ligne	Traitement court	Mauvaise tolérance	- ATCD neuro-psychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobininurique - Traitement par acide valproïque - Insuffisance hépatique sévère - Relais d'halofantrine*** - Non recommandé si grossesse	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) - Troubles neuro-psychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - En pratique : 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si > 60 kg)
Halofantrine Halfan® cp à 250 mg et suspension à 100 mg/5ml	3 ^e ligne (si situation particulière)	- Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale	- Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles)	- ATCD de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobininurique - Hypokaliémie, - Médicaments allongeant QT - QTc allongé - Insuffisance cardiaque - Relais de méfloquine*** - Grossesse	- Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rares/graves)	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 ^e cure à J7-J10 chez le non-immun (à dose réduite**) - En milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^e et 3 ^e prise)



Modalités de surveillance

- ▶ Surveillance clinique et biologique
- ▶ Frottis-goutte épaisse: à H72, J7 et J28
- ▶ À H72: réduction de 25% de la valeur initiale
- ▶ À J7 : frottis-goutte épaisse négative
- ▶ Une quininémie quotidienne pendant une durée minimale de 3 jours
- ▶ Glycémie
- ▶ ECG: pour détecter les signes de cardiotoxicité



Cas clinique

- ▶ À J4 du traitement
 - ▶ T°= 38°c, Céphalées intenses, Vomissements
 - ▶ **PL: sans anomalies**
 - ▶ **Quelle est Votre CAT?**
 1. Refaire le bilan inflammatoire
 2. Refaire la goutte épaisse/frottis
 3. Surveiller la température sans demander des examens complémentaires
 4. Évoquer un paludisme résistant à la quinine
 5. Donner un traitement symptomatique
-



Cas clinique

- ▶ À J4 du traitement
- ▶ T°= 38°c, Céphalées intenses, Vomissements
- ▶ **PL: sans anomalies**
- ▶ **Quelle est Votre CAT?**
 1. Refaire le bilan inflammatoire
 2. Refaire la goutte épaisse/frottis
 3. Surveiller la température sans demander des examens complémentaires
 4. Évoquer un paludisme résistant à la quinine
 5. Donner un traitement symptomatique



Cas clinique

- ▶ **Frottis sanguin: négatif**
- ▶ **Goutte épaisse: présence de trophozoites de *plasmodium***
- ▶ **On a suspecté une résistance à la quinine, quelle est l'alternative thérapeutique?**
 1. Artésunate IV
 2. Associer doxycycline
 3. Augmenter la dose de quinine
 4. Associer la méfloquine
 5. Associer clindamycine



Cas clinique

- ▶ **Frottis sanguin: négatif**
- ▶ **Goutte épaisse: présence de trophozoites de *plasmodium***
- ▶ **On a suspecté une résistance à la quinine, quelle est l'alternative thérapeutique?**
 1. Artésunate IV
 2. Associer doxycycline
 3. Augmenter la dose de quinine
 4. Associer la méfloquine
 5. Associer clindamycine



La résistance aux antipaludique

- ▶ observée chez : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*.
- ▶ La résistance aux médicaments antipaludiques → élimination tardive ou incomplète des parasites dans le sang du patient
- ▶ Le problème: résistance croisée à d'autres médicaments de la même famille chimique ou ayant un mode d'action comparable.



Détecter une chimiorésistance



Quand?

- ▶ Aggravation ou apparition de signes de gravité à J1, J2 ou J3 avec une parasitémie
- ▶ Parasitémie à J2 \geq parasitémie à J0 quelque soit la T°
- ▶ T° axillaire \geq 37,5 à J3 avec parasitémie
- ▶ Parasitémie J3 \geq 25% de parasitémie J0

Détecter une chimiorésistance =

- ▶ Surveiller le patient à J0, J3, J7 et J28
- ▶ Rechercher les marqueurs parasitaires phénoypiques et génotypiques de résistance
- ▶ Doser dans le sang du malade, les médicaments utilisés





La résistance aux antipaludique

- ▶ résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine : repérée dans cinq pays de la sous-région du Grand Mékong: au Cambodge, au Myanmar, en République démocratique populaire lao, en Thaïlande et au Viet Nam.
 - ▶ La résistance de *Plasmodium falciparum* aux précédentes générations de médicaments (la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) : généralisée au cours des années 1970 et 1980.
 - ▶ *P. falciparum* résistant aux amino 4- quinoléines: phénomène observé pour la première fois en 1977 et 1978 en Afrique de l'Est chez des visiteurs non immuns après leur retour en Europe et aux Etats-Unis
-





Prise en charge des échecs thérapeutiques

Echec survenant avant le 14^{ème} jour suivant le début du traitement:

- ▶ L'échec thérapeutique doit être confirmé parasitologiquement.
- ▶ Chimiorésistance
- ▶ mauvaise compliance au traitement (vomissements, arrêt prématuré du traitement)
- ▶ particularités pharmacocinétiques chez le malade.
- ▶ → antipaludique de deuxième intention.





Prise en charge des échecs thérapeutiques

Echec thérapeutique survenant après le 14ème jour

- ▶ une recrudescence ou une ré infestation.
 - ▶ traitée, à nouveau, par le CTA (artéméther-luméfantrine) utilisé en première intention.
 - ▶ Une confirmation parasitologique souhaitable, mais ne constitue pas une condition préalable.
 - ▶ En cas de nouvelle récurrence, l'accès palustre doit alors être confirmé parasitologiquement → un traitement de deuxième intention.
-



Traitement de 2^{ème} intention



par ordre de préférence

- ▶ autre CTA connue pour être efficace ;
- ▶ artésunate + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine
- ▶ quinine + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine.



Research

Open Access

Treatment of malaria from monotherapy to artemisinin-based combination therapy by health professionals in urban health facilities in Yaoundé, central province, Cameroon

Collins Sayang¹, Mathieu Gausseres¹, Nicole Vernazza-Licht², Denis Malvy¹, Daniel Bley² and Pascal Millet*¹

Table 2: Anti-malarial drugs used as second-line treatment by medical practitioners

<i>Drugs prescribed by 132 clinicians</i>	<i>Adults N = 124 (%)</i>	<i>Pregnant women n = 113 (%)</i>	<i>Under five children N = 122 (%)</i>
Injectable quinine	43.2	53.7	36.4
Injectable Artemether	3.0	1.5	3.8
AS/AQ	2.3	3.0	2.3
Artesunate-mefloquine	9.8	0.8	3.8
Artemether-lumefantrine	3.0	0.0	0.8
Quinine (oral)	20.4	19.7	13.6
Amodiaquine	0.8	1.5	6.0
Artesunate suppositories	10.6	5.3	18.1
Dihydroartemisinin	3.0	7.6	10.6
Artemether, oral	0.0	1.5	2.3
Halofantrine	0.8	0.0	0.0
Injectable Sulphadoxine/Pyrimethamine	2.3	3.8	1.5
Sulphadoxine/Pyrimethamine	0.0	0.8	0.0
Quinine + antibiotics	0.0	0.8	0.8

RESEARCH

Open Access

Plasmodium falciparum susceptibility to standard and potential anti-malarial drugs in Dakar, Senegal, during the 2013–2014 malaria season

Bécaye Fall¹, Cheikhou Camara², Mansour Fall³, Aminata Nakoulima⁴, Pierre Dionne⁵, Bakary Diatta³, Yaya Diemé¹, Boubacar Wade⁶ and Bruno Pradines^{1,7,8,9*}

Table 1 *Ex vivo* susceptibility of 18 *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar to chloroquine (CQ), monodesethylamodiaquine (MDAQ), lumefantrine (LMF), dihydroartemisinin (DHA), quinine (QN), mefloquine (MQ), artesunate (AS), pyronardine (PND), piperazine (PPQ) and Proveblue (PVB)

Drug	Isolate IC ₅₀				Resistance or reduced susceptibility	
	Mean	CI 95%	Min	Max	Cut-off	%
CQ	52.2 nM	29.1-93.9	6.1	346.4	77 nM	50.0
MDAQ	9.8 nM	5.5-17.4	1.9	117.1	61 nM	5.6
LMF	4.1 nM	2.1-8.1	0.61	82.9	115 nM	0
DHA	0.72 nM	0.35-1.50	0.1	5.08	12 nM	0
AS	1.35 nM	0.53-3.42	0.12	5.53	12 nM	0
QN	63.1 nM	30.9-128.7	6.2	1430	611 nM	5.6
MQ	30.1 nM	19.4-46.6	7.1	63.4	30 nM	55.6
PND	5.8 nM	3.3-10.1	0.4	19.7	ND	ND
PPQ	32.2 nM	16.5-62.8	2.5	168.0	ND	ND
PVB	5.3 nM	2.8-10.1	0.9	40.2	ND	ND

Mean: geometric mean.

CI 95%: 95% confidence interval.

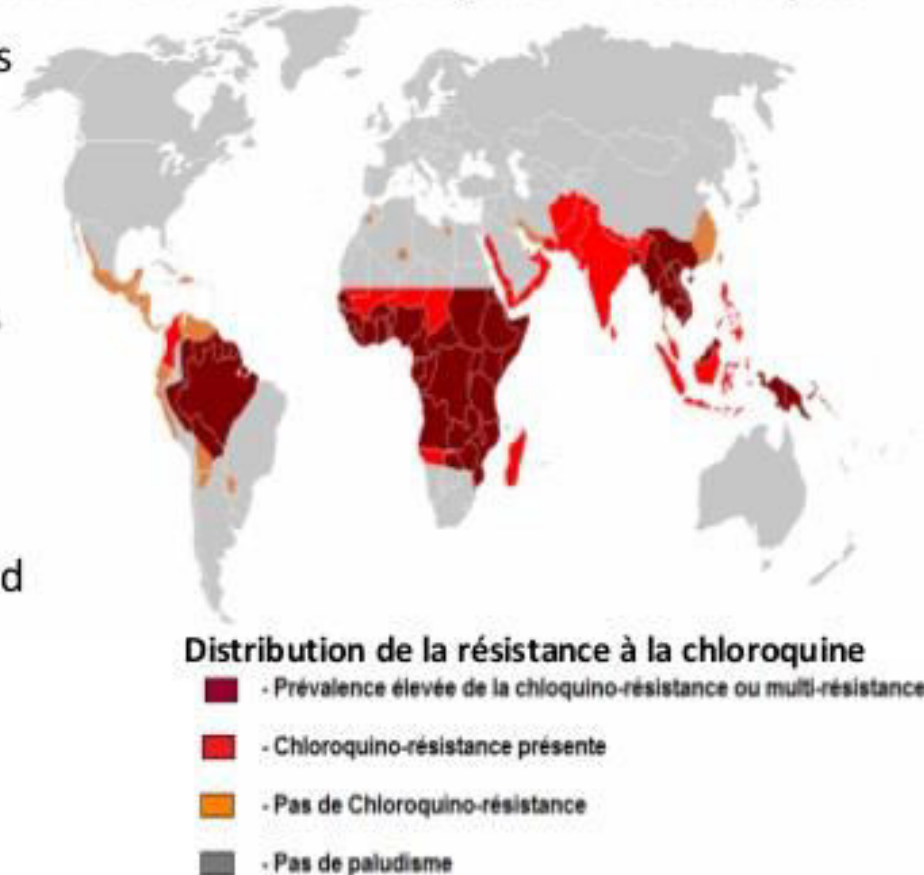
Résistance aux antipaludéens ou chimiorésistance

- ▶ Définition OMS
- ▶ l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet (OMS).



Résistance de *Plasmodium* aux Quinolésiques - Historique

- Les dérivés quinoléiques comme traitement - introduit > 50 ans
- Un premier temps - ces médicaments étaient efficaces
- Quelques années plus tard (1957 - 1970) :
Détection de résistance en Asie du Sud-Est et Amérique latine
- Diffusion vers l'Afrique



(Travassos M. et al. 2009, Wikipedia)

Plasmodium falciparum ++++

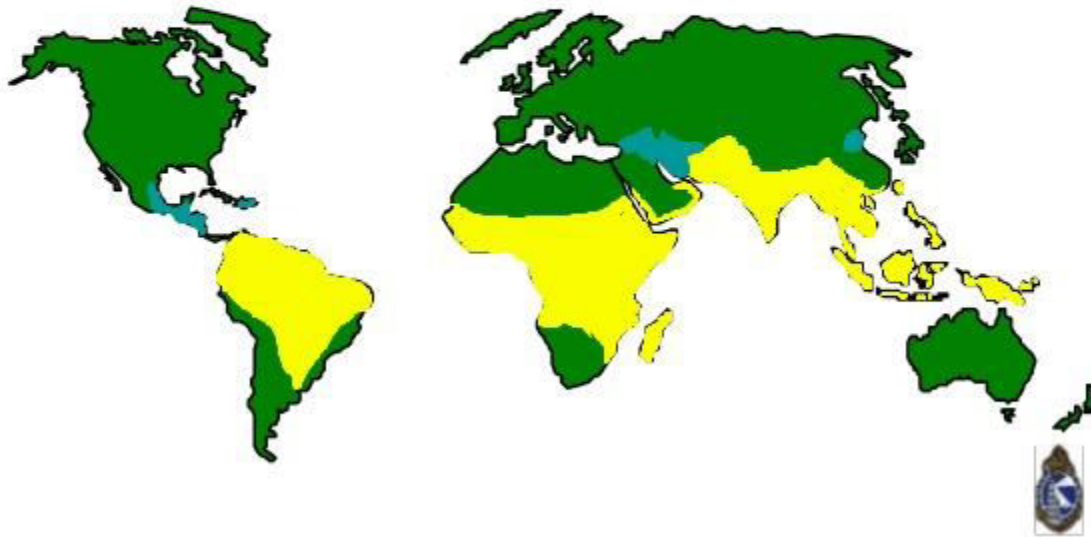
+ - *P. vivax* (Chloroquine).



Chloroquinorésistance de *P. falciparum* en 1961



**Chloroquinorésistance de *P. falciparum*
en 2001**



-
- ▶ La résistance des plasmodium intéresse essentiellement *P. falciparum*, mais des souches de *P. vivax* sont chloroquinorésistantes en Papouasie Nouvelle Guinée, en Asie du sud-est (Birmanie, Vietnam), en Amazonie
 - ▶ D'abord à la **chloroquine**: Dès 1957, les premiers cas de résistance à la chloroquine sont apparus en Asie et en Amérique du sud.
 - ▶ Cette résistance s'est ensuite répandue sur les deux continents, puis en Afrique (1980) où elle touche aujourd'hui la totalité des zones d'endémie palustre.



Causes d'émergences des résistances aux antipaludiques classiques

▶ **Résultat de plusieurs facteurs plus ou moins intriqués :**

- moindre sensibilité des parasites
- concentration du médicament en dessous d'un seuil critique d'efficacité
- pression médicamenteuse prolongée pour les médicaments à demi-vie longue
- utilisation des monothérapies
- utilisation de médicaments de mauvaise qualité (sous dosage, mauvaise conservation etc..)
- Concentration insuffisante du médicament :
 - ▶ traitement mal prescrit
 - ▶ mauvaise observance



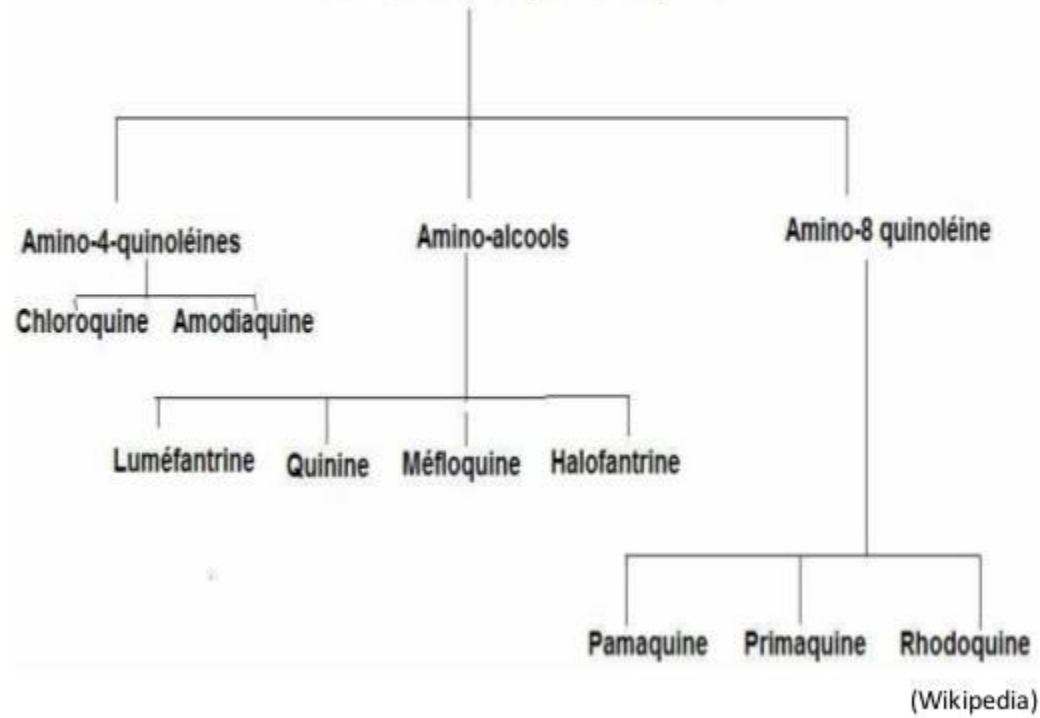
Mécanismes

- 1) à une altération d'enzymes clé qui sont des cibles d'antipaludiques
- 2) à l'altération de l'accumulation de l'antipaludique dans le parasite résultant d'une diminution d'entrée ou d'une augmentation de sortie (efflux) de la molécule

→ voire aux deux



Les dérivés quinoléiques



Quinine

- ▶ La quinine est un schizonticide endo-érythrocytaire.
- ▶ Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *P. falciparum*.
- ▶ elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires
- ▶ Taux de Rce global reste faible / autres.



Emergence des résistances aux antipaludiques classiques

Composé	Année d'utilisation	Année de la 1ère résistance	Délaï d'apparition
QUININE	1630	1910 Brésil	280 ans
CHLOROQUINE	1946	1957 Colombie	12 ans
MEFLOQUINE	1977	1982 Thaïlande	5 ans
PROGUANIL	1948	1949 Royaume Uni	1 an
PYRIMETHAMINE	1951	1952 Gambie	1 an
ATOVAQUONE	1996	1996	0

Chimioprophylaxie du paludisme et prise en charge du paludisme d'importation non compliqué.

http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2006-janvier/DESC-janvier06-Marchou.pdf

Mécanisme de résistance à la quinine

Résistance à La Quinine

Plasmodium falciparum Na⁺/H⁺ exchanger (**PfNHE**)



Une protéine membranaire



Régule le transport des ions dans le cytosol du plasmodium



Impact sur le pH du cytosol



Influence le transport et la liaison de la quinine à sa cible.

- Des mutations sur le gène **pf_nhe** : résistance à la quinine.
- Une surexpression *in vitro* du gène **pf_mdr1** entraîne une résistance à la quinine

(Ferdig et al. 2004; Bennett et al. 2007)



Outils de mesure de la chimiorésistance du P. falciparum

▶ Tests in vivo

1-Test de chimiorésistance **parasitologique**, OMS 1965:
sur 28 j

2-Test d'efficacité thérapeutique (**clinique et
parasitologique**) OMS 1996, modifié 2001



1-Test de chimiorésistance parasitologique

- ▶ L'évaluation de la résistance en fonction de la parasitémie permet de définir trois seuils de résistance
 - résistance de stade RI : disparition des parasites au 7ème jour, suivie d'une réapparition,
 - résistance de stade RII : diminution de la parasitémie sans disparition
 - résistance de stade RIII : aucune diminution de la parasitémie.
- ▶ Les résistances de stade RI, RII, RIII permettent de séparer les pays infectés en 3 groupes 1, 2, 3, appelés par l'OMS les zones A, B, C. Les pays du groupe 0 sont des pays sans paludisme. Tous les pays d'Afrique sub-saharienne sont du groupe 3.



Risques de paludisme (selon l'OMS)

Zones A : RISQUE GÉNÉRALEMENT FAIBLE ET SAISONNIER; pas de risque dans de nombreuses régions (par exemple dans les zones urbaines). P. falciparum absent ou sensible à la chloroquine

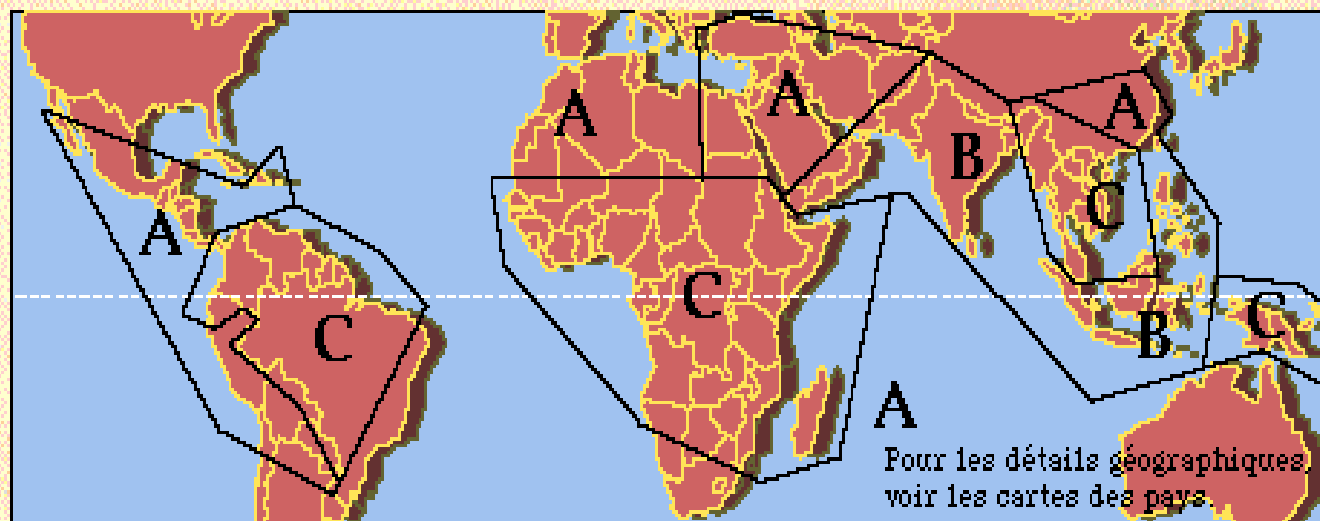
Zones B : RISQUE FAIBLE; la chloroquine protège contre P. vivax ; prise avec du proguanil, elle confère une certaine protection vis-à-vis de P. falciparum .

Zones C : RISQUE ÉLEVÉ EN AFRIQUE, sauf dans quelques régions en altitude. RISQUE FAIBLE EN ASIE ET EN AMÉRIQUE (sauf dans quelques parties du bassin amazonien). P. falciparum résistant à la chloroquine ou multi-résistant. Résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine fréquente en Asie, variable ailleurs.

Zone A

Zone B

Zone C



N.B. :- Pas de paludisme : Maldives, Seychelles, Macao, Hong-Kong, la Réunion, Singapour, Brunei-Darussalam.

- Océan Indien : Ile Maurice: zone A; Comores: Zone C

- en Océanie : paludisme à l'ouest de Vanuatu seulement (Vanuatu inclus en zone C). Antilles: palu en Haïti.

Les recommandations de l'OMS pour l'évaluation d'un médicament antipaludique

Patient suivi 4 semaines (28 jours);
J0= début du traitement (prises supervisées ou non)

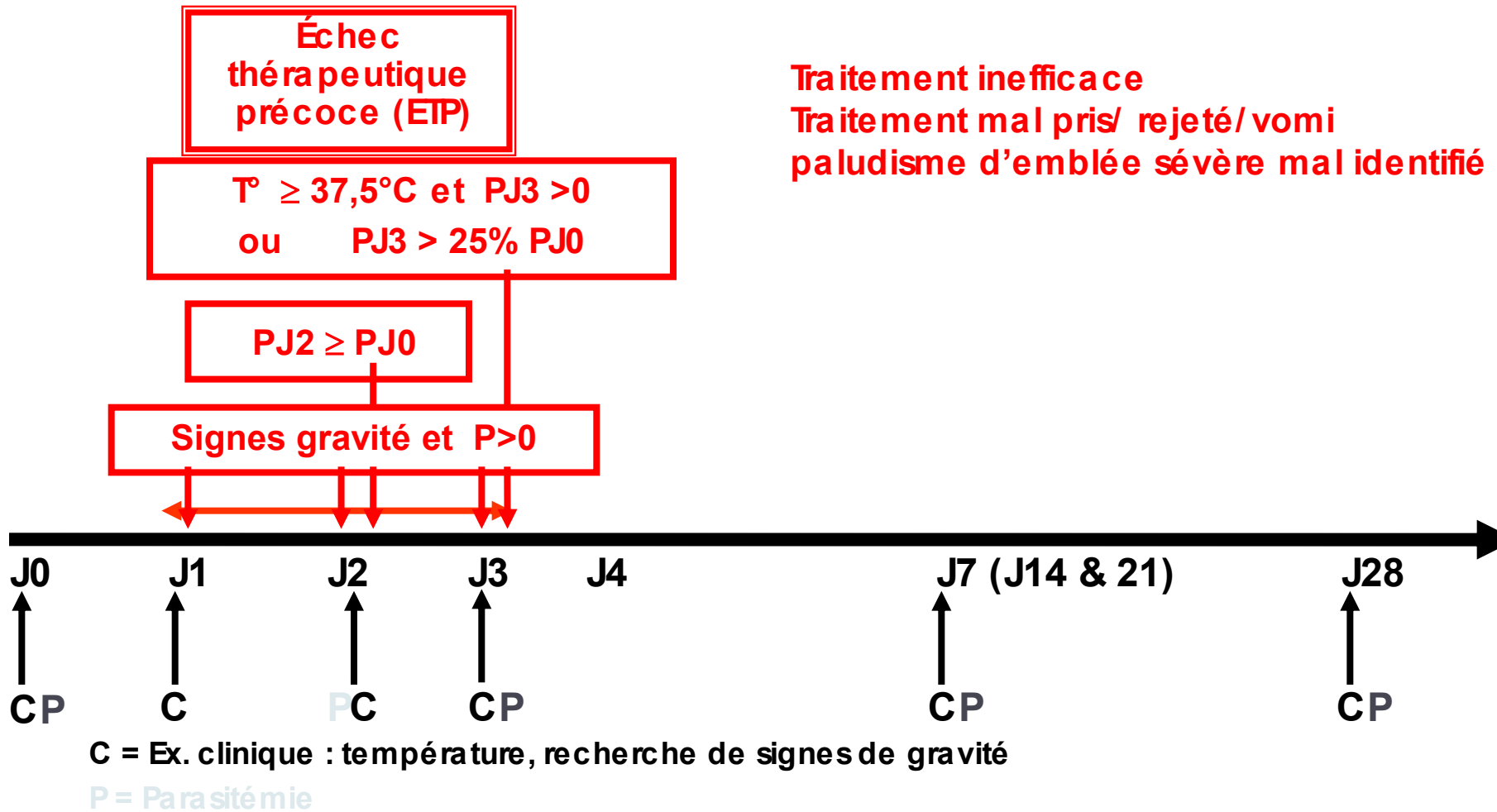
J2 = dernier jour du traitement



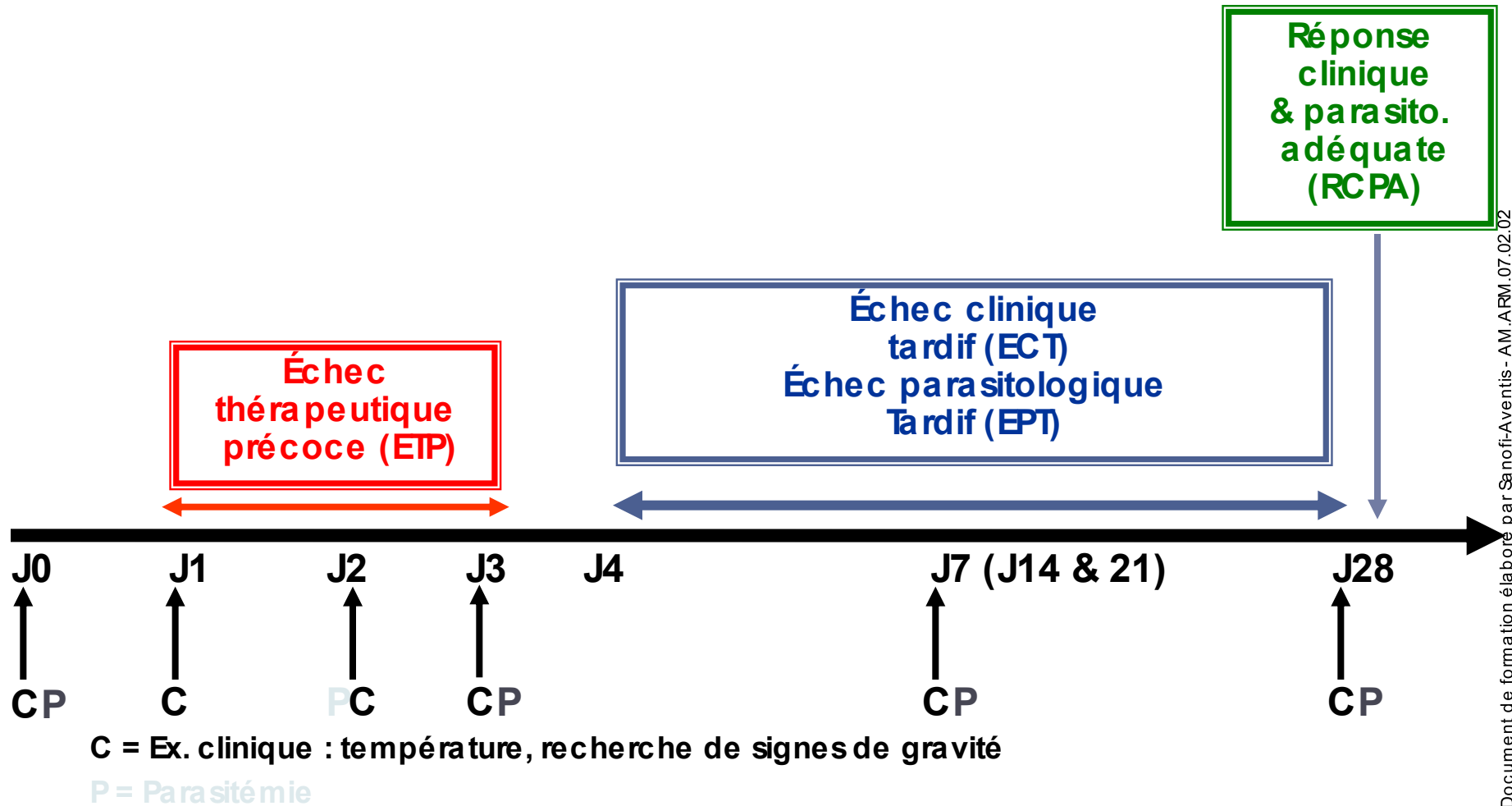
C = Ex. clinique : température, recherche de signes de gravité

P = Parasitémie

Les recommandations de l'OMS pour l'évaluation d'un médicament antipaludique



Les recommandations de l'OMS pour l'évaluation d'un médicament antipaludique

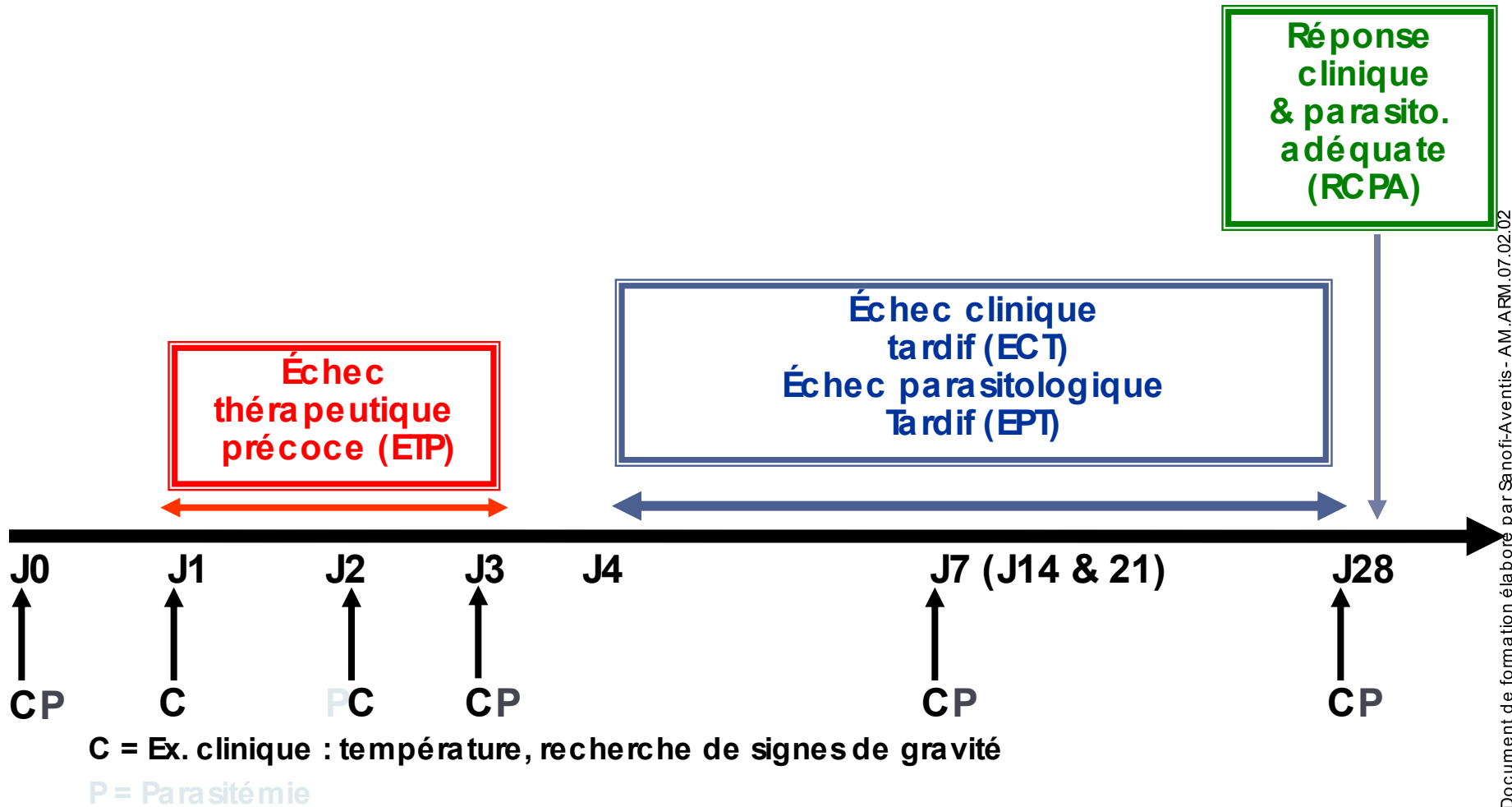


Tests in vitro

- I-Test phénotypique: culture du parasite en présence de concentration croissante de divers médicaments: « antipaludogramme ».
- **IC50** (concentration inhibitrice de 50 %).



Les recommandations de l'OMS pour l'évaluation d'un médicament antipaludique



-
- ▶ 2-Test génotypique: identification de mutations en cause dans la chimiorésistance (biologie moléculaire).



Les recommandations de prise en charge de l'OMS:

RECOMMANDATIONS pour l'évaluation d'un médicament antipaludique

Taux de guérison

- défini parasitologiquement,
- basé sur un minimum de suivi de 28 jours.
- génotypage moléculaire PCR (polymerase chain reaction) pour distinguer les parasites recrudescents des infections nouvellement acquises.

Révision et changement de politique vis-à-vis du traitement antipaludique quand taux de guérison < 90 % avec recommandations courantes

Traitement antipaludique nouvellement recommandé doit présenter dans les études cliniques un taux moyen de guérison \geq à 95%

Cas clinique

- ▶ **Quelle sont les mesures préventives pour ce patient?**
 1. Prophylaxie si voyage par la méfloquine
 2. Prophylaxie par doxycycline
 3. Absence d'indication pour la chimioprophylaxie
 4. Répulsif d'insectes en spray
 5. Prophylaxie par chloroquine



Cas clinique

- ▶ **Quelle sont les mesures préventives pour ce patient?**
- 1. Prophylaxie si voyage par la méfloquine
- 2. **Prophylaxie par doxycycline**
- 3. Absence d'indication pour la chimioprophylaxie
- 4. **Répulsif d'insectes en spray**
- 5. Prophylaxie par chloroquine

Le Caméroun est un pays qui fait partie du groupe 3
Le patient a présente des troubles neuropsychiques à la méfloquine





La chimioprophylaxie

Tableau 5. Chimioprophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistance (BEH 2013)

	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	Chloroquine 100 mg par jour (<i>Nivaquine</i> 1 cp/jour) Séjour + 4 semaines après		Chloroquine 1,5 mg/kg/jour (<i>Nivaquine</i> susp. buvable) Séjour + 4 semaines après
Groupes 2	Chloroquine 100 mg/jour + proguanil 200 mg/jour (<i>Nivaquine</i> 1 cp/jour + <i>Paludrine</i> 2 cp/jour ou <i>Savarine</i> 1 cp/jour) Séjour + 4 semaines après		Chloroquine + proguanil (<i>Nivaquine</i> 1,5 mg/kg/jour + <i>Paludrine</i> 3 mg/kg/jour) Séjour + 4 semaines après
Groupes 2 et 3	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (<i>Malarone</i> 1 cp/jour) Séjour + 1 semaine après		>5 et < 7kg : 1/2cp/jour (<u>hors AMM</u>) ≥7 et < 11 kg : 3/4 cp/jour (<u>hors AMM</u>) ≥ 11 kg et < 40 kg : Atovaquone 62,5 mg + proguanil 25 mg (<i>Malarone</i> enfant 1 cp/10 kg/)) Séjour + 1 semaine après
Groupes 3	Méfloquine 250 mg (<i>Lariam</i> 1 cp. par semaine) 10 jours avant + séjour + 3 semaines après		Si > 15 kg : méfloquine 250 mg (<i>Lariam</i> 5 mg/kg par semaine, cp. sécables) 10 jours avant + séjour + 3 semaines après
	Doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline) Séjour + 4 semaines après	Déconseillée	Si > 8 ans : doxycycline 100 mg (monohydrate de doxycycline) Si < 40 kg : doxycycline 50 mg/jour Séjour + 4 semaines après

Les autres mesures préventives

- ▶ la réduction du nombre des piqûres (utilisation de moustiquaires à imprégnation durable d'insecticides...)
- ▶ la lutte antivectorielle qui vise les anophèles adultes et surtout les stades larvaires Produits abandonnés, on utilise des produits à effet choc.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

