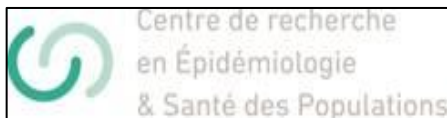


L'artésunate et paludisme grave

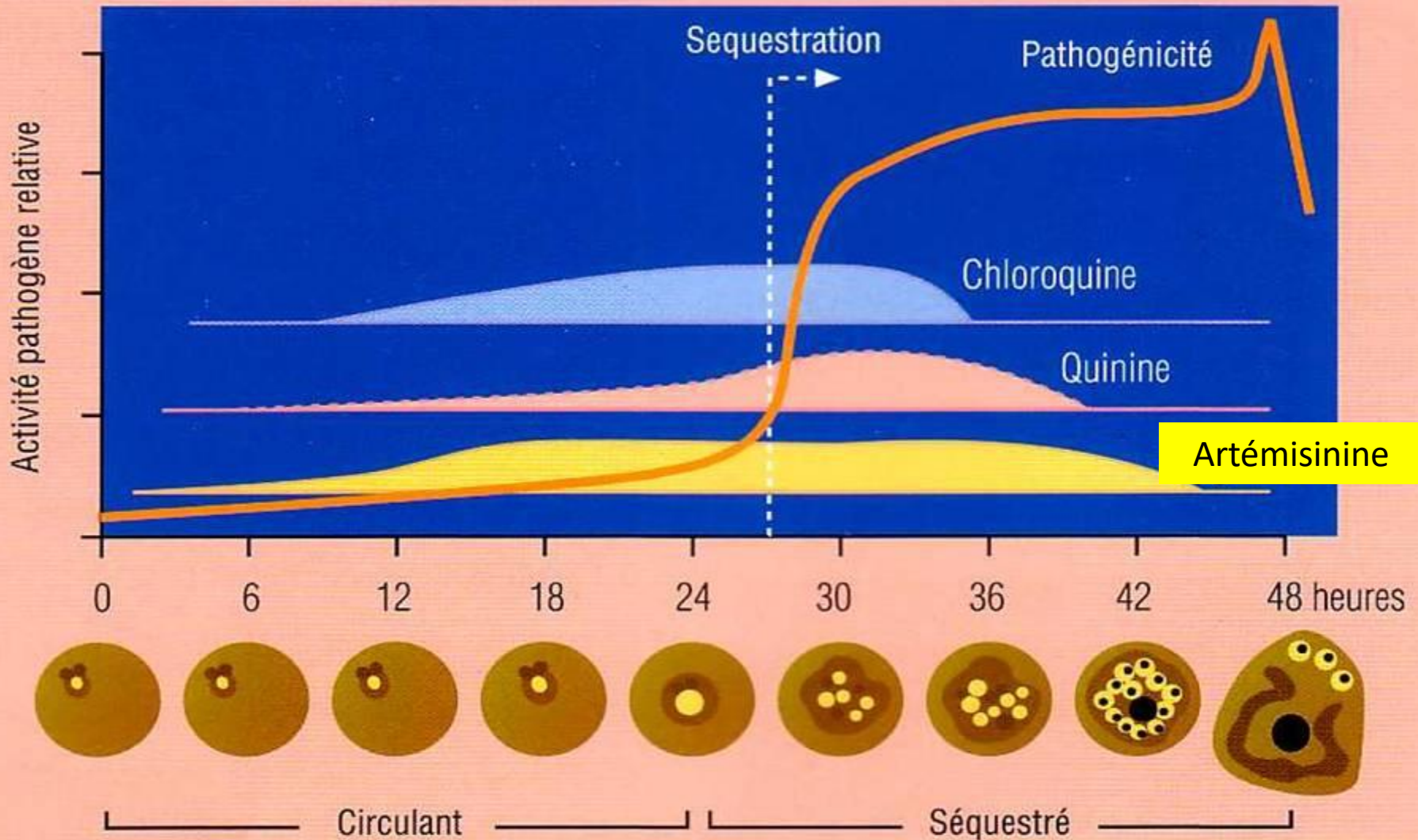
Actualités

Pr. Stéphane Jauréguiberry

- Service des maladies infectieuses et médecine tropicale, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
- CESP INSERM / Université Paris Saclay, France
 - Centre National de Référence du Paludisme
 - Société de Médecine des Voyages

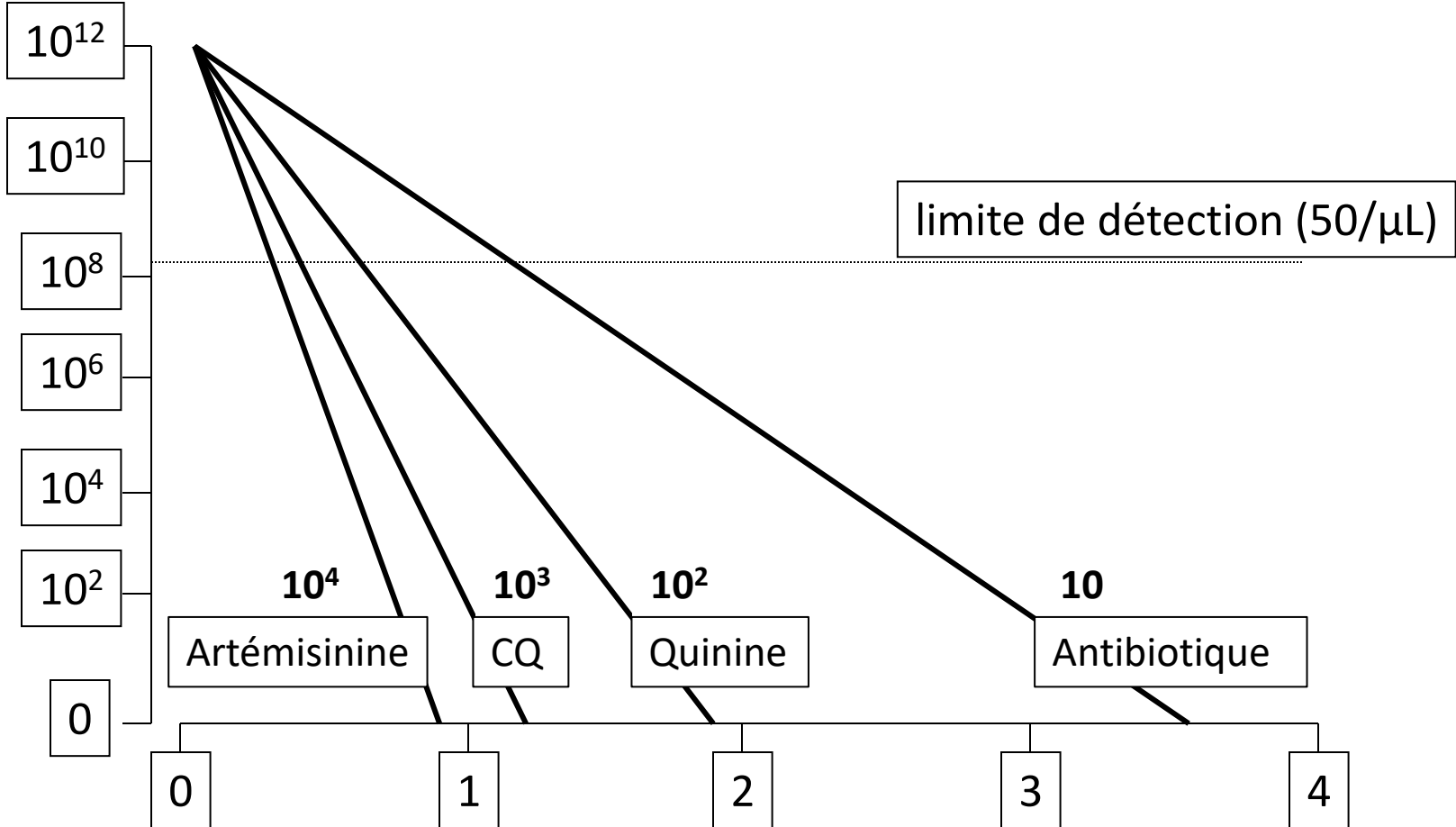


Activité de 3 thérapeutiques antipaludique en fonction de l'âge parasitaire intra-érythrocytaire de *P. falciparum* (White *et al.* 1989)



Rapport de réduction parasitaire in vivo parasitémie initiale/parasitémie à 48h

charge parasitaire



CQ : chloroquine

Semaines

White *et al.* AAC. 1997

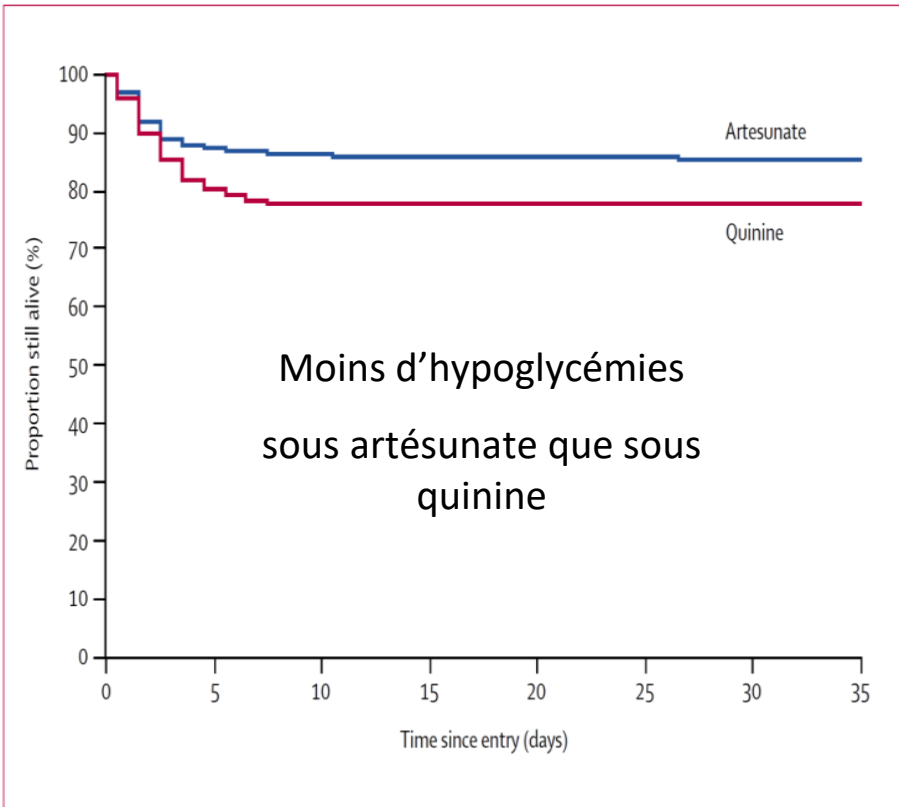
ASIE

www.thelancet.com

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

Lancet 2005; 366: 717-25

1461 patients (surtout adultes)



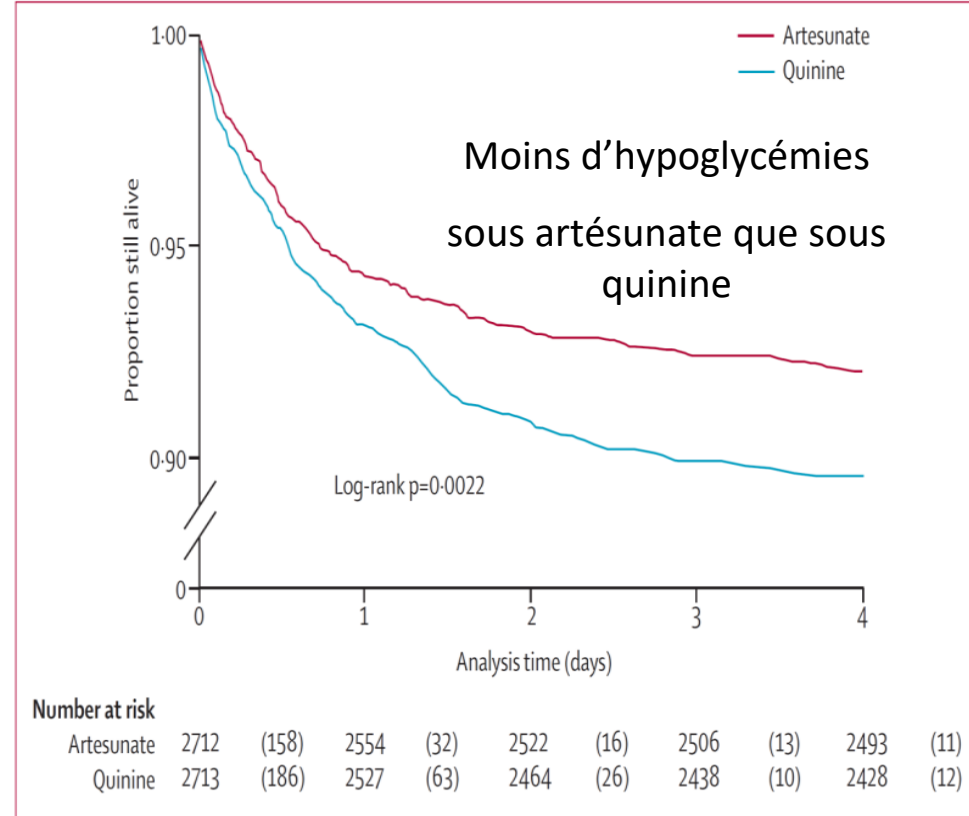
AFRIQUE

www.thelancet.com

Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial

November 8, 2010
DOI:10.1016/S0140-6736(10)61924-1

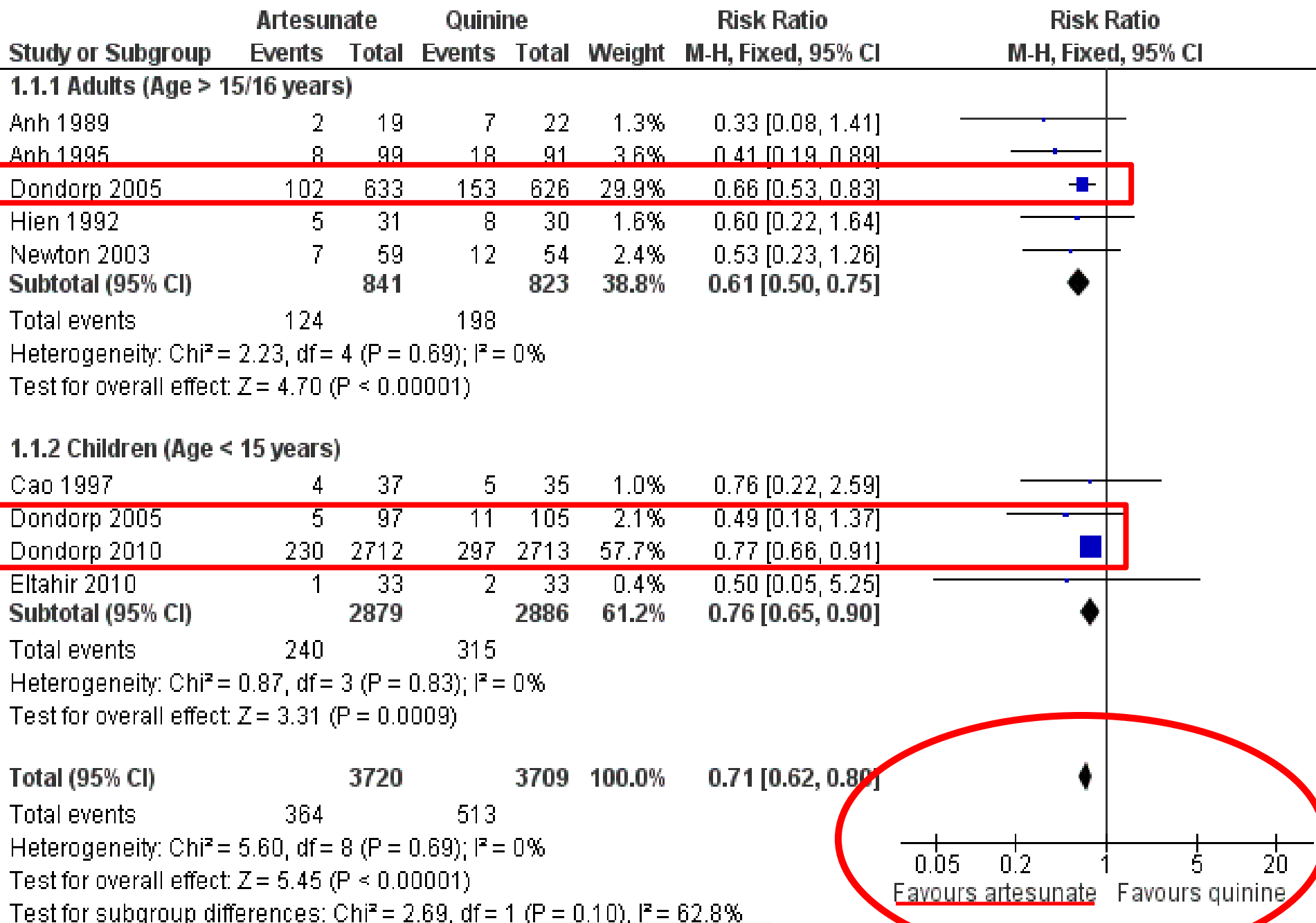
5425 patients (enfants)

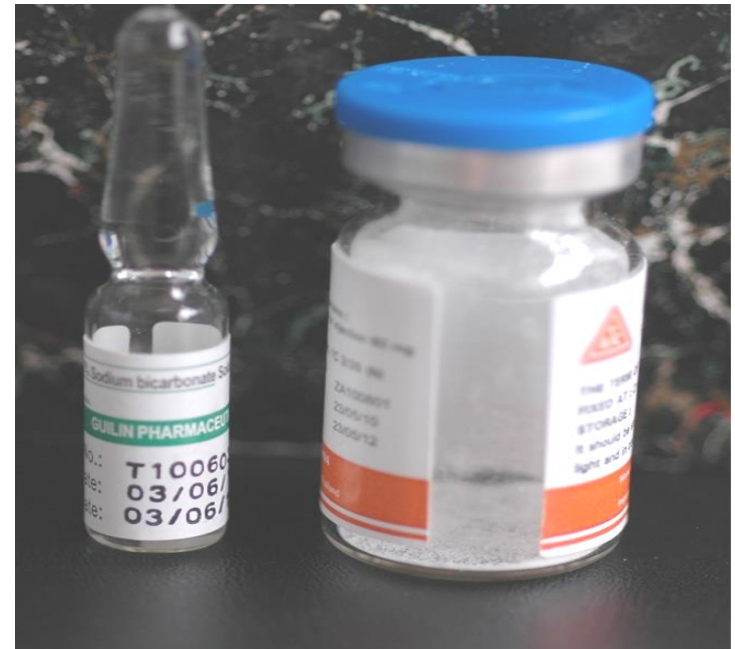


Bénéfice en terme de mortalité

	Number of patients	Artesunate mortality	Quinine mortality	OR (95% CI)	p	Ratio of OR (95% CI)
Blood-smear positive	1382	105 of 689 (15%)	167 of 693 (23%)	0.62 (0.47-0.82)	0.0007	2.84 (0.36-22.2)
Blood-smear negative	79	2 of 41 (5%)	7 of 38 (18%)	0.22 (0.03-1.68)	0.11	
Adult	1259	102 of 531 (16%)	153 of 626 (24%)	0.61 (0.46-0.81)	0.0005	1.42 (0.41-4.85)
Child	202	5 of 97 (5%)	11 of 105 (11%)	0.43 (0.13-1.42)	0.15	
Male	1075	78 of 546 (14%)	123 of 529 (23%)	0.56 (0.41-0.77)	0.0003	0.81 (0.43-1.53)
Female	386	29 of 184 (16%)	41 of 202 (20%)	0.69 (0.40-1.21)	0.19	
Pregnant female	49	2 of 23 (9%)	3 of 26 (12%)	0.75 (0.09-6.41)	0.79	1.11 (0.12-10.25)
Non-pregnant female	337	27 of 161 (19%)	38 of 176 (22%)	0.68 (0.38-1.20)	0.18	
Pre-treatment	309	19 of 167 (11%)	37 of 142 (26%)	0.40 (0.21-0.75)	0.003	0.6 (0.3-1.21)
No pre-treatment	1152	88 of 563 (16%)	127 of 529 (22%)	0.66 (0.49-0.9)	0.008	
Low mortality site	783	34 of 397 (9%)	59 of 386 (15%)	0.53 (0.34-0.83)	0.005	0.83 (0.47-1.47)
High mortality site	678	73 of 333 (22%)	105 of 345 (30%)	0.64 (0.45-0.91)	0.01	
"Severe malaria"	1050	101 of 509 (20%)	152 of 541 (28%)	0.65 (0.48-0.87)	0.003	1.58 (0.56-4.58)
Not "severe malaria"	411	6 of 221 (3%)	12 of 190 (6%)	0.41 (0.15-1.11)	0.07	
Cerebral malaria*	563	82 of 272 (30%)	108 of 291 (37%)	0.71 (0.49-1.02)	0.06	1.61 (0.87-2.98)
Not cerebral malaria*	820	23 of 418 (6%)	49 of 402 (12%)	0.44 (0.27-0.73)	0.001	
Renal failure*	282	51 of 136 (38%)	76 of 146 (52%)	0.51 (0.31-0.84)	0.007	0.74 (0.39-1.41)
No renal failure*	1026	47 of 525 (9%)	65 of 501 (13%)	0.69 (0.46-1.02)	0.06	
Unspecified*	74	7 of 28 (25%)	16 of 46 (35%)	0.66 (0.21-2.05)	0.47	
Hyperparasitaemia*	229	28 of 121 (23%)	57 of 108 (53%)	0.26 (0.14-0.49)	0.0001	
No hyperparasitaemia*	1153	77 of 568 (14%)	100 of 585 (17%)	0.77 (0.55-1.07)	0.11	
Unspecified	55	6 of 24 (25%)	16 of 29 (55%)	0.81 (0.24-2.74)	0.75	
Acidosis*	613	77 of 294 (26%)	121 of 319 (38%)	0.58 (0.41-0.82)	0.002	0.83 (0.37-1.84)
No acidosis*	642	14 of 338 (4%)	18 of 304 (6%)	0.7 (0.34-1.43)	0.32	
Unspecified*	127	14 of 57 (25%)	18 of 70 (26%)	1.05 (0.45-2.43)	0.91	
Shock*	165	12 of 75 (16%)	27 of 90 (30%)	0.35 (0.15-0.85)	0.02	0.54 (0.21-1.37)
Not shocked*	1217	93 of 614 (15%)	130 of 603 (22%)	0.66 (0.49-0.87)	0.006	
Hyperparasitaemia*	229	28 of 121 (23%)	57 of 108 (53%)	0.26 (0.14-0.49)	0.0001	0.34 (0.17-0.69)
No hyperparasitaemia*	1153	77 of 568 (14%)	100 of 585 (17%)	0.77 (0.55-1.07)	0.11	

All analyses stratified by study site, and done by intention to treat unless otherwise indicated.²⁹ *Done on confirmed malaria (smear-positive) subset.

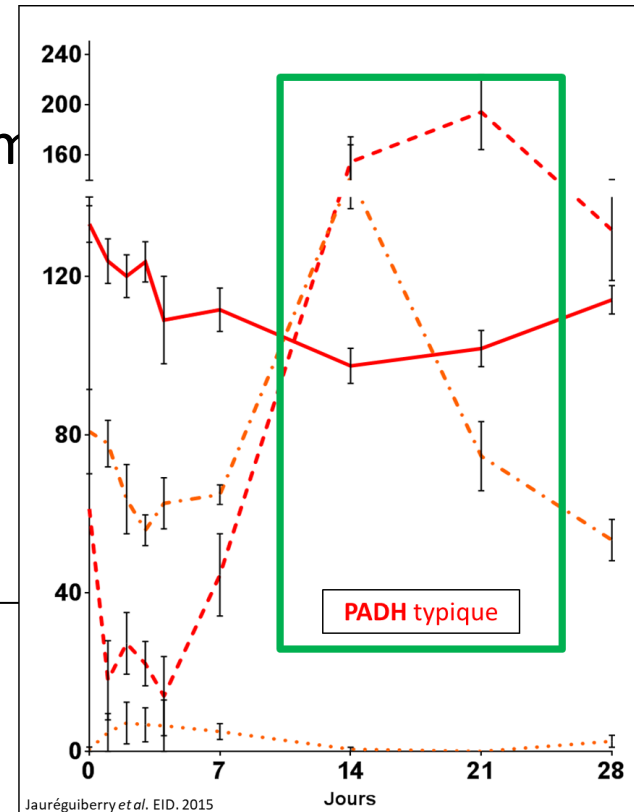


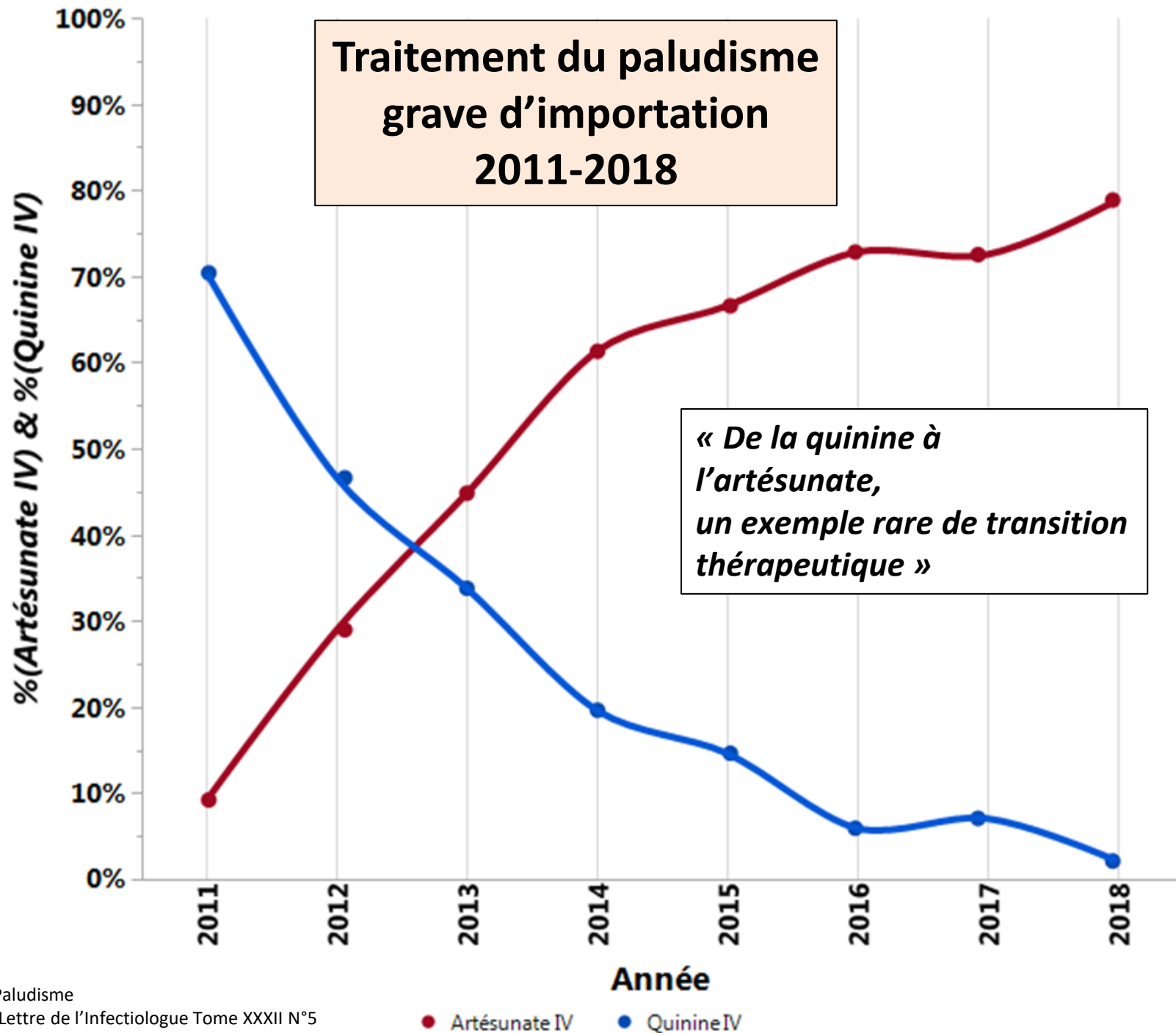


TTT : Artésunate IV

- 2,4 mg/kg H0, H12, H24, H48...max 9 doses (7 jours de traitement)
- Une fois les critères de gravité disparus et relai *per os* OK
 - en moyenne 3 à 4 doses IV
- Pas d'adaptation de doses en cas IHC, IRA : mais ECG à faire
 - $\frac{1}{2}$ vie courte : 45'
 - 2.4 mg/kg/dose (adulte)
- TTT de relai **OBLIGATOIRE** → TTT accès sim
 - Arténimol/Pipéraquine
 - Artémether/Luméfantrine
 - Atovaquone/Proguanil
- SUIVI : J0, J3, J7, **J14, J21**, J28 (PUT ANSM)

PADH !! Bilan d'hémolyse





France 2011-2017

Etude observationnelle

PG : 1084 AS vs. 460 Q

Score de propension

Pas de différence

→ Mortalité (2,9% vs. 3,9%)

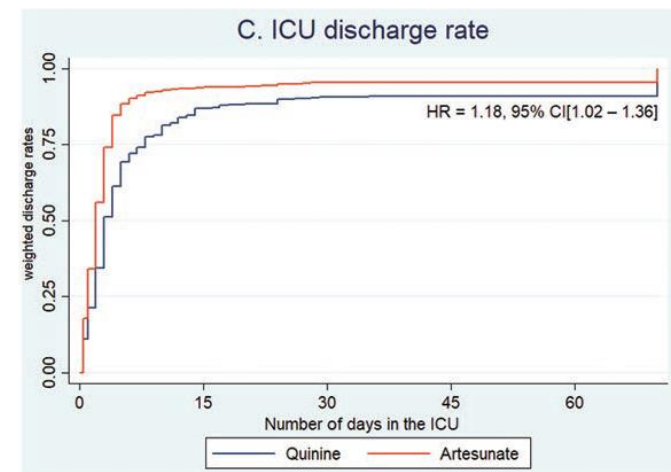
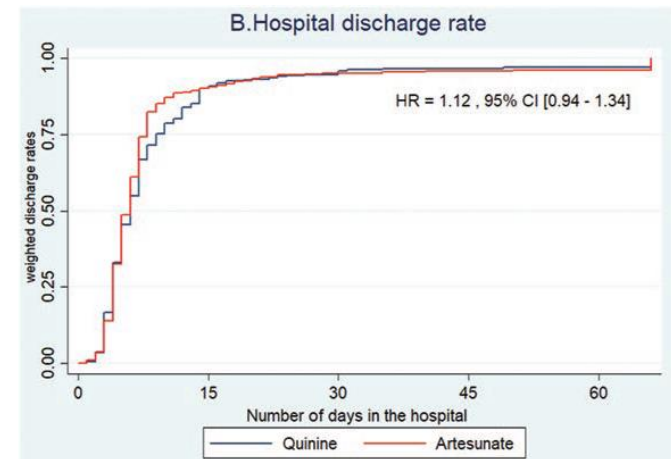
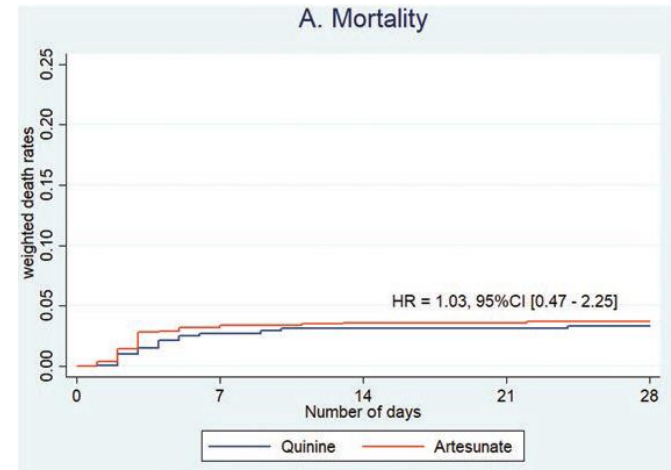
→ Durée

d'hospitalisation

Différence significative

→ Durée de réanimation
(gain médian de 1 jour)

El Ket et al. CID. 2020

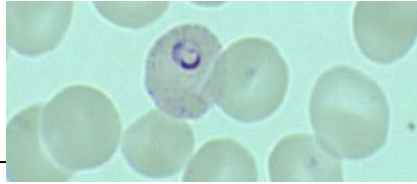


UN MOT SUR LA PADH...

Et sur la tolérance en général :

Roussel et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 10, 15 November 2021, Pages 1795–1804,
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab133>

M. Padpo, gendarme en « mission », retour Mali, J8, PG à *P. falciparum*
(insuffisance rénale 200 $\mu\text{mol/L}$, confusion, $\text{Pi} > 4\%$, lactates 3 mmol/L)

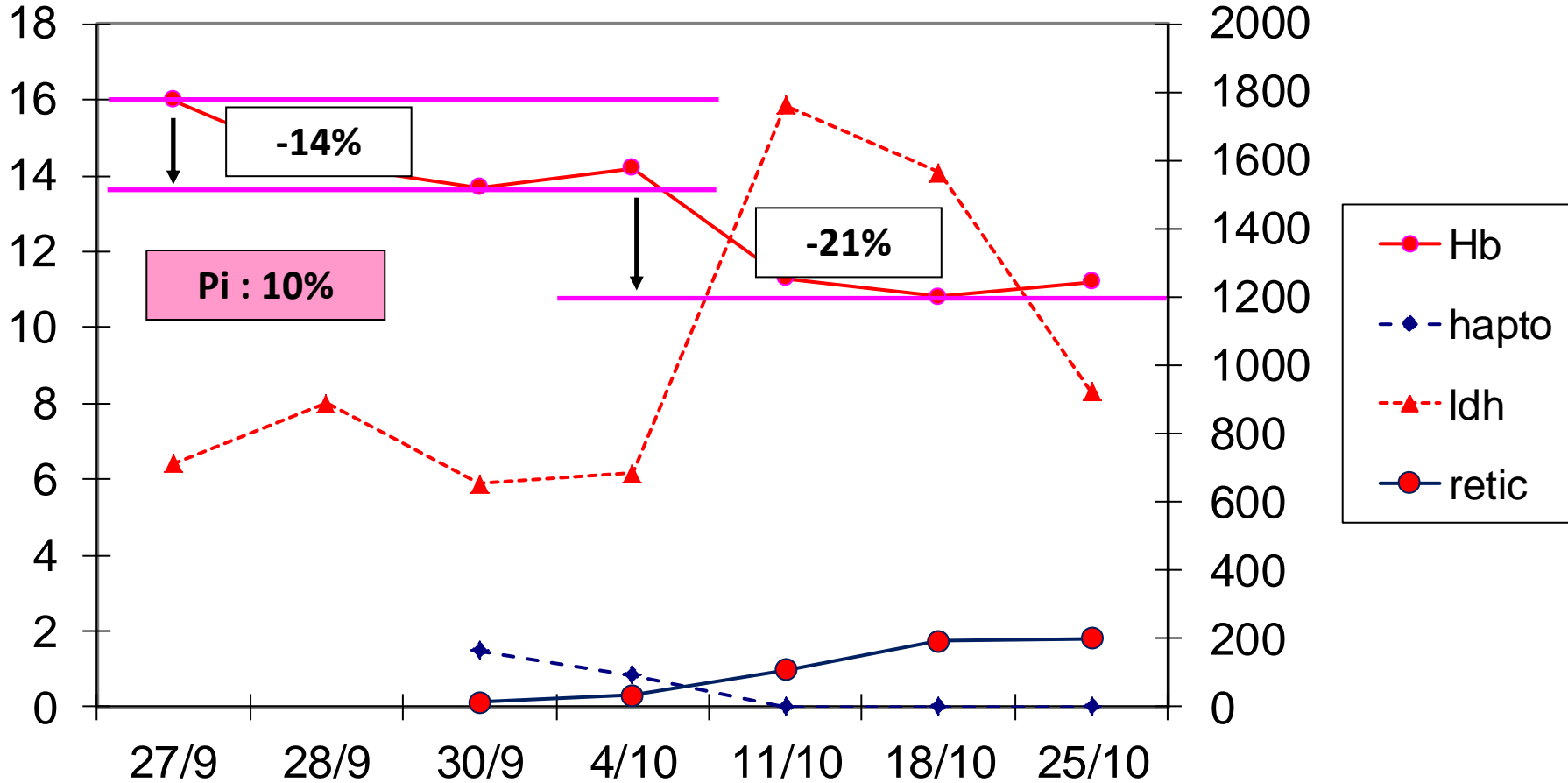


Hb (g/dL)

Haptoglobine (g/L)

LDH (UI/L)

Réticulocytes (giga/L)



Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications

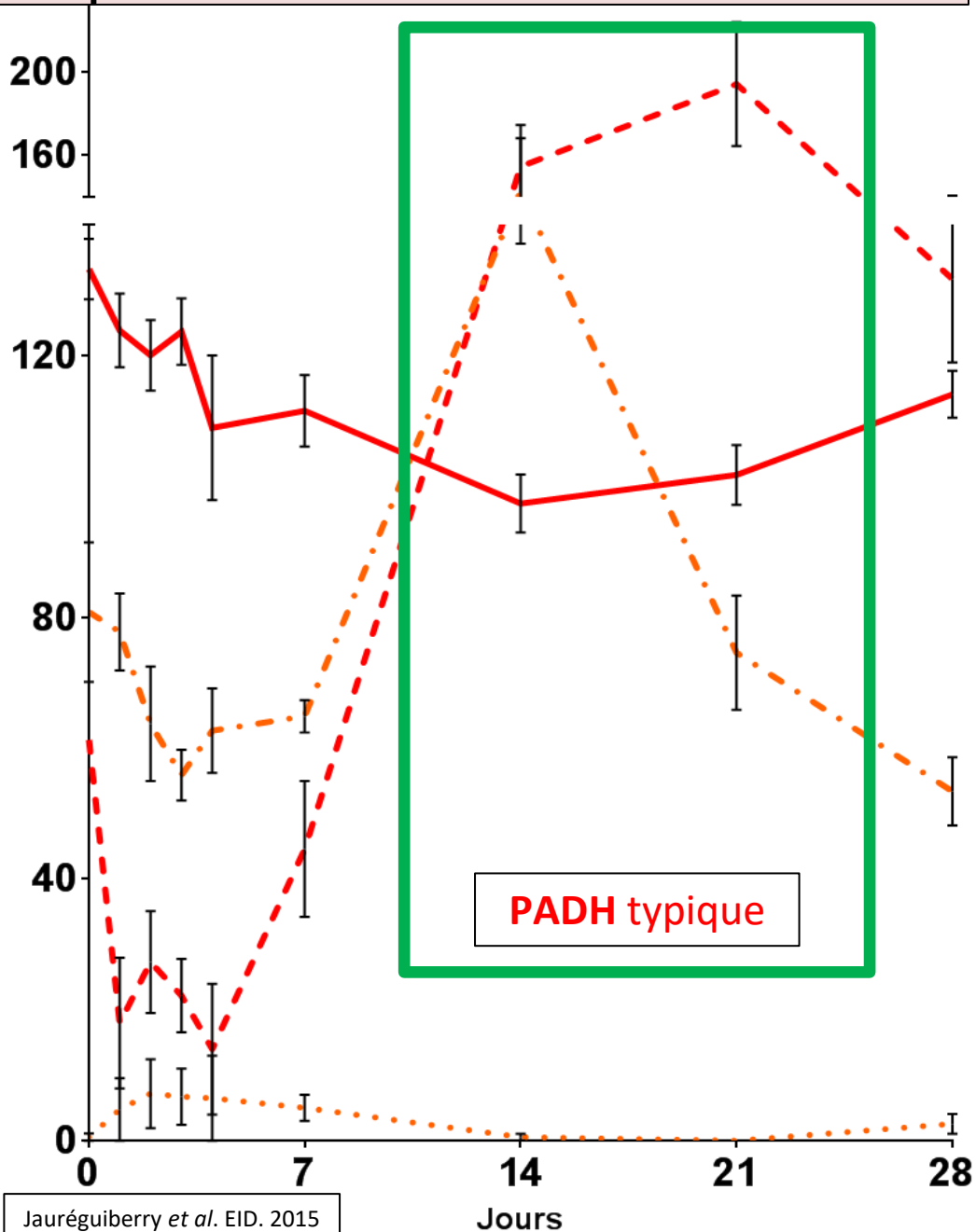


Camille Roussel, MSc¹, Eric Caumes, MD^{2,3}, Marc Thellier, MD^{3,4,5}, Papa Alioune Ndour, PhD¹, Pierre A. Buffet, MD, PhD¹, and Stéphane Jauréguiberry, MD, PhD^{2,3,4*}

Critères Dg	Tout épisode hémolytique retardé entre J7 et J30, après l'initiation de l'AS
Design	Etude rétrospectives : 12 Etude prospective : 1 Cas cliniques : 7
N patients	624
Outcome	/ 574 pts 23 † : 4% Aucun mort en rapport avec AS
Effets secondaires	Hépatite ++, neuro, rénal ?, cutanée, cardiaque ??
PADH	15%
Transfusion	50%

Plewes, et al. Mal J . 2016 : 1 cas d'IRA post PADH (/ hémoglobinurie massive)

Expérience hors zone d'endémie



Jauréguiberry *et al.* EID. 2015

Hors zone d'endémie
Jusqu'en 2011...
Efficacité conforme à la littérature

Zoller, *et al.* EID. 2011

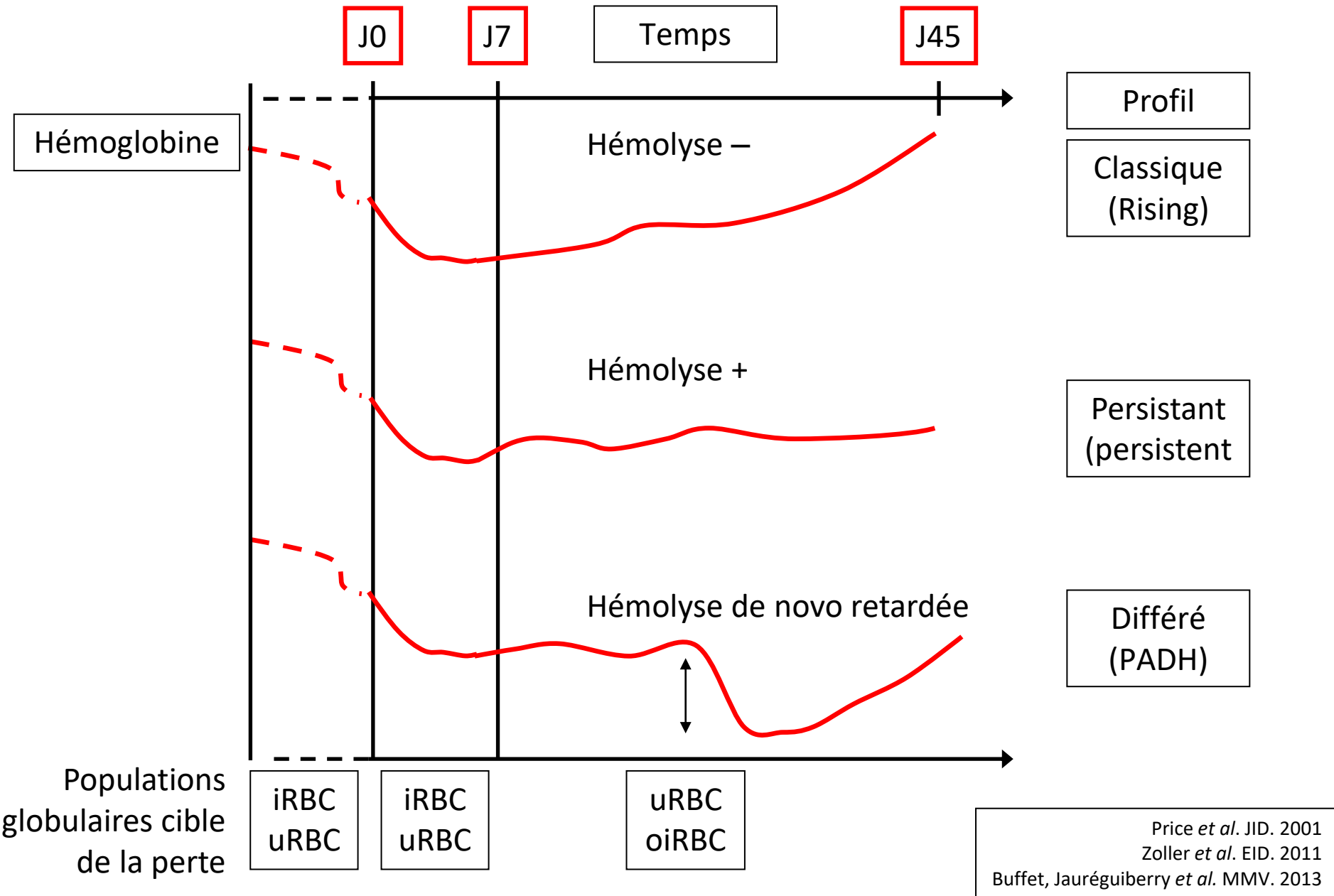
**Tolérance :
ANEMIE
HEMOLYTIQUE
DIFFEREE !**

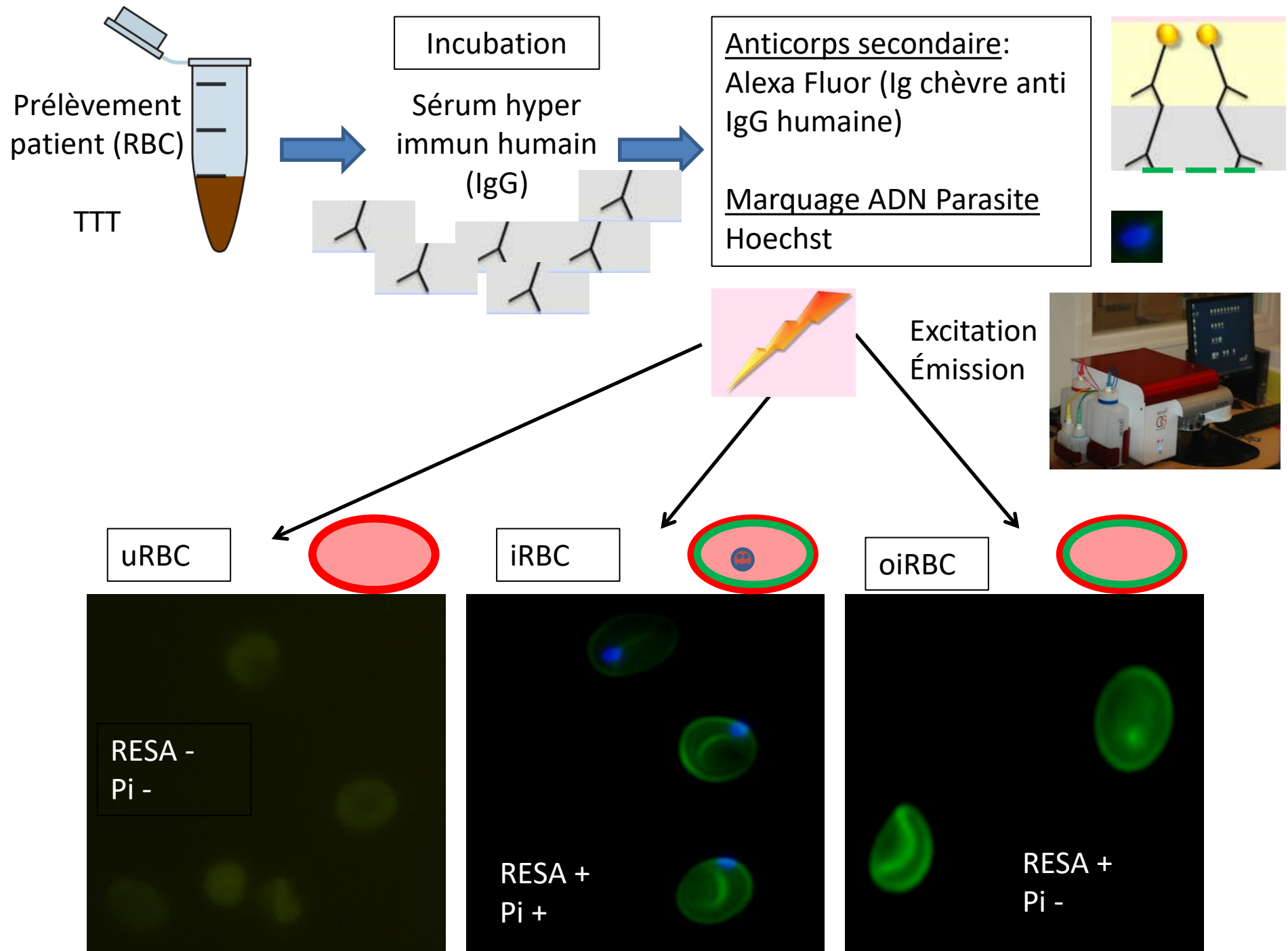
Pas sous Quinine
Causes habituelles : non
20 à 30%
A l'import,
En Afrique, en Asie

PADH typique

Zoller 2011
Buffet,
Jauréguiberry 2013
Jauréguiberry,
Ndour 2014
Rolling 2014
Jauréguiberry 2015
Kurth 2015
Plewes 2015
Rolling 2013
Sowunmi 2015
Roussel 2021

Approche « corpusculo chronologique »

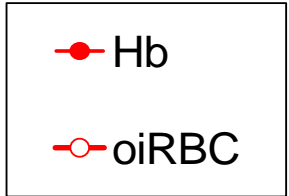
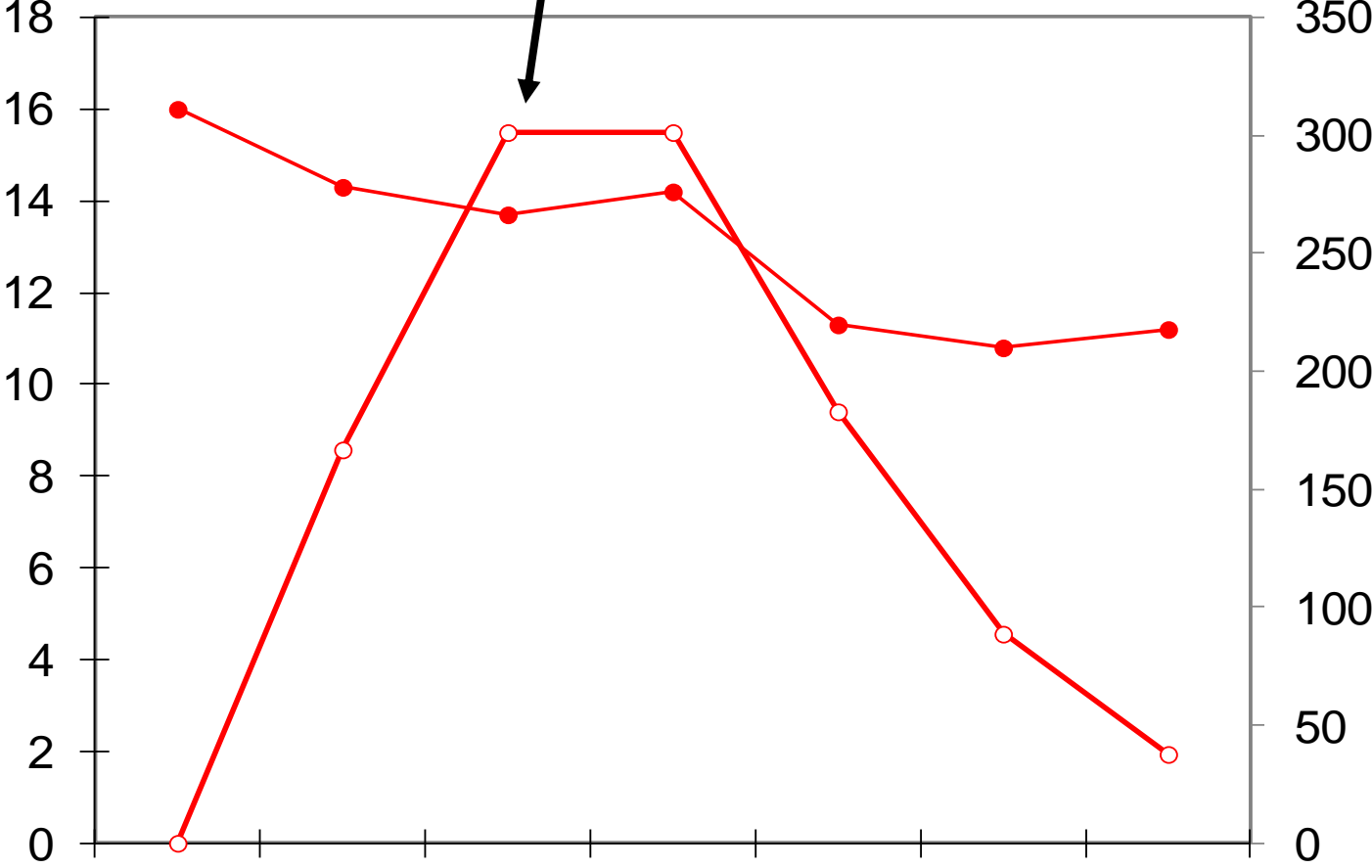




Concentration de pittés durant la première semaine

Hb (g/dL)

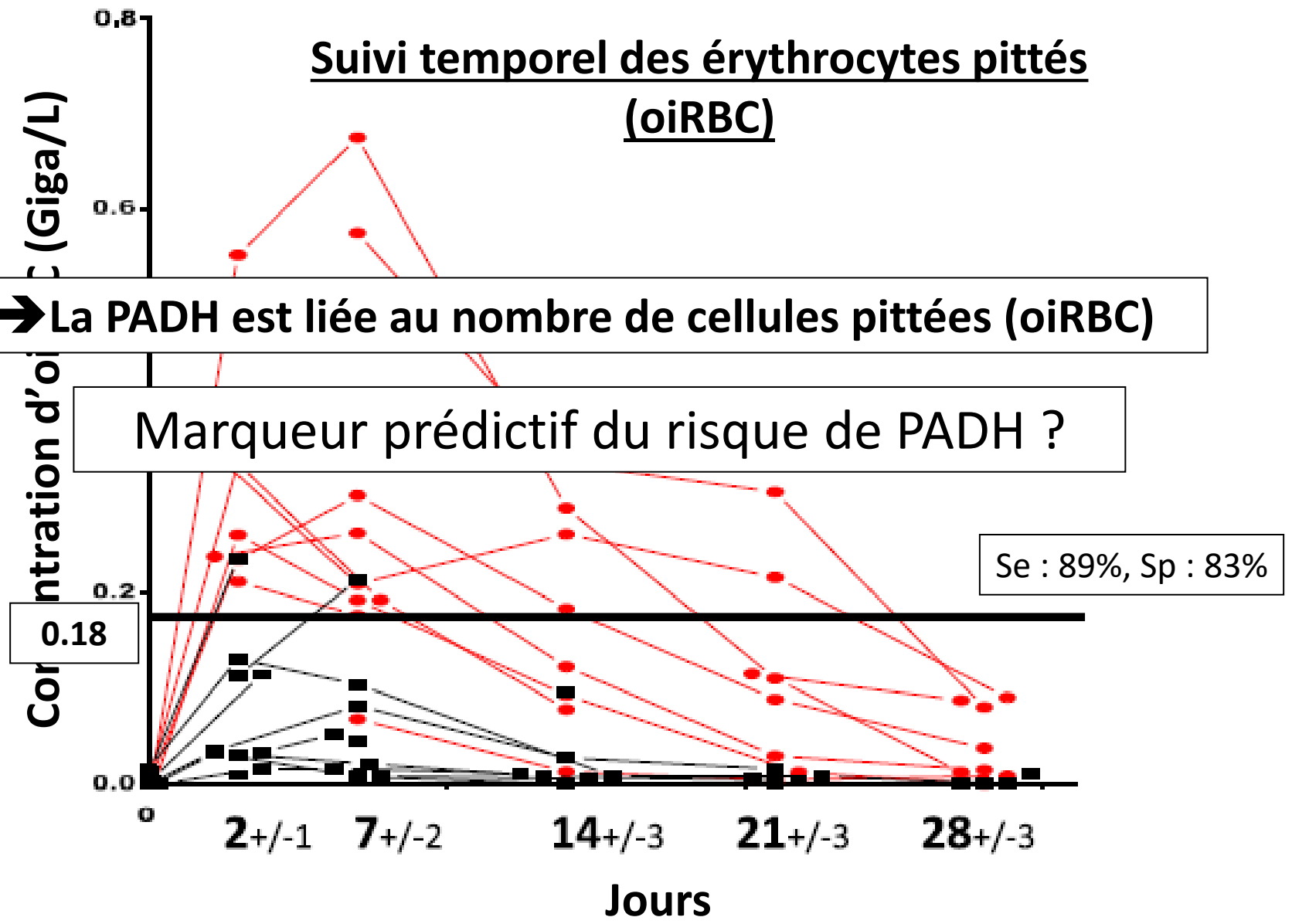
oiRBC (érythrocytes pittés) millions/L



Suivi temporel des érythrocytes pittés (oiRBC)

→ La PADH est liée au nombre de cellules pittées (oiRBC)

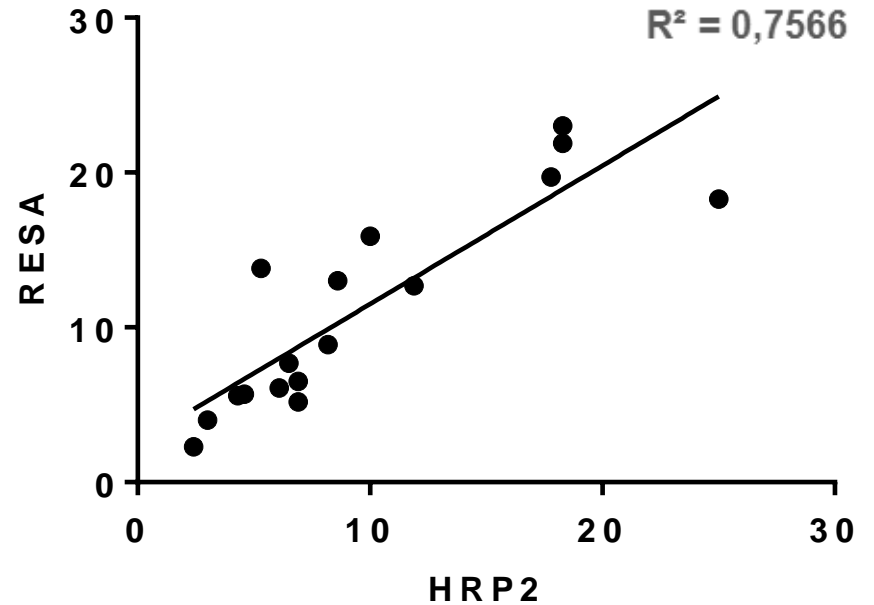
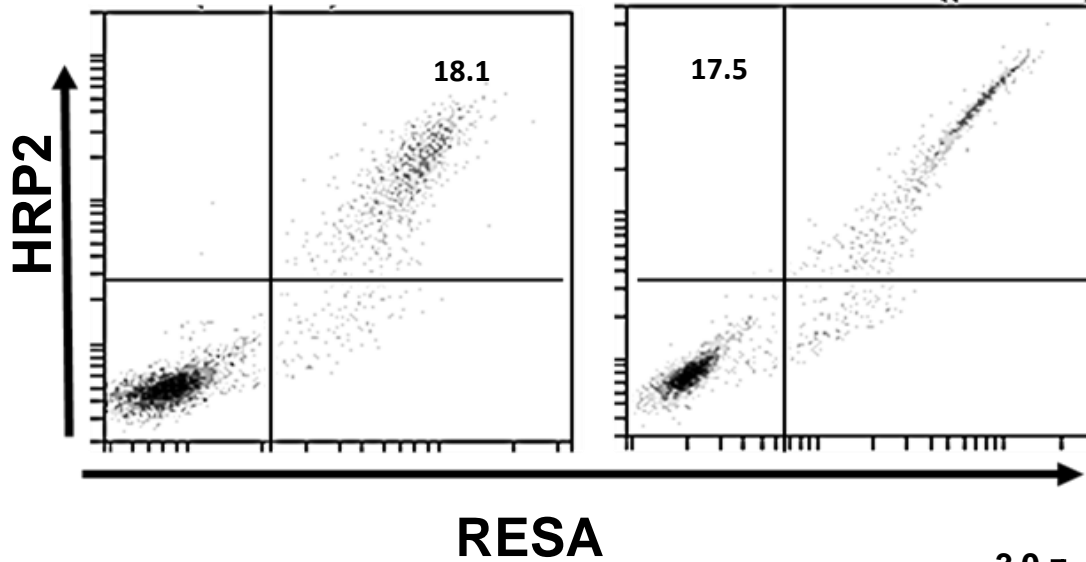
Marqueur prédictif du risque de PADH ?



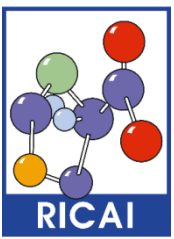
Corrélation oiRBC et HRP2

Day 3

Day 3



Titration de l'HRP2 par bandelette HRP2 à J3



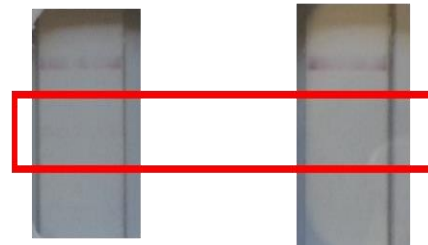
1 **2**

HRP2



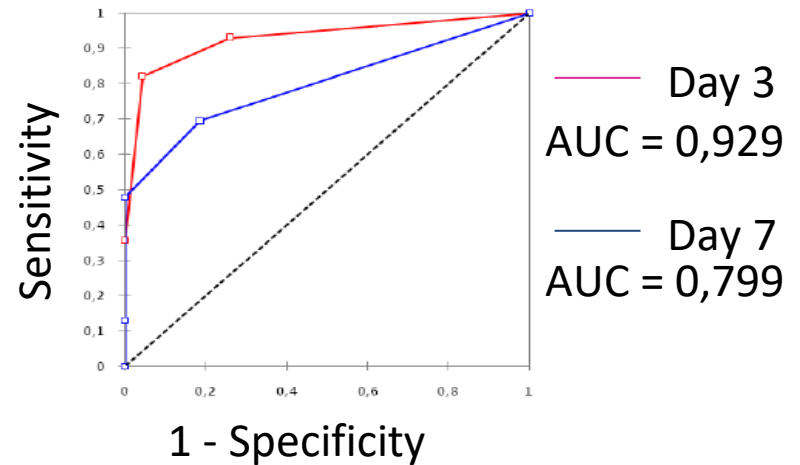
PADH

HRP2



Non
PADH

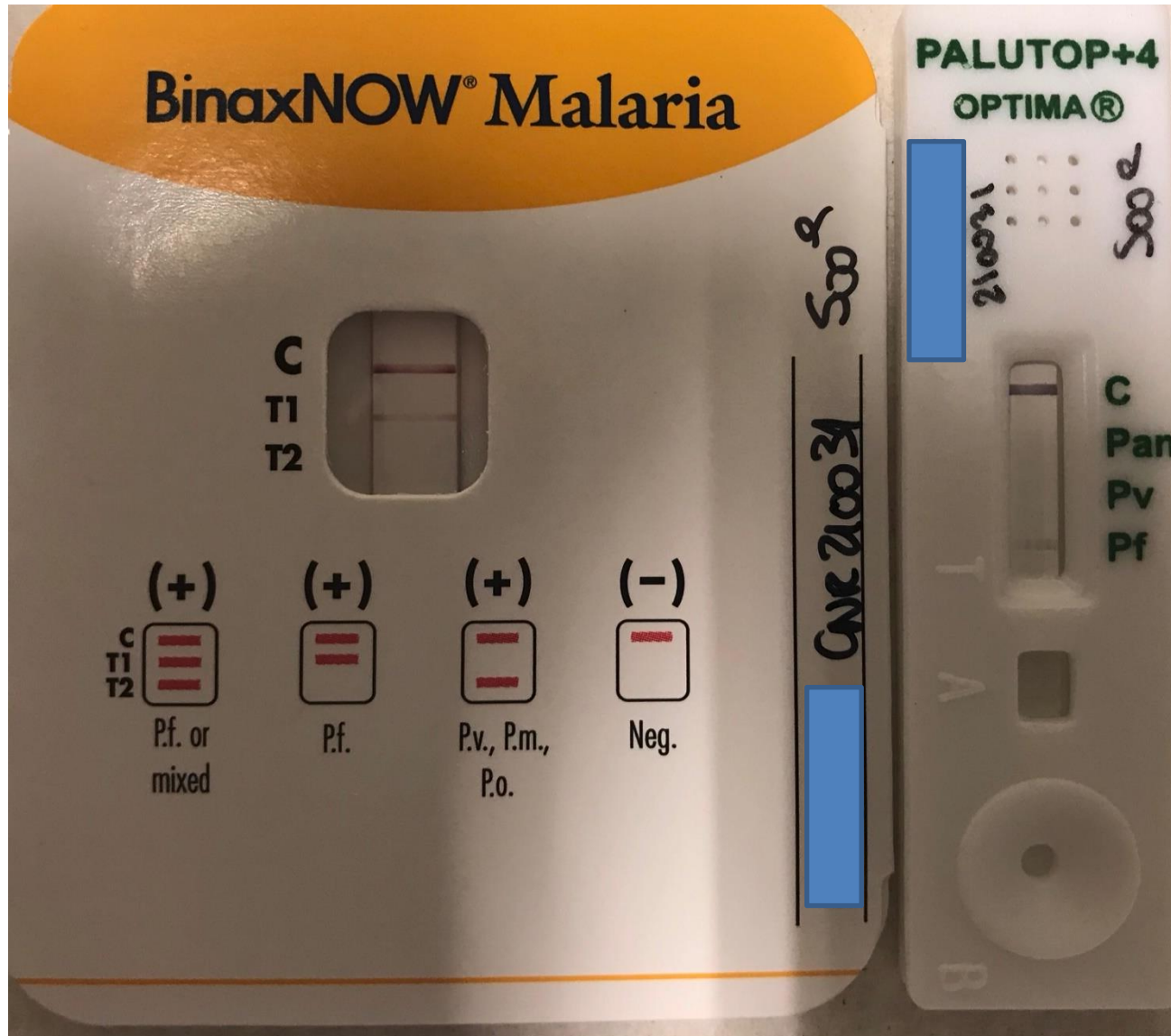
Se=93%, Sp=74%



La mesure de l'HRP2 sur bandelette entre J2 et J4 permet une prédiction fiable de la PADH chez les patients traités par artésunate intraveineux

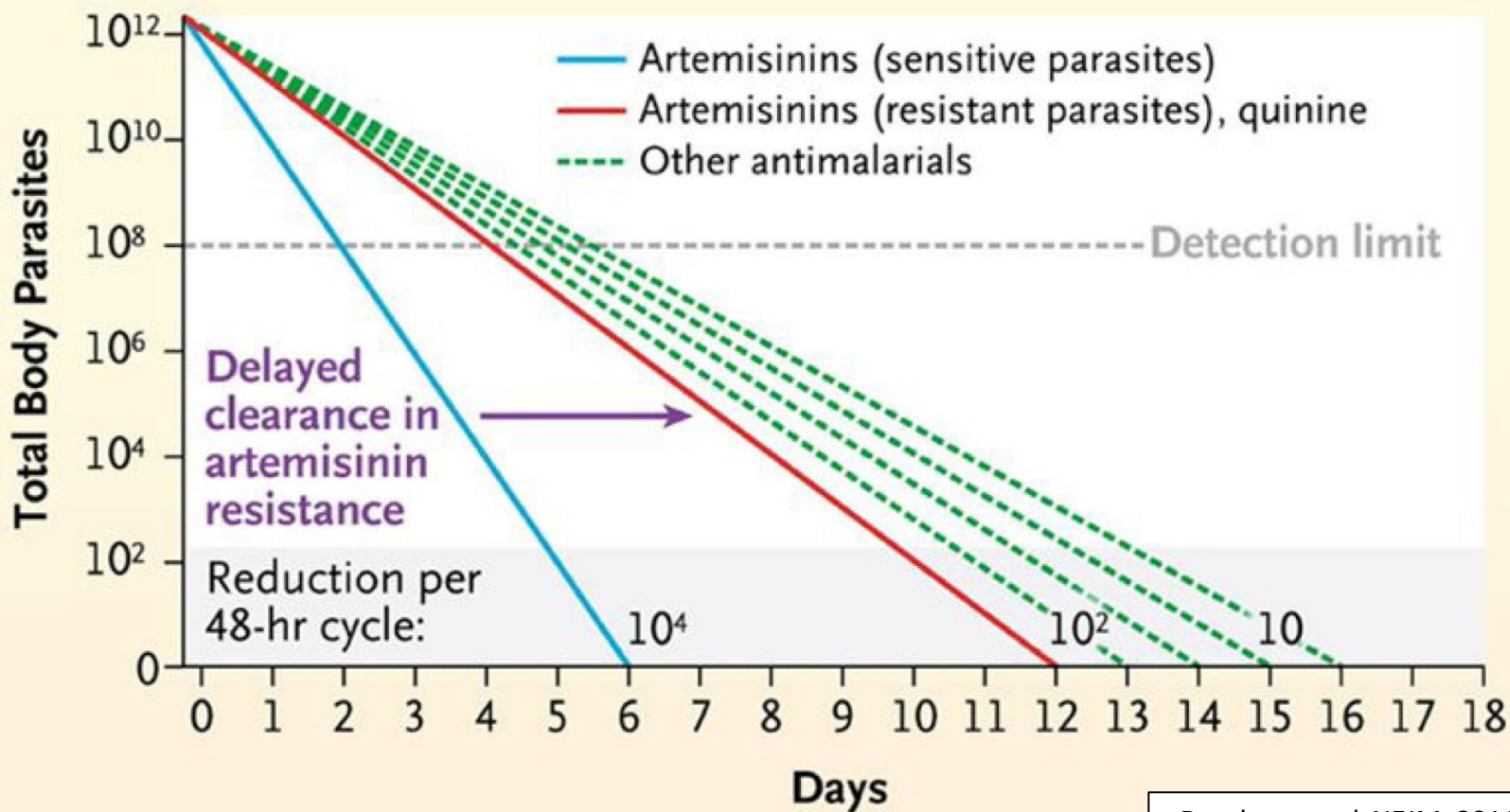
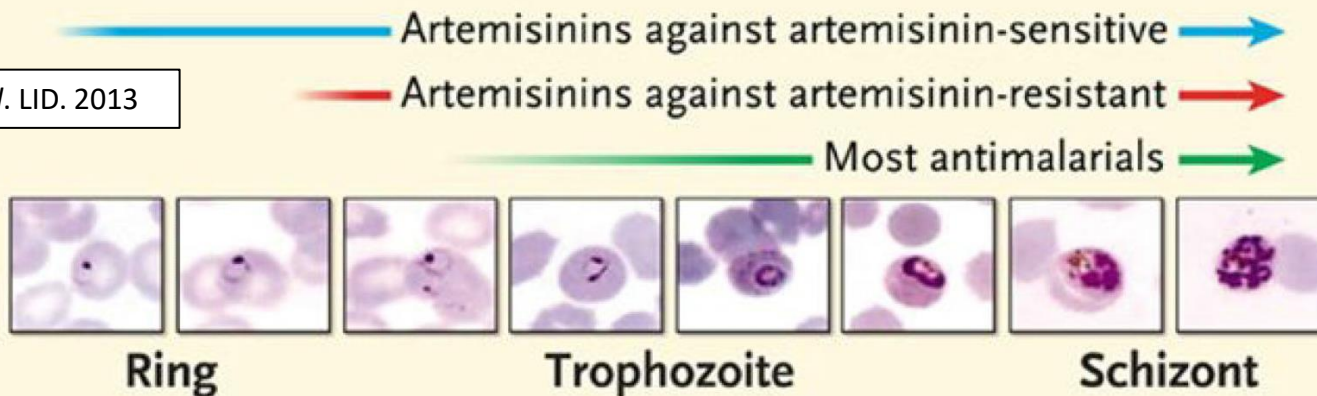
Femme 35 ans, J15 Retour Cameroun, confusion, fièvre, IRA, Pi : 18% Pf

Bandelette prédictive : sur le J6



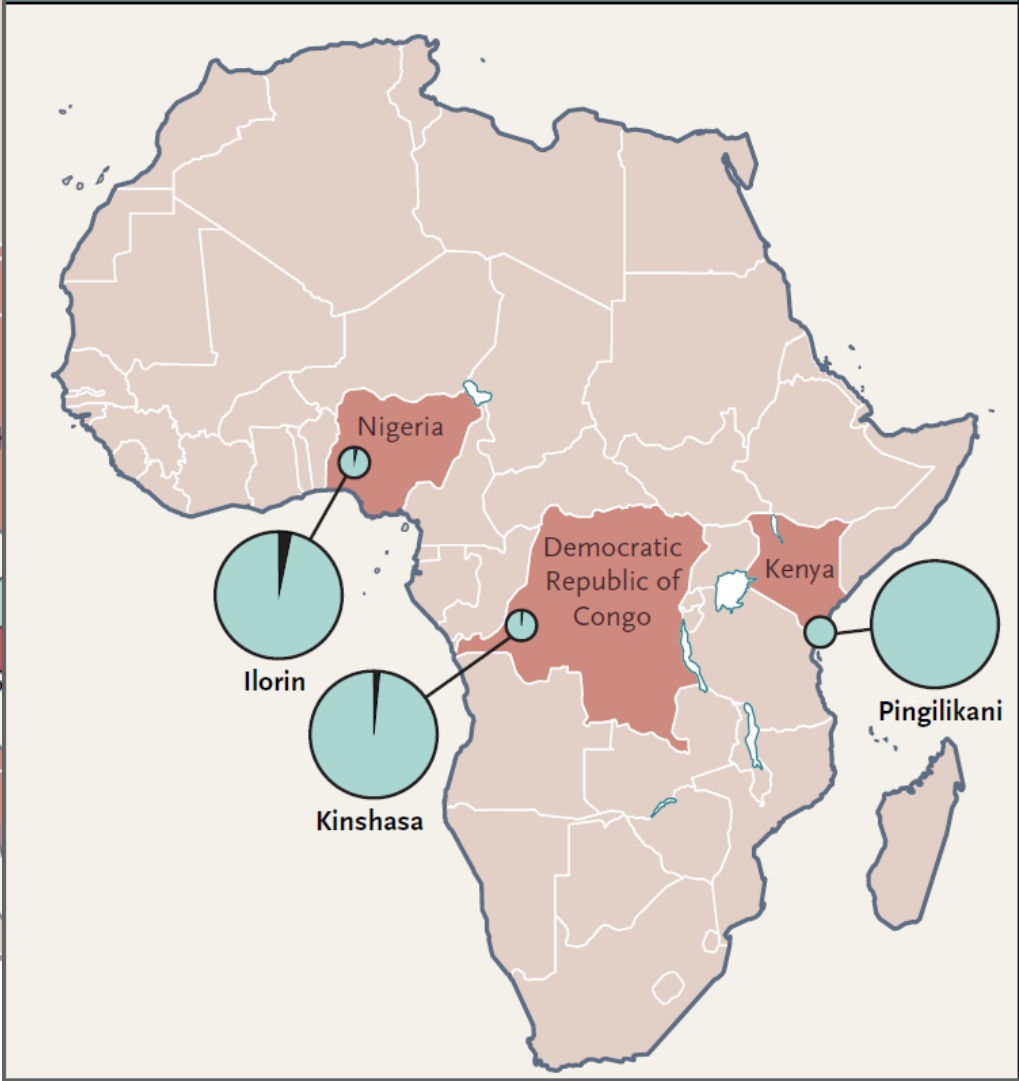
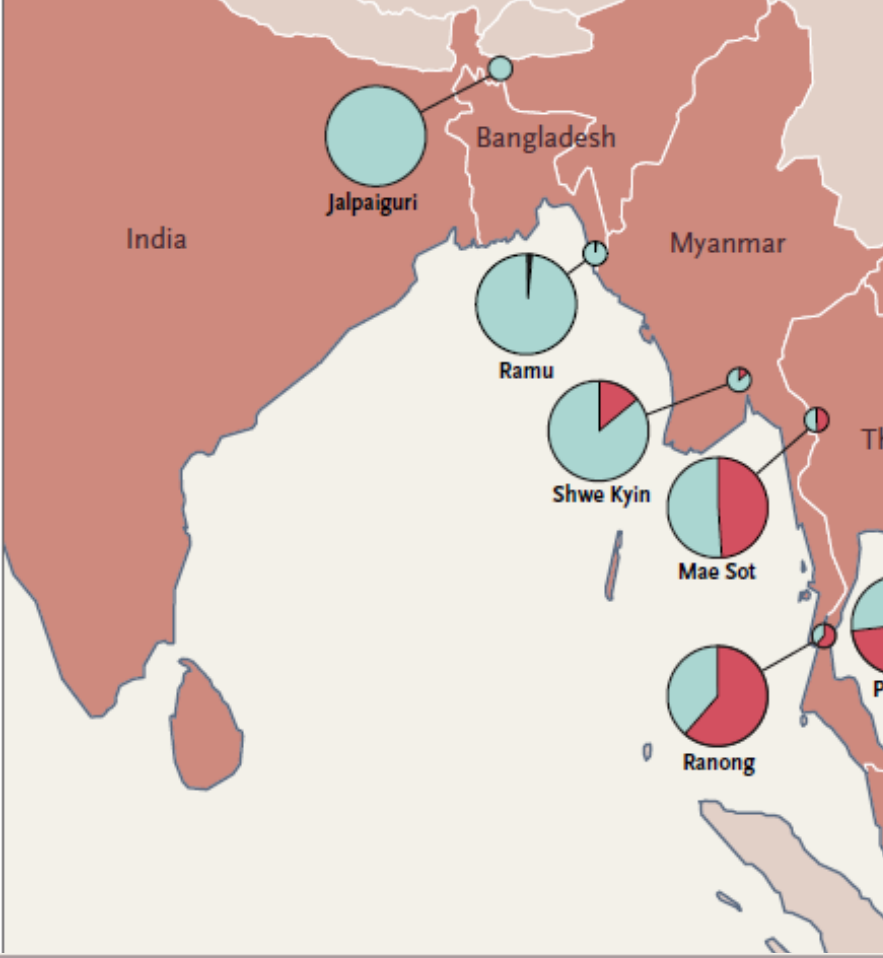
UN MOT DE RÉSISTANCE...

Witkowski, *et al.* LID. 2013



Dondorp, *et al.* NEJM. 2011

Southeast Asia **Africa**



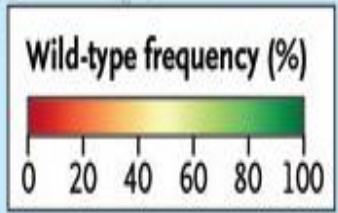
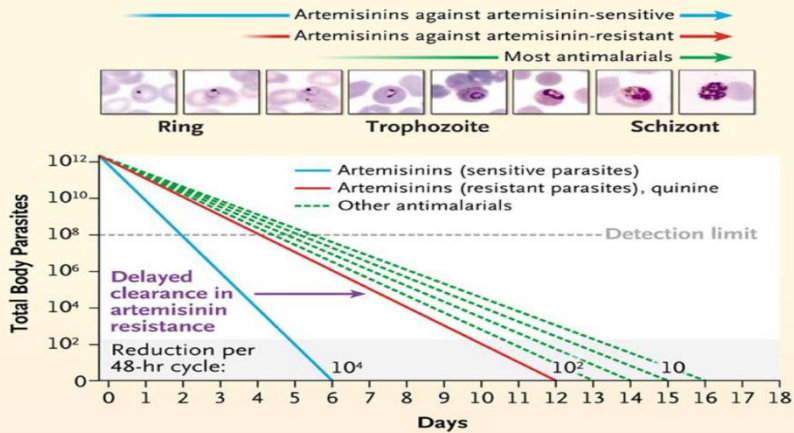
- Parasite clearance half-life ≤ 5 hr
- Parasite clearance half-life > 5 hr, *kelch13* polymorphisms at or beyond amino acid position 441
- Parasite clearance half-life > 5 hr, no *kelch13* polymorphisms at or beyond amino acid position 441

Ashley, *et al.* NEJM. 2014
 Arieu, *et al.* Nature. 2014

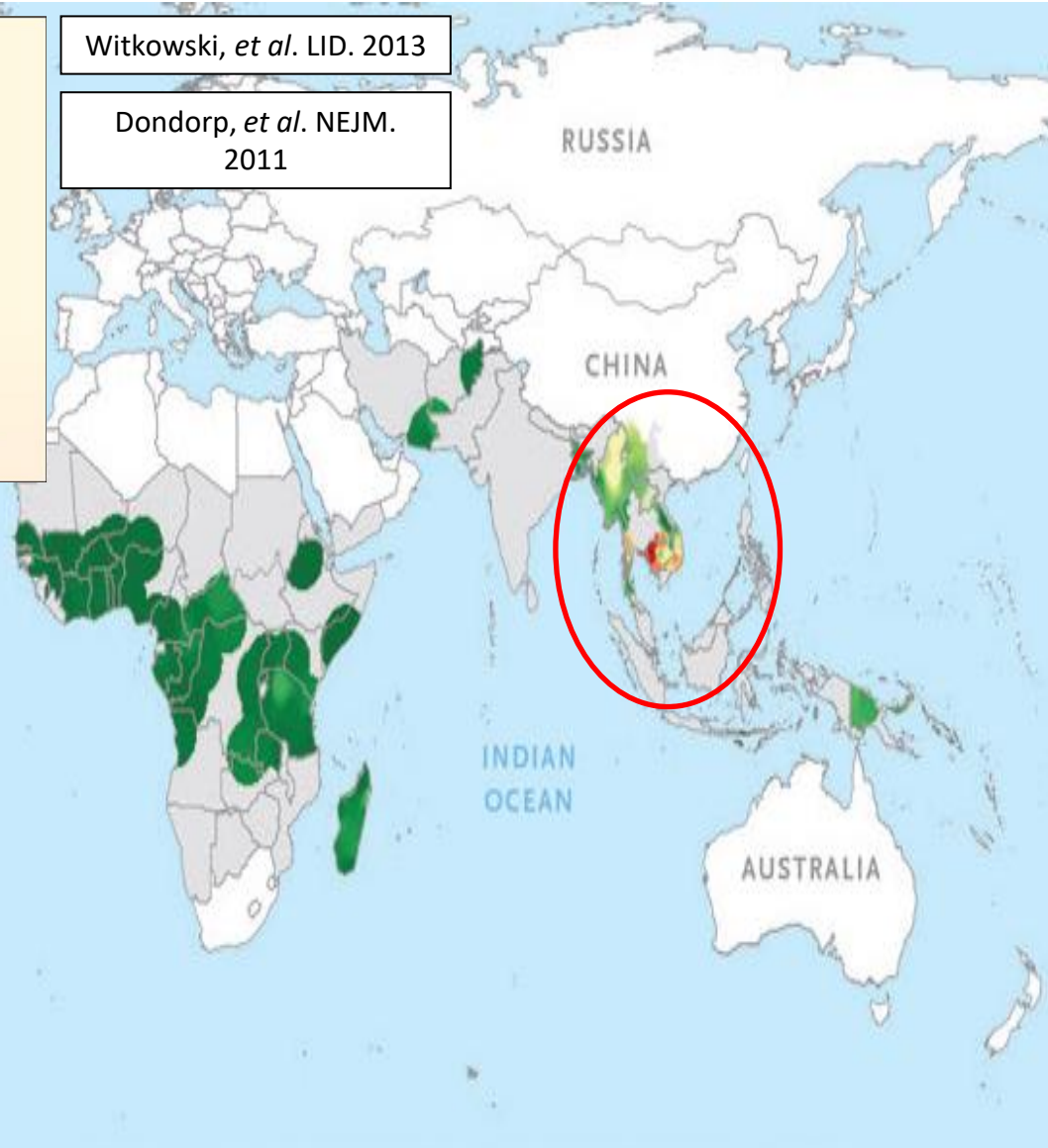
Distribution de l'allèle sauvage de *kelch13* en 2016

Witkowski, *et al.* LID. 2013

Dondorp, *et al.* NEJM. 2011



1000 km



Mutations non synonymes de *kelch13* associées à la R

Ménard, *et al.* NEJM. 2016

Rwanda 2020, >500 souches, PS/ACT

Mutation *PfKelch13* R561H

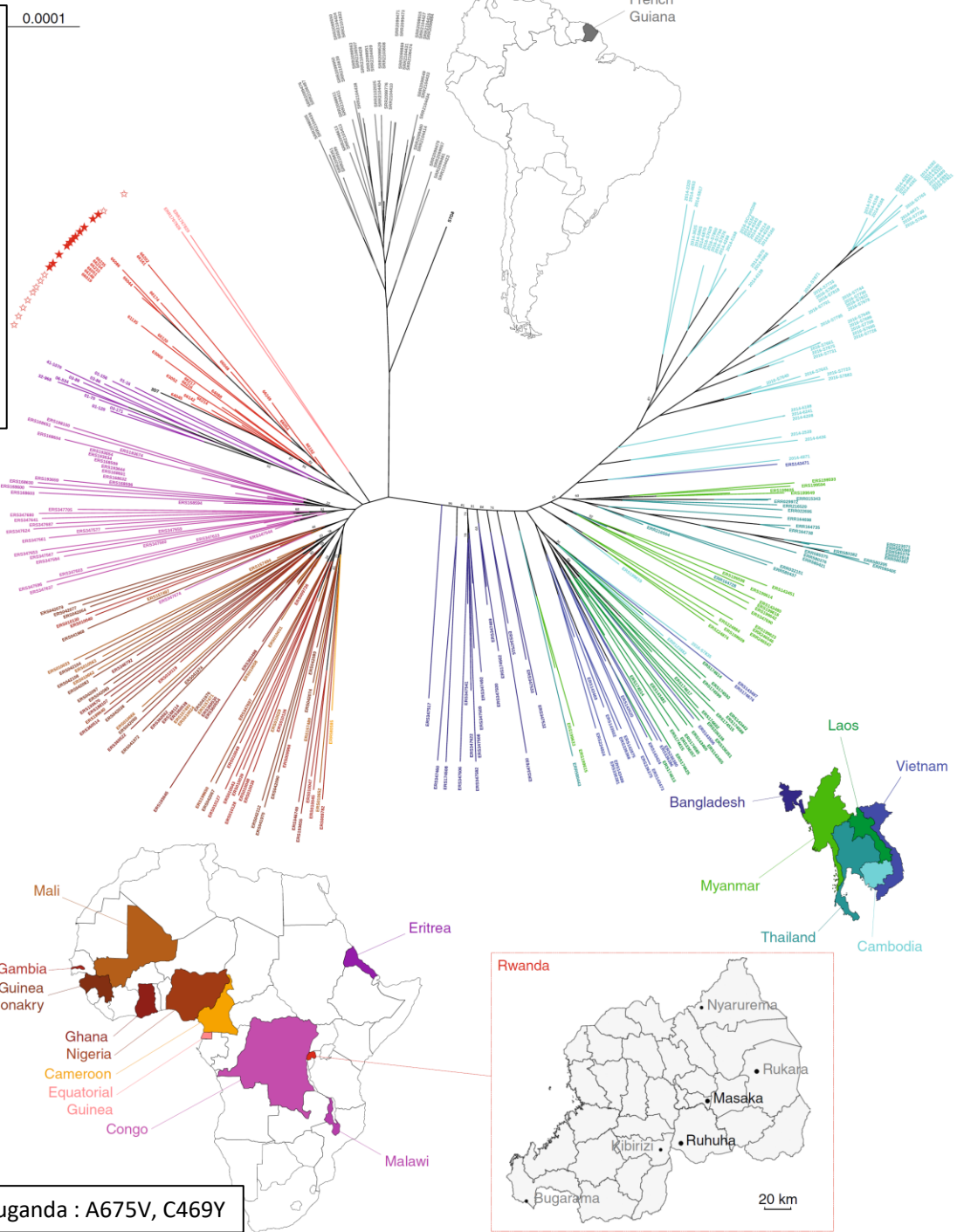
Clonale *de novo* : 7,5%

Associée à la résistance phéno *in vitro*

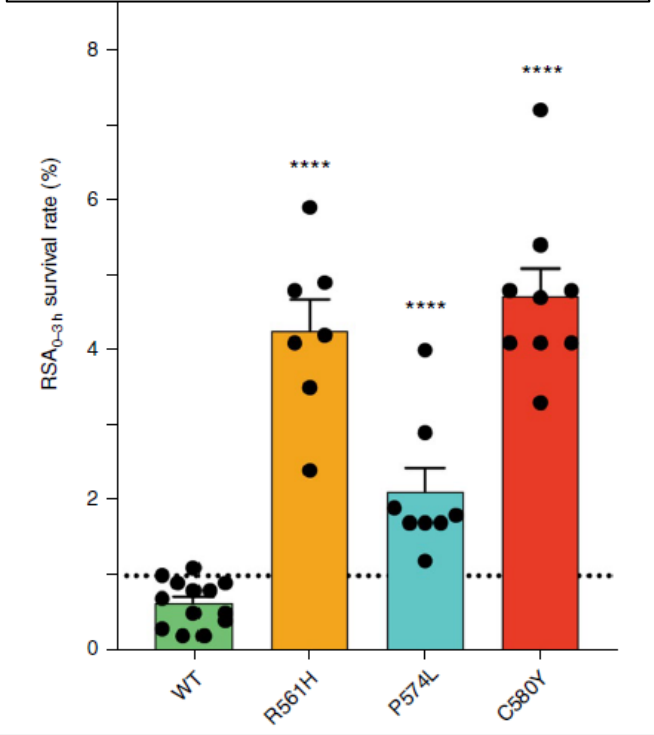
Pas d'échec clinique (pour le moment...) : > 95%

➔ Drogue partenaire

➔ Immunité populationnelle



Souche de culture Dd2 mutée



Uwimana *et al.* Nat Med. 2020

Balikagala *et al.* NEJM. 2021. Ouganda : A675V, C469Y

Conclusion

- L'artémisinine décorée du Nobel 2015 :
 - L'AS sauve plus de vie que la quinine
- Artésunate, palu grave et PADH : incidence et impact précisé
 - effet relatif à l'artémisinine et ses dérivés
 - physiopathologie éclairée : rôle des oiRBC, mais pas que...
 - fréquent mais plus rarement grave
 - surveillance (J0-J3-J7-J14-J21-J28)
 - Pas de remise en cause du bénéfice mais surveillance nécessaire : rare en Afrique probablement (7% ?)
 - Pas de gain en terme de mortalité dans les pays à haut niveau de réanimation ?
 - Développement de marqueurs pronostics
- Résistances aux dérivés d'artémisinine : l'enjeu des 10 ans !