

# Prise en charge du paludisme

**DU de Thérapeutiques  
Anti-Infectieuses  
Université Grenoble-Alpes**

**14 mars 2024**

**Dr Fabrice Bruneel**

**Service de Réanimation/USC  
Centre Hospitalier de Versailles**

**[fbruneel@ght78sud.fr](mailto:fbruneel@ght78sud.fr)**



# JOIN THE FIGHT AGAINST MALARIA



WORLD  
MALARIA



# Epidémiologie

*Des zones d'endémie au paludisme d'importation*

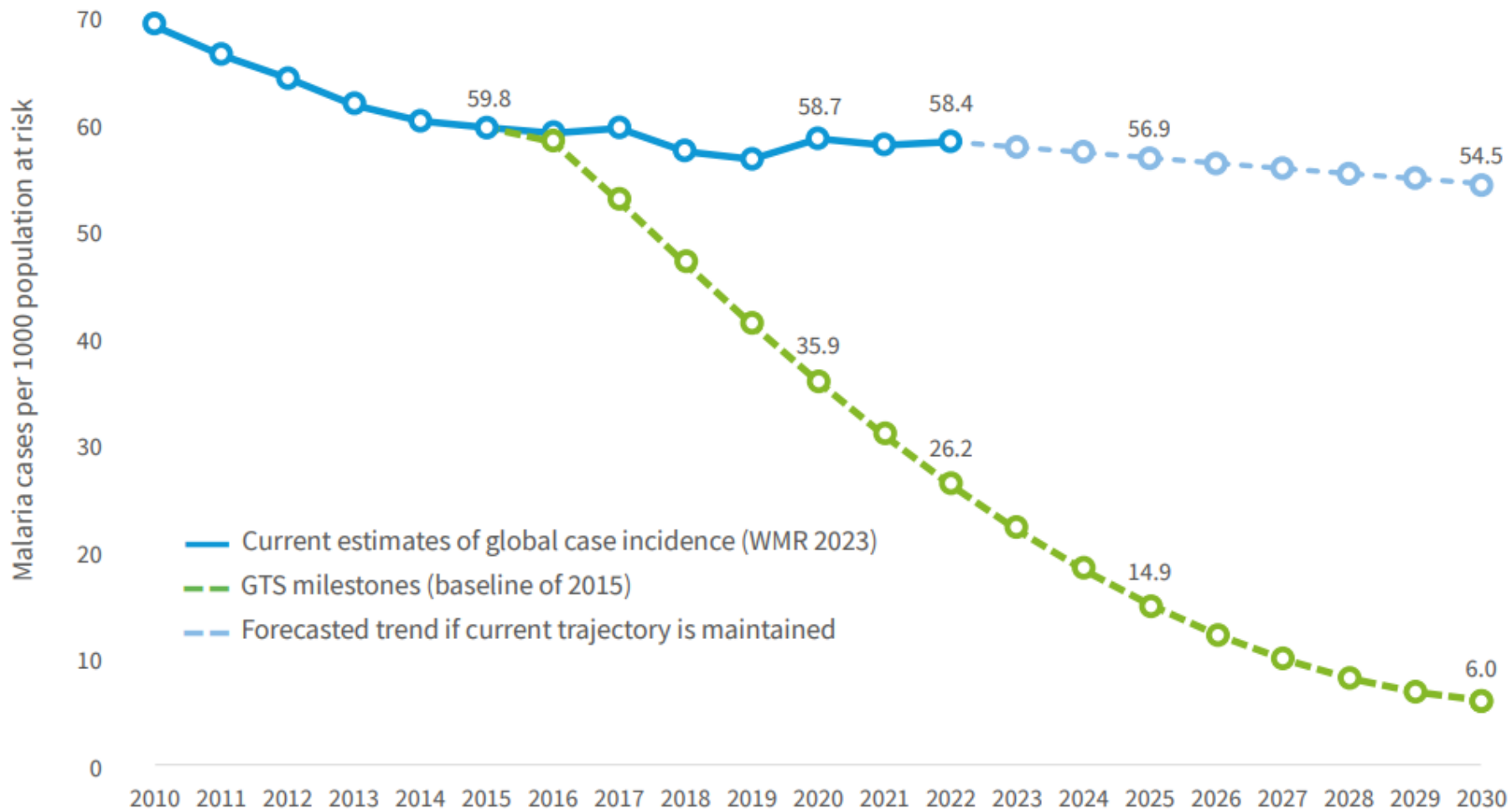


- ✓ 249 millions de cas en 2022, 94% Afrique
- ✓ 608000 décès (95% en Afrique), dont 76% d'enfants de moins de 5 ans
- ✓ Incidence baisse de 2000 à 2015 puis stagne
- ✓ Mortalité baisse de 2000 à 2019 puis stagne
- ✓ Effet COVID puis changements climatiques



- ✓ France : 1<sup>er</sup> pays paludisme d'importation
- ✓ Environ 5000 cas/an avant COVID
- ✓ En 2020 : 2000 cas (effet COVID)
- ✓ Puis retour à 5000 cas
- ✓ Afrique (98%), *Pf* (89%), Africains (86%)
- ✓ 15% d'accès graves, létalité 2-3%



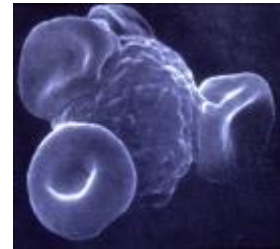
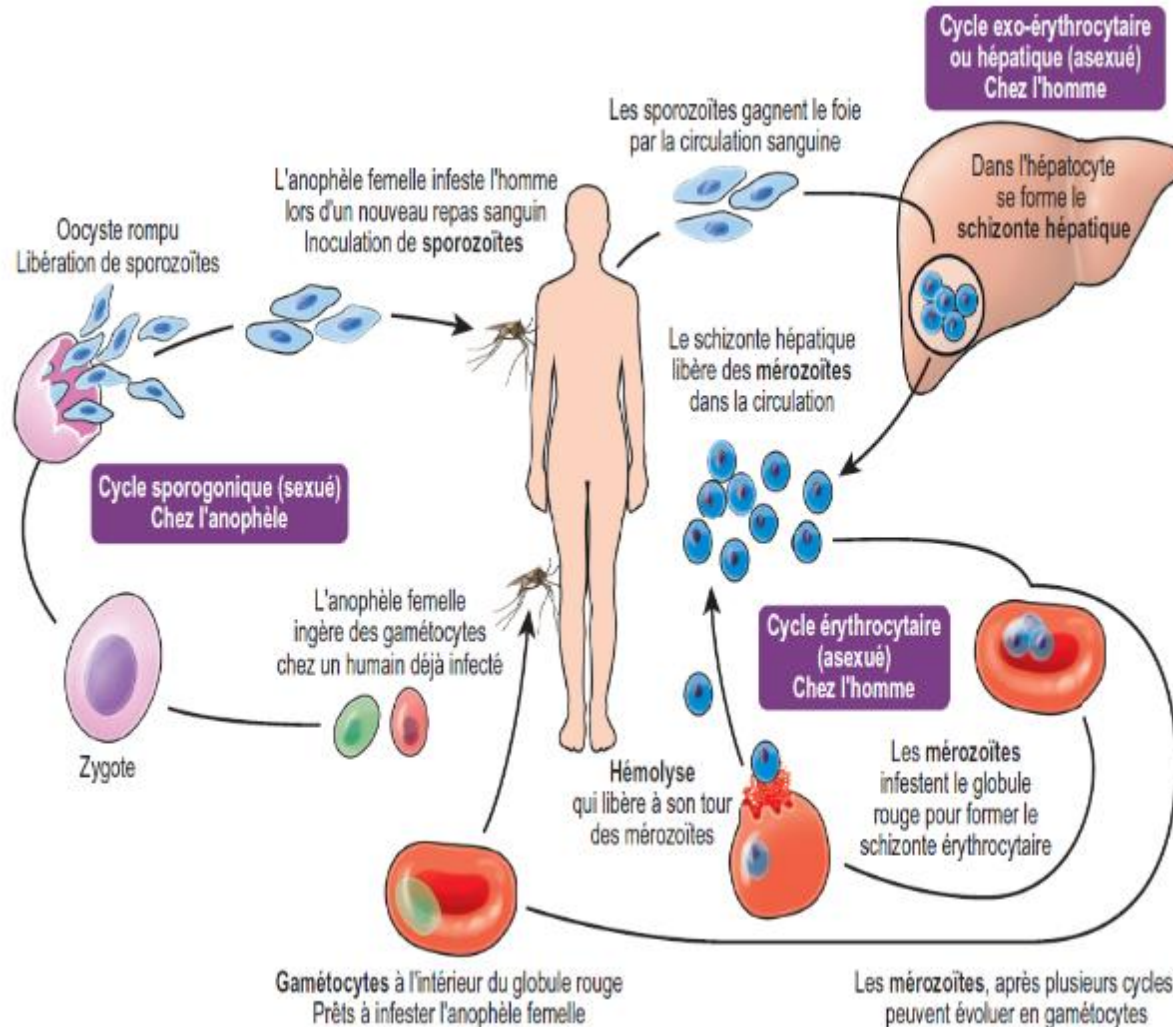


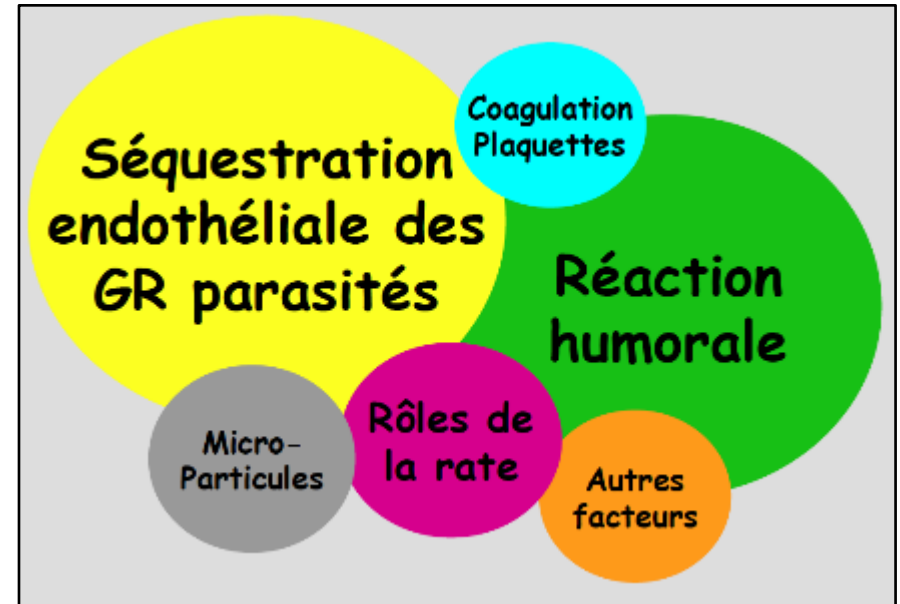
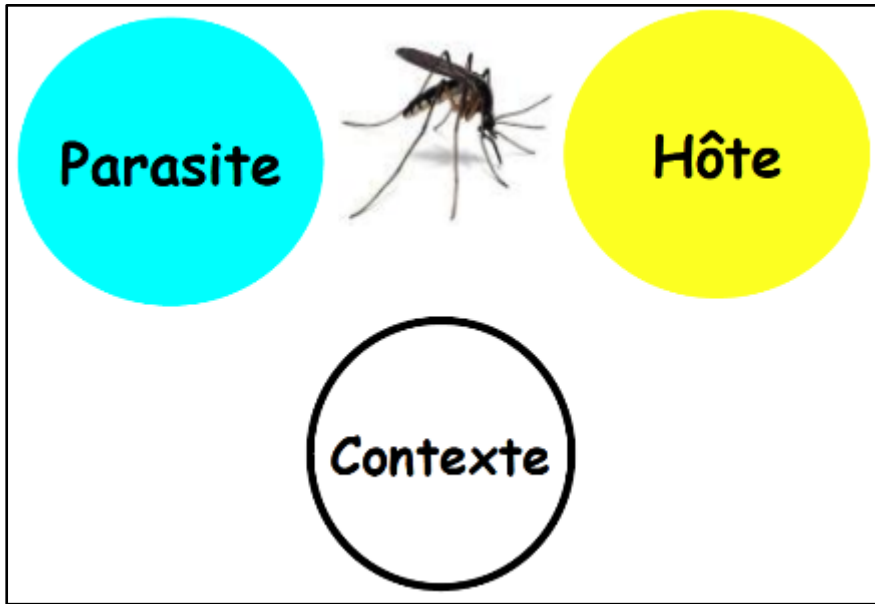
b)



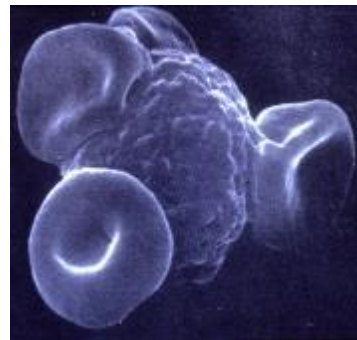
# Physiopathologie

*Le cycle parasitaire (homme, anophèle, Plasmodium)*

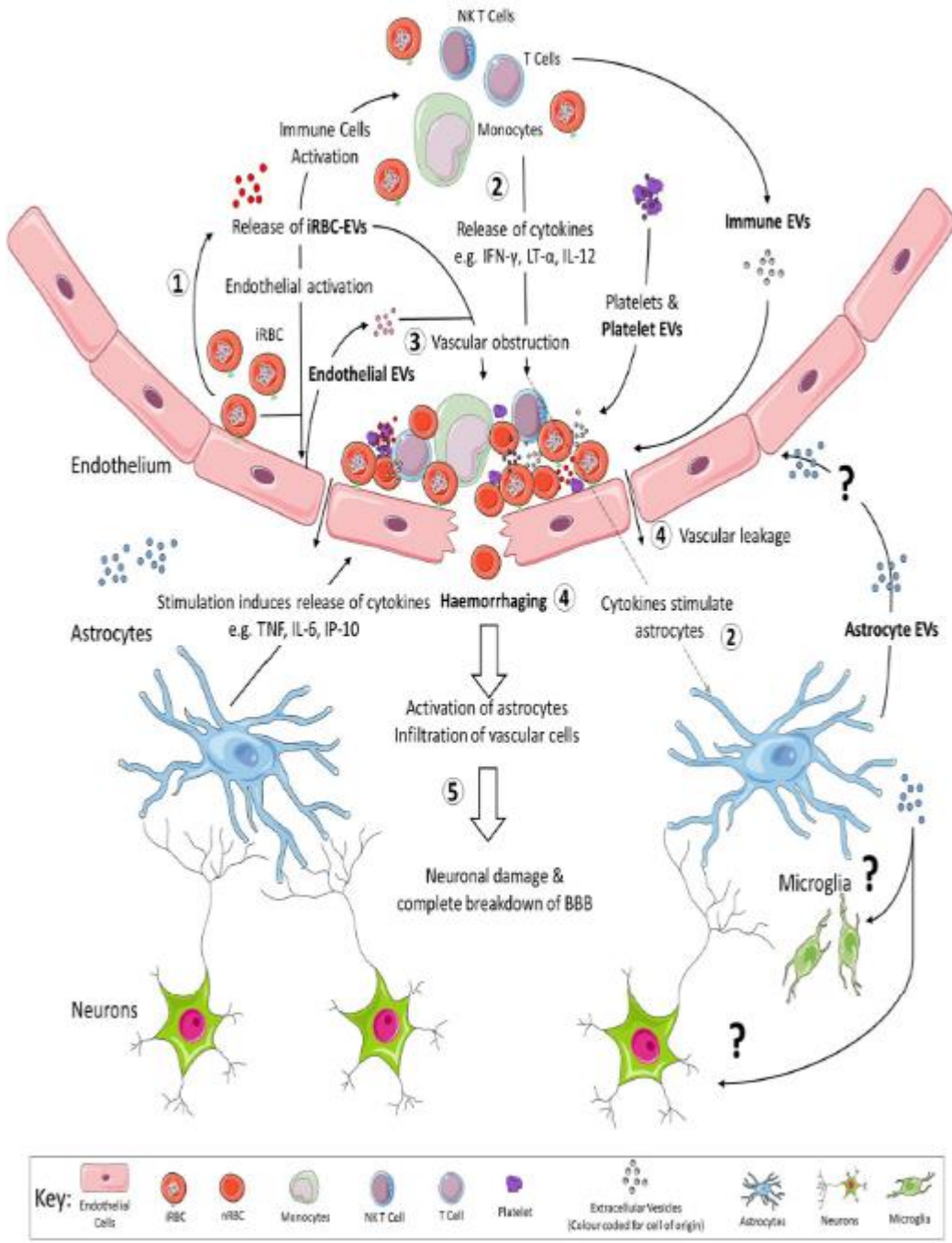




**Un élément central**



**L'hématie parasitée**



## Exemple du neuropaludisme

- Cyto-adhérence des hématies parasitées (iRBC) aux cellules endothéliales (activation), et aux hématies saines (rosettes)
- Recrutement des globules blancs et des plaquettes
- Réactions immunitaire et inflammatoire
- Libération de  $\mu$ particules (EVs)
- Obstructions capillaires
- Souffrance endothéliale
- Voire rupture de la barrière hématoencéphalique et lésions cérébrales (micro et macro)

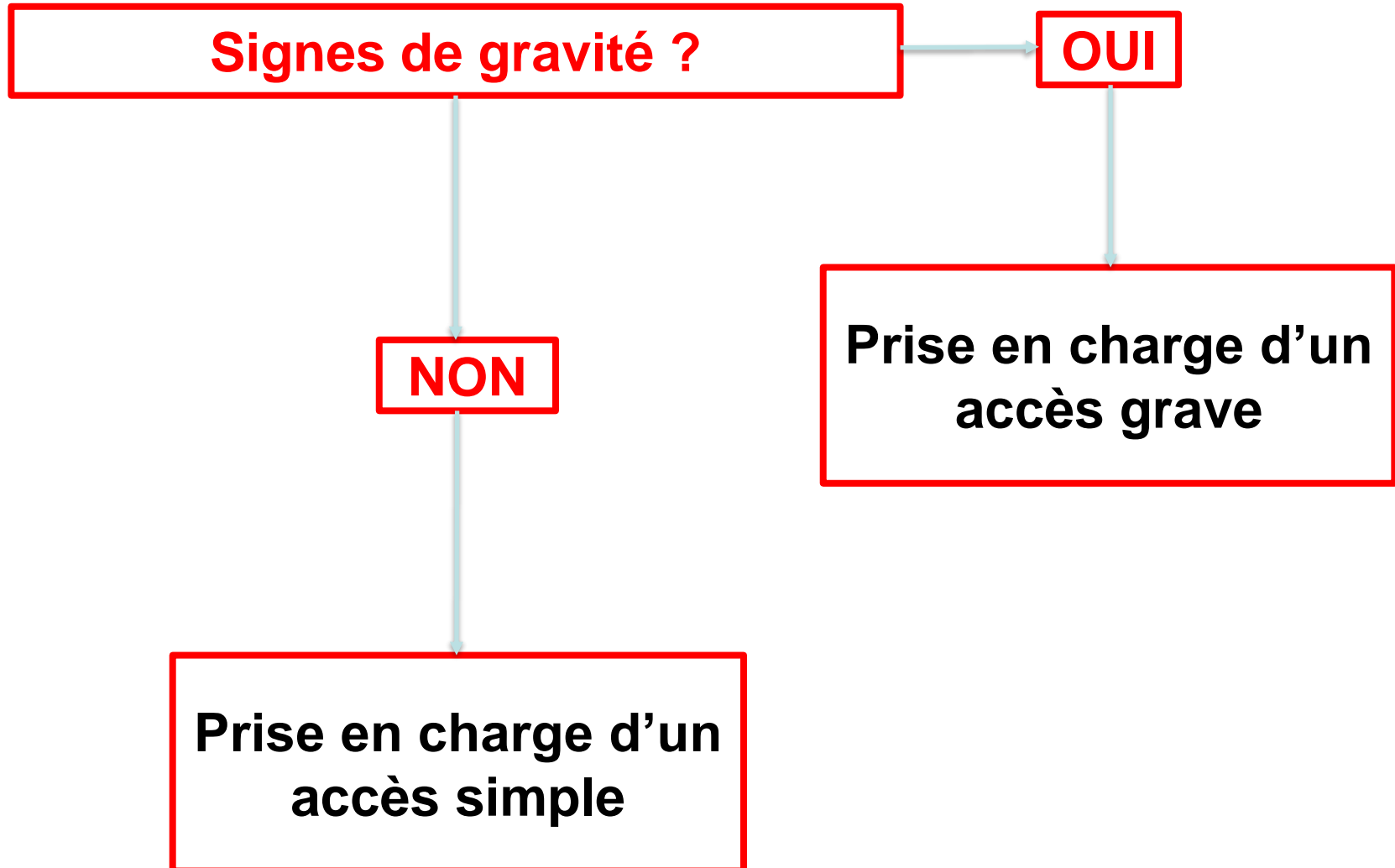
# Comportement et résistance des vecteurs

- **Résistance des vecteurs aux insecticides (adaptation génétique), notamment émergence et propagation (68%) de la résistance aux pyréthroides (utilisés ++ pour les Mii)**
- **Les Mii conservent néanmoins un bon niveau de protection**
- **Adaptation comportementale des moustiques (piques plus tôt en journée, repos à l'extérieur, repas sanguin sur le bétail)**
- **Et ces moustiques qui s'adaptent prennent une place dominante**
- ***Anopheles Stephensi* : natif du SEA, il se propage en Afrique, affinité pour les milieux urbains, résistant à plusieurs insecticides... à suivre**





# Paludisme : algorithme simplifié de prise en charge



# Paludisme grave : définitions

Du paludisme en zones d'endémie au  
paludisme d'importation



**1990 2000 2014**



**1999 2008 2018**

- **Diagnostic parasitologique positif avec présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* (plus rarement autres espèces)**



**Cas sévères possibles avec :**  
***Plasmodium vivax***  
***Plasmodium knowlesi***  
***Plasmodium malariae***  
***Plasmodium ovale***

- **Et au moins un critère clinique ou biologique de gravité**



# A D U L T E



Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	<b>Défaillance neurologique incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obnubilation, confusion, somnolence, prostration</li> <li>- coma avec score de Glasgow &lt; 11</li> <li>- convulsion(s)</li> </ul>	+++
+++	<b>Défaillance respiratoire incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si VM ou VNI : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300 mmHg</li> <li>- si non ventilé PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg et/ou SpO<sub>2</sub> &lt; 92% en air ambiant et/ou FR &gt; 30/min</li> <li>- signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires</li> </ul>	+
+++	<b>Défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS &lt; 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire</li> <li>- nécessité de drogues vasopressives* et lactate &gt; 2 mmol/l</li> </ul>	++
++	<b>Hémorragie : définition clinique</b>	+
+	<b>Ictère : clinique ou bilirubine totale &gt; 50 µmol/l</b>	+++
+	<b>Anémie profonde : hémoglobine &lt; 7 g/dl, hématocrite &lt; 20%</b>	+
+	<b>Hypoglycémie : glycémie &lt; 2,2 mmol/l</b>	+
+++	<b>Acidose : bicarbonates plasmatiques &lt; 15 mmol/l, ou acidémie avec pH &lt; 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates &lt; 18 mmol/l)</b>	++
+++	<b>Hyperlactatémie : &gt; 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> si &gt; 5 mmol/l)</b>	++
++	<b>Hyperparasitémie : &gt; 4% (voir texte long)</b>	+++
++	<b>Insuffisance rénale : créatininémie &gt; 265 µmol/l ou urée &gt; 20 mmol/l</b>	+++



# Aspects cliniques



# **Un message toujours primordial**

**Tout symptôme évocateur de retour d'une zone d'endémie palustre (Afrique sub Saharienne +++):**

- 1) Est un paludisme jusqu'à preuve du contraire**
- 2) Doit avoir un diagnostic parasitologique par frottis/GE, et sinon au moins un TDR**
- 3) Puis doit être traité rapidement**

# Conséquences

**Toujours chercher  
la notion d'un voyage  
en zones d'endémie**



Hors-série | 2 juin 2022

Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022  
(à l'attention des professionnels de santé)

**Les signes cliniques sont aspécifiques et inconstants :**

- Fièvre fréquente, isolée (20%), ...mais aussi absente ou  $< 38^{\circ}$  C
- Frissons (absents dans 50%)
- Troubles digestifs ... peuvent être trompeurs
- Asthénie, myalgies, céphalées, « douleurs », toux
- *A fortiori* en présence de signes de gravité

# Quels ex microbiologiques ?

- **Frottis + GE ou Frottis + PCR**

- **En pratique, selon labo : TDR Ag HRP-2 ( + frottis) est une alternative acceptable ; mais moins sensible**

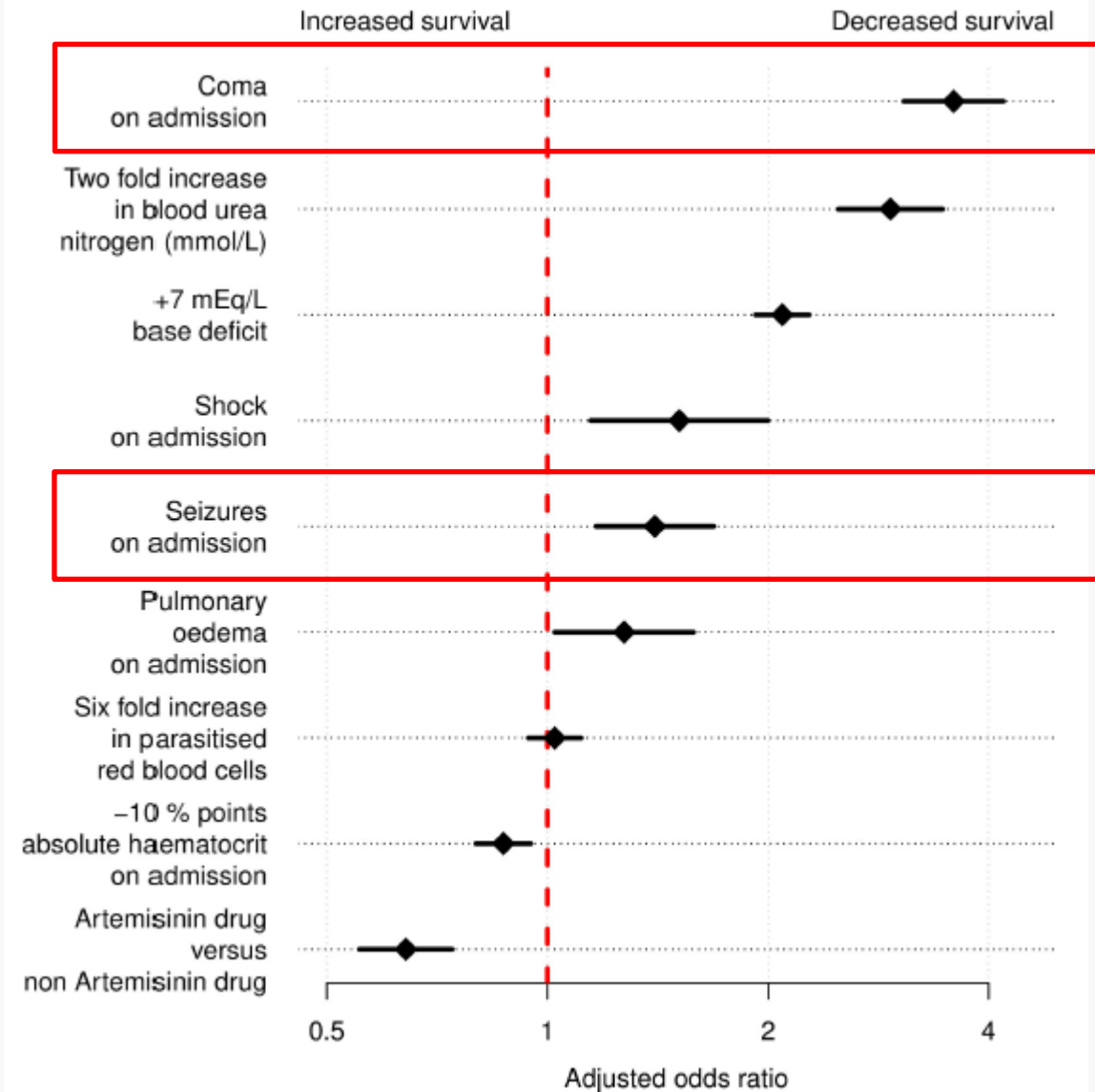
- **Le résultat doit être disponible dans les 2 heures, afin de débiter le traitement en urgence +++**

- **Ne pas oublier les hémocultures**



**Critères de gravité les  
plus pertinents ?**

- Six études
- 9040 patients
- 5635 enfants
- 3405 adultes
- 1980-2016
- Afrique-Asie
- A et Q iv
- Mortalité : 13%



## Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults

- 400 patients, période 2000-2006 => quinine iv
- Mortalité = 10,5% (n=42)

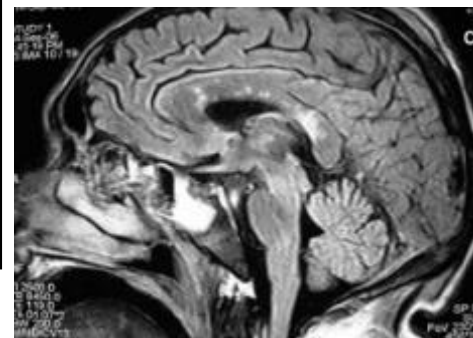
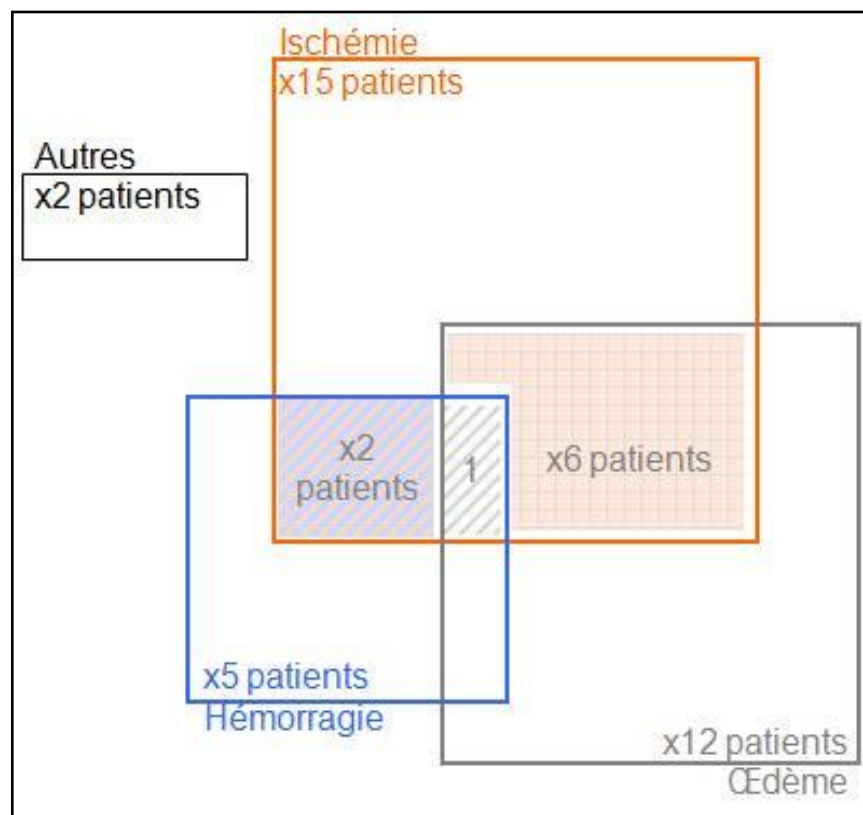
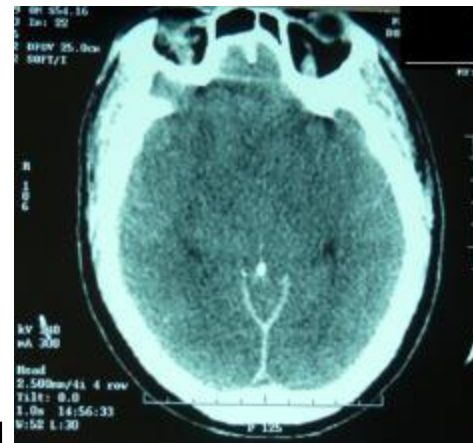
**Table 6.** Independent predictors of death at intensive care unit admission in the 400 patients.

	N	OR (95%CI)	P value
Age (per 10-year increment)	400	1.72 [1.28–2.32]	0.0004
Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)	400	1.32 [1.20–1.45]	<0.0001
Parasitemia (per 5% increment)	400	1.41 [1.22–1.62]	<0.0001

R<sup>2</sup> of the model: 0.90.



**400 accès graves**  
**129 neuropaludisme (32%)**  
**36 décès (28%)**  
**Imagerie : 48%**  
**Anormale : 34%**

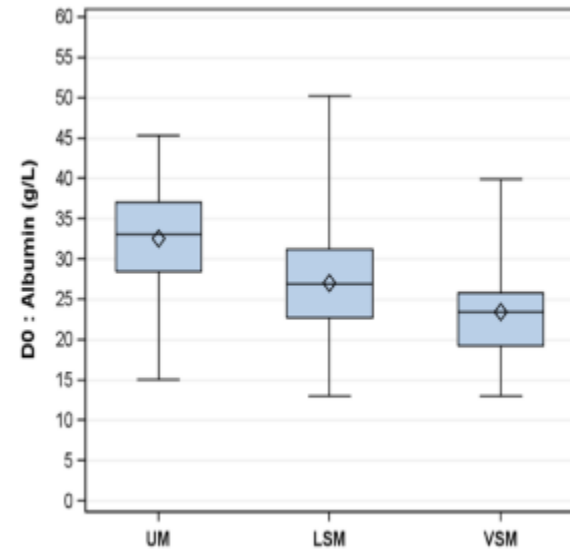
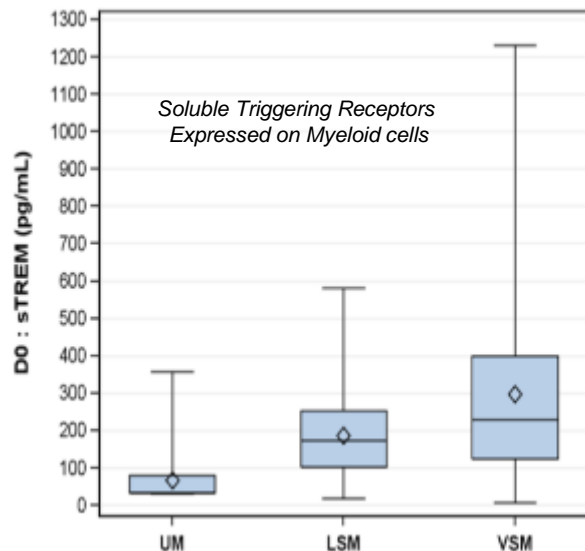


# Autres critères de gravité ?

**Table 6.** Independent predictors of death at intensive care unit admission in the 400 patients.

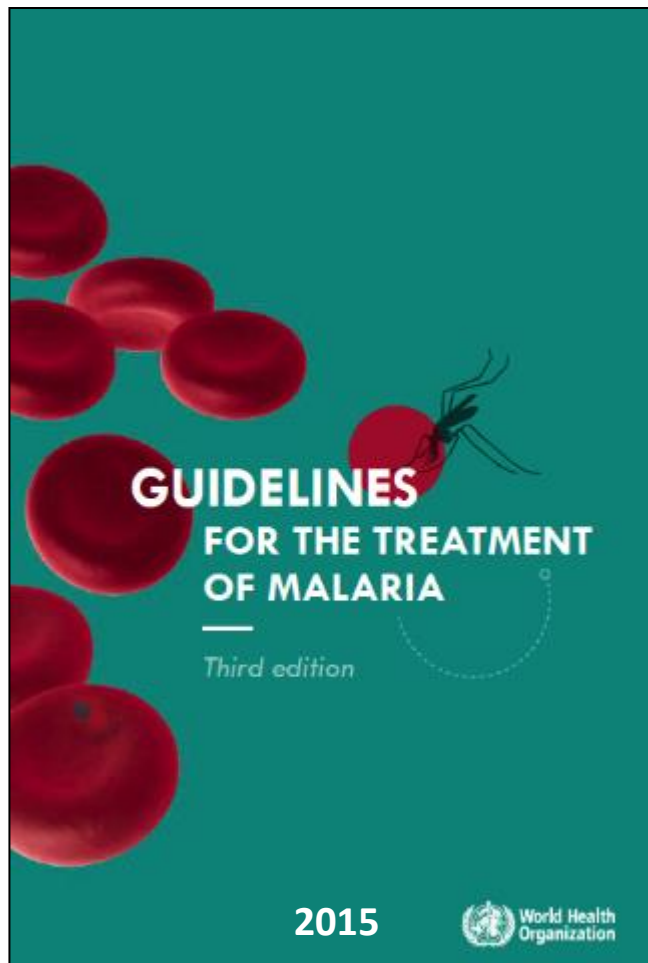
	N	OR (95%CI)	P value
Age (per 10-year increment)	400	1.72 [1.28–2.32]	0.0004
Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)	400	1.32 [1.20–1.45]	<0.0001
Parasitemia (per 5% increment)	400	1.41 [1.22–1.62]	<0.0001

R<sup>2</sup> of the model: 0.90.



Parameter	LSM	VSM	P value
Parasitemia, median [IQR] (%)	9.0 [3.2-18.0]	7.0 [3.3-13.2]	0.24
<i>Pf</i> HRP-2, median [IQR] (ng/mL)	687.8 [222.2-1308.7]	1035.1 [475.0-3380.9]	0.048

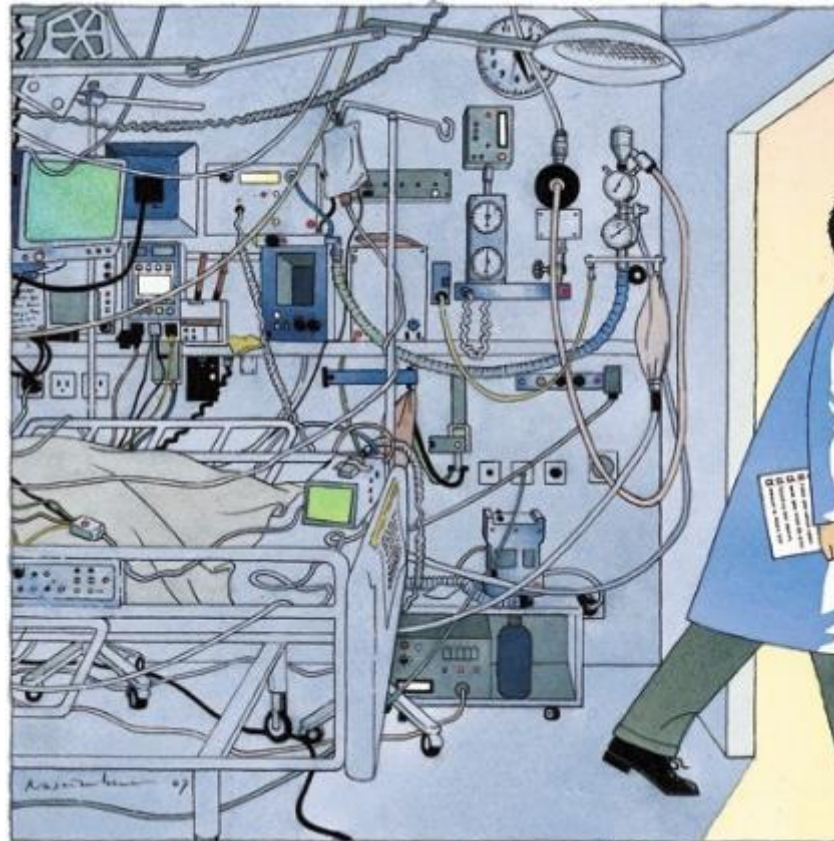
# Prise en charge



***Management and prevention  
of imported malaria.  
Update 2018 of the French  
clinical guidelines***

# Critères d'admission en réanimation

**Very Severe  
Malaria**



**Less Severe  
Malaria**

# Hospitalisation en Réanimation

## *Very Severe Malaria*

- coma (score de Glasgow < 11)
- convulsions répétées
- toute défaillance respiratoire
- toute défaillance cardio-circulatoire
- acidose métabo et/ou hyperlactatémie
- hémorragie grave
- insuffisance rénale imposant l'EER
- hyperparasitémie isolée > 15%



# Hospitalisation en USC

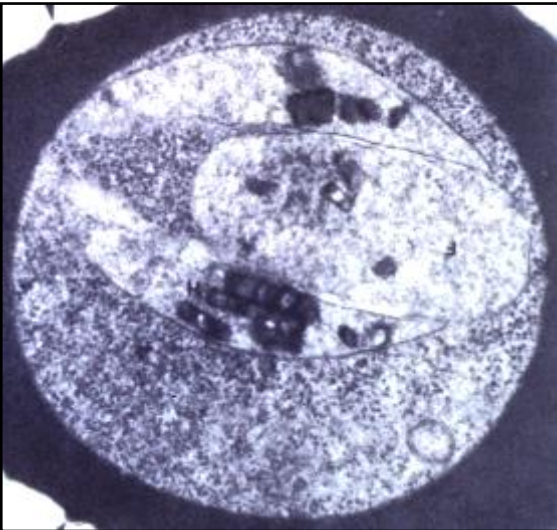
## *Less severe malaria*

**Les patients moins sévères / à risque d'aggravation rapide :**

simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée (> 4%), insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée

Dans ce type d'unité, pourront aussi être pris en charge initialement **les patients sans signe de gravité *stricto sensu* mais fragiles** : patient âgé, patient avec comorbidités, infection bactérienne associée, nécessité d'un monitoring continu

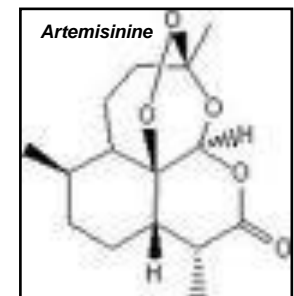
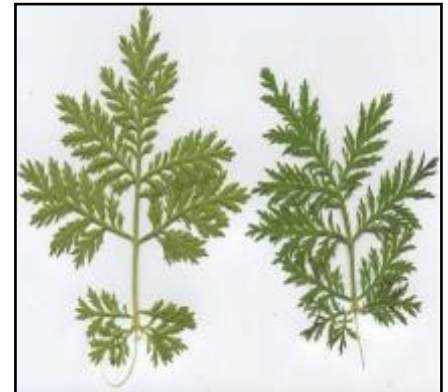
# Modalités du Traitement



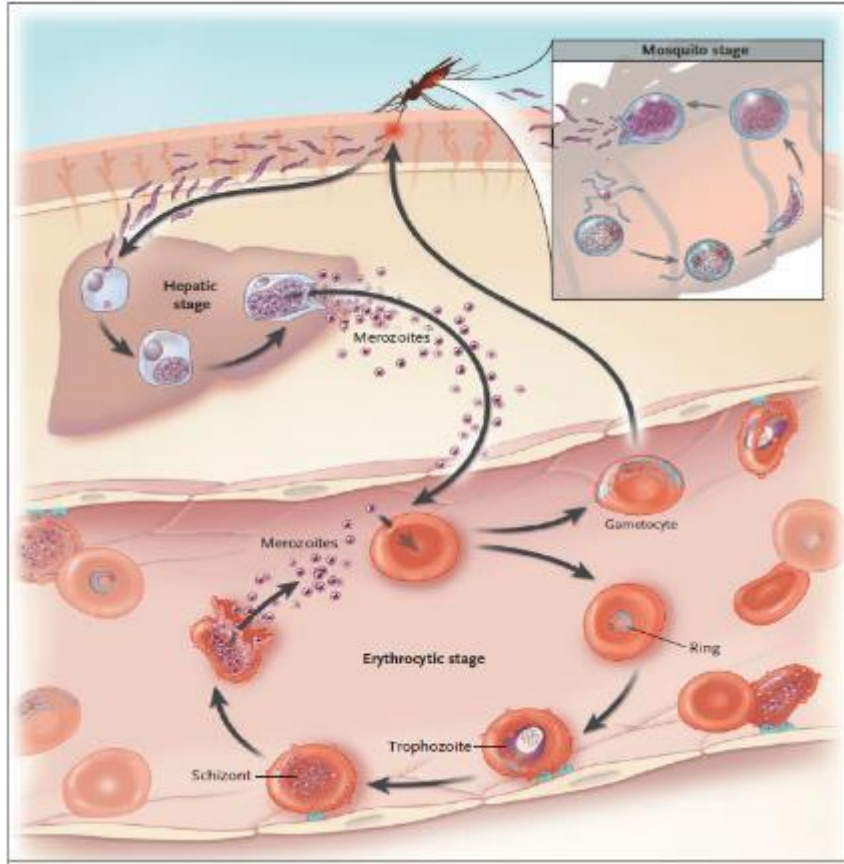
- **TTT curatif**
- **TTT symptomatique**
- **Surveillance**
- **TTT adjuvants (?)**

# L'artésunate iv est supérieur à la quinine et la remplace !

- Arguments physiopathologiques
- Arguments cliniques d'efficacité
- Arguments cliniques de tolérance
- Plus grande facilité d'utilisation



# Arguments physiopathologiques



1

Une clairance parasitaire plus rapide :  $AS > Q$

ARTESUNATE

2

QUININE



3 AS inhibe plus vite et plus fortement la cytoadhérence

# Arguments cliniques

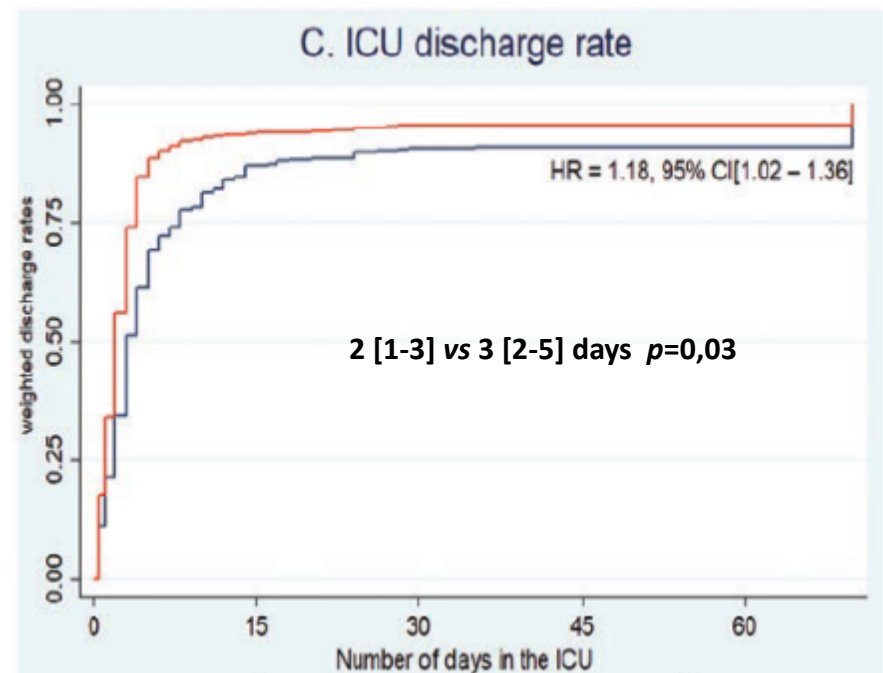
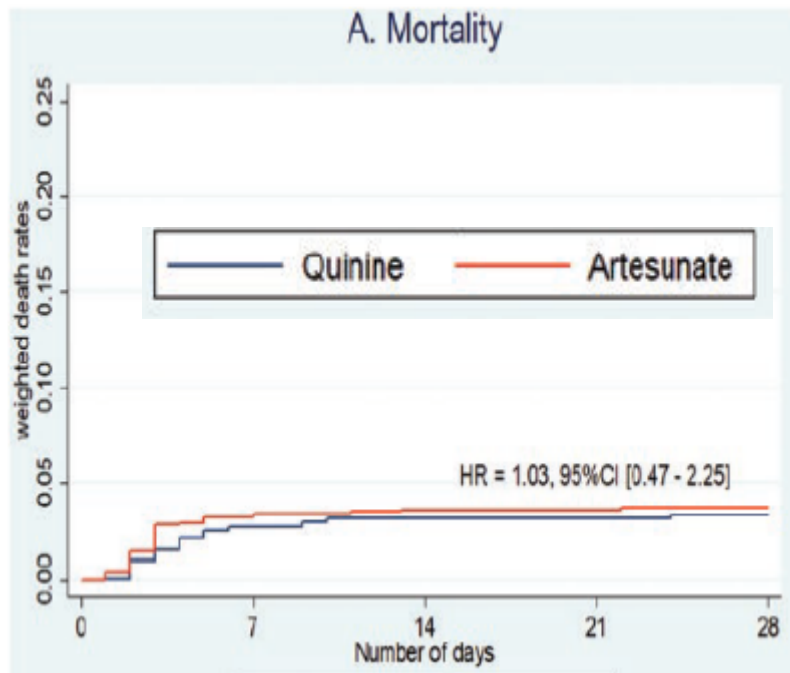
	<b>Artésunate</b>	<b>Quinine</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>P</b>
<b>Aquamat 2010</b> Afrique/Enfants	230/2712 <b>(8,5%)</b>	297/2713 <b>(10,9%)</b>	0,75 (0,63- 0,90)	<b>0,002</b>
<b>Seaquamat 2005</b> Asie/Adultes	107/730 <b>(14,7%)</b>	164/731 <b>(22,2%)</b>	0,60 (0,45- 0,79)	<b>0,0002</b>
<b>Méta Analyse</b> 7 études	356/3626 <b>(9,8%)</b>	511/3663 <b>(13,9%)</b>	0,69 (0,57- 0,84)	<b>&lt; 0,00001</b>

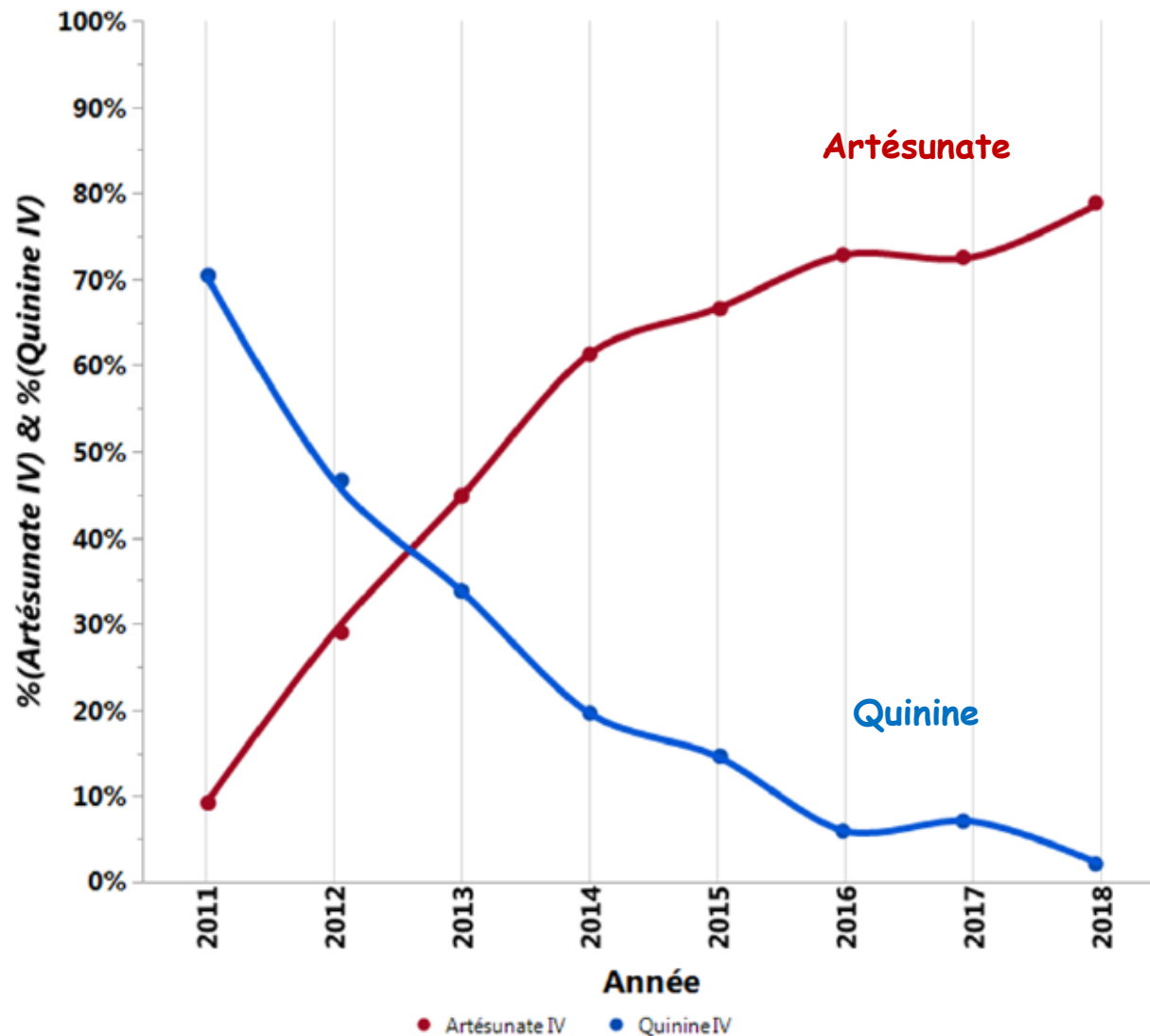
**Potentiel de 200000 vies sauvées par an  
en zone d'endémie palustre**

# Propensity Score Analysis of Artesunate Versus Quinine for Severe Imported *Plasmodium falciparum* Malaria in France

*Clinical Infectious Diseases*

2011-2017 / 1544 patients / **AS iv = 1084** vs **Q iv = 460** / Mortalité = 3,2%





**Figure 16** : Taux d'utilisation de l'Artésunate IV vs. Quinine IV en première intention dans le traitement du paludisme grave d'importation en France 2011-2018.

# Traitement des accès graves en France

Traitement	2018	2019	2020	2021
Artésunate iv	79%	80%	80%	85,5%
DHA/PQ (Eurartesim®) po	12%	14%	14%	10%
A/L (Riamet®) po	3%	3%	1%	3%
Quinine iv ou po	2%	1%	2%	1%
Autres	4%	2%	3%	0,5%

- En France : pas de souche « résistante » à l'artémisinine à ce jour



# Traitement du paludisme grave

- Le traitement initial repose sur l'artésunate iv
- 2,4mg/kg (adulte) – 3mg/kg (enfant) : 3 doses à J1 puis une dose par jour

• **Qui doit être complété SYSTEMATIQUEMENT par 3j d'ACT**

- Durée minimale de l'artésunate iv = 3 premières doses (J1)
- Durée maximale de l'artésunate iv = 9 doses (J1 à J7)
- La durée du traitement complet varie donc de 4j minimum à 10j maximum

## Formes graves peu sévères



## Formes graves très sévères



**Tableau 3-1. Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme non compliqué d'importation à *P. falciparum* avec critères de choix**

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
<b>Artémimol + pipéraquline</b>  <b>Eurartésim®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Posologie simple</li> <li>. Prise à jeun</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles de la conduction</li> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs  (4cp si P >75kgs)
<b>Artéméther+ Luméfantrine</b>  <b>Riamet®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	Faible biodisponibilité (luméfantrine)  Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse (1<sup>er</sup> trimestre) et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
<b>Atovaquone+ Proguanil</b>  <b>Malarone®</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> <li>. Génériques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vomissements</li> <li>. Faible biodisponibilité</li> </ul>	Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	Nausées et vomissements	. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
<b>Quinine</b> . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Possible si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tolérance moyenne</li> <li>. Traitement long</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare)</li> <li>. Troubles de conduction de haut degré*</li> </ul>	.Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie	. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

# Surveillance sous artésunate iv ?

- ❖ Parasitémie (OMS) : J3 ; J7 ; **J28**
- ❖ NFS pour dépister **PADH** : J7 ; J14 ; J21 ; J28
- ❖ Et si suspicion PADH : bilan d'hémolyse
- ❖ ECG quotidien

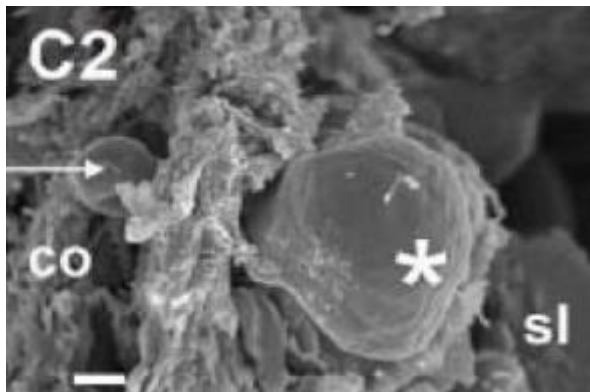
# Le mystère du PANDHA

Post Artesunate Non-parasitemic Deffered Hemolytic Anemia = PANDHA = PADH



**Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinin** *Blood. 2014;124(2):167-175*

Stéphane Jauréguiberry,<sup>1-3</sup> Papa A. Ndour,<sup>2</sup> Camille Roussel,<sup>2</sup> Flavie Ader,<sup>4</sup> Innocent Safeukui,<sup>5</sup> Marie Nguyen,<sup>6</sup> Sylvestre Biligui,<sup>2</sup> Liliane Ciceron,<sup>2</sup> Oussama Mouri,<sup>2</sup> Eric Kendjo,<sup>2,3</sup> François Bricaire,<sup>1</sup> Muriel Vray,<sup>7</sup> Adéla Angoulvant,<sup>8</sup> Julien Mayaux,<sup>9</sup> Kasturi Haldar,<sup>5</sup> Dominique Mazier,<sup>2,4</sup> Martin Danis,<sup>2-4</sup> Eric Caumes,<sup>1</sup> Marc Thellier,<sup>2-4</sup> Pierre Buffet,<sup>2-4,10</sup>



## Lien entre Pitting et PADH

*Les GR parasités épargnés par le pitting en début de traitement sont éliminés quelques jours plus tard...*

# Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications 2016

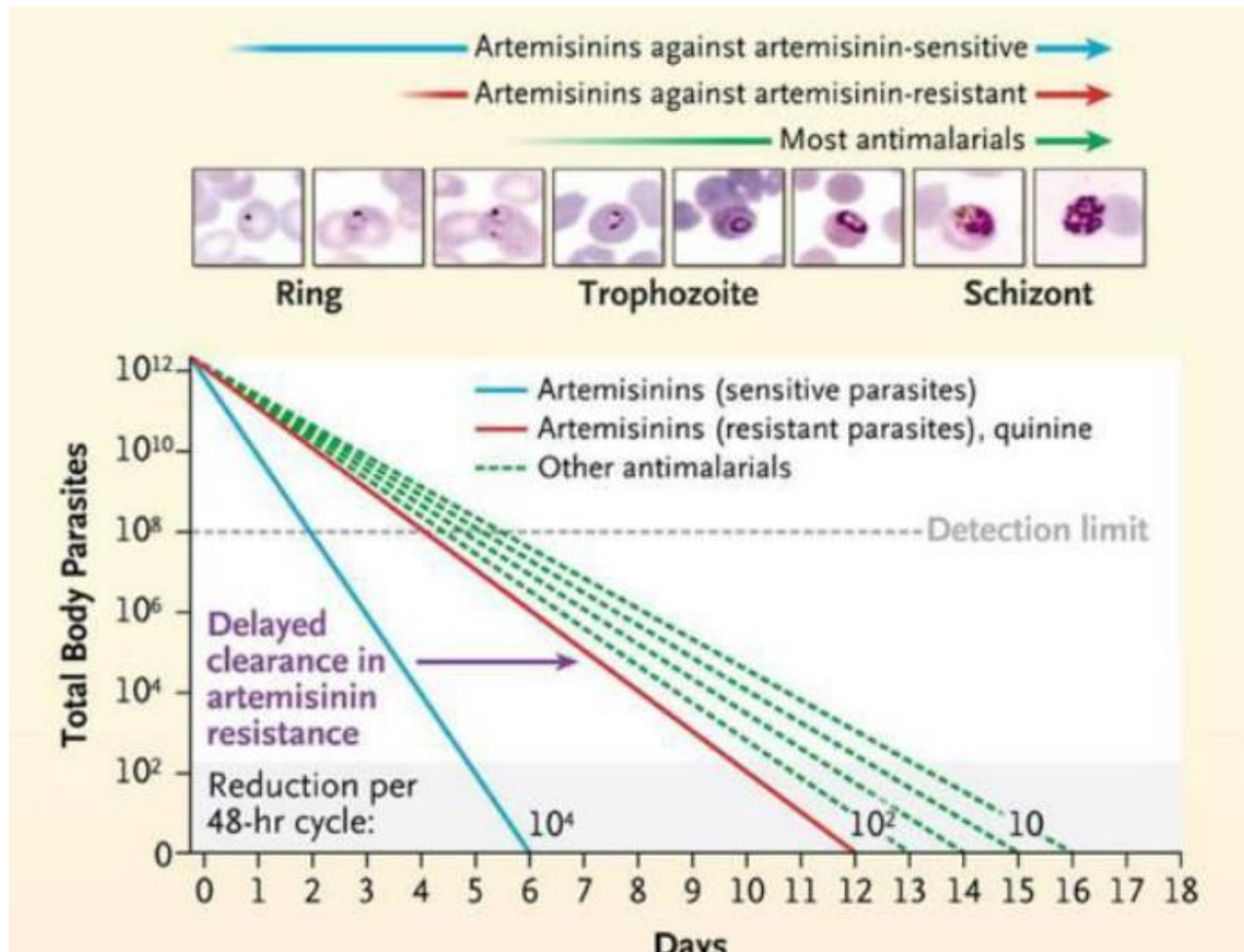
Camille Roussel, MSc<sup>1</sup>, Eric Caumes, MD<sup>2,3</sup>, Marc Thellier, MD<sup>3,4,5</sup>, Papa Alioune Ndour, PhD<sup>1</sup>, Pierre A. Buffet, MD, PhD<sup>1</sup>, and Stéphane Jauréguiberry, MD, PhD<sup>2,3,4\*</sup>



**Results:** We analysed 12 retrospectives and 1 prospective study as well as 7 case reports of AS treatment in 624 travellers. Of 574 patients with reported outcome, 23 died (4%). No death was attributed to AS toxicity. Non-haematological side effects were uncommon and mainly included mild hepatitis, neurological, renal, cutaneous and cardiac manifestations. PADH occurred in 15% of the treated patients. No death or sequelae were reported. Overall blood transfusion was administered in 50% of travellers with PADH.

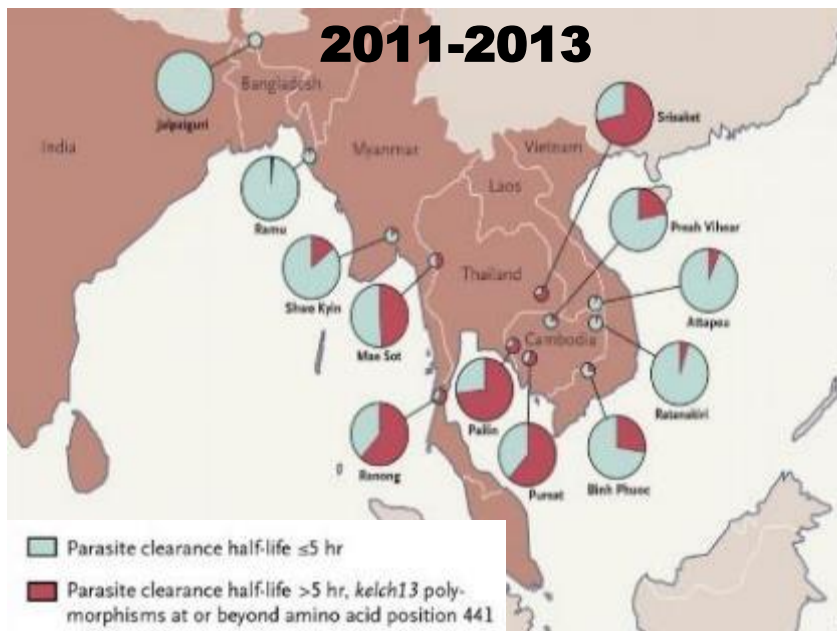
**Conclusion:** AS is highly efficacious in travellers with severe malaria. The frequency of PADH supports the need of weekly follow-up of haematological parameters during 1 month. Full GMP qualification for the drug and rapid approval by drug agencies is warranted, backed by clear recommendations for optimal use.

# L'artémisinine et la clairance lente



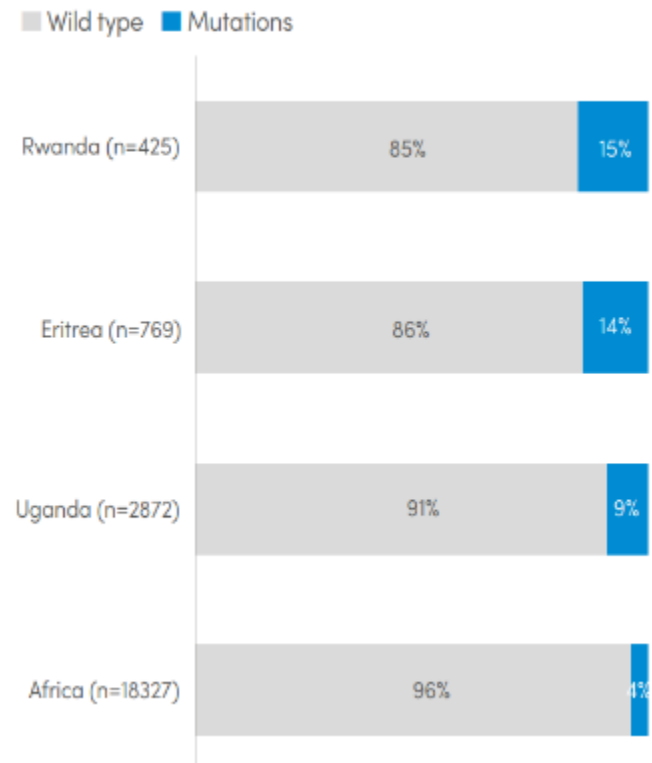
# Résistance partielle à l'artémisinine

## Sud Est asiatique



**2015-2020** : jusque 65% (Myanmar, Thaïlande)

## Afrique sub-Saharienne (OMS 2022)

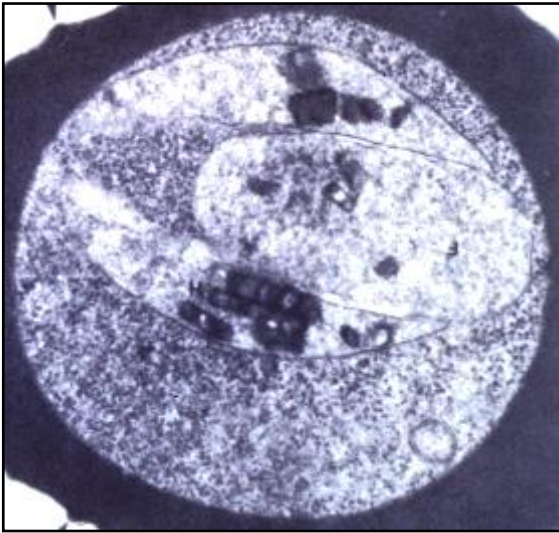


# Résistance partielle à l'artémisinine

- Apparition *de novo* en Afrique et non depuis le Sud Est Asiatique
- Propagation rapide des mutations associées => ces souches ont donc un avantage face aux traitements actuels, et aussi en terme de transmission
- Les ACT (Artemisinin Combination Therapy) restent encore efficaces (échec < 10%)
- Mais risque de favoriser la résistance aux molécules partenaires, ce qui rendrait les ACT encore moins efficaces...
- Stratégie de riposte de l'OMS : augmenter la surveillance / améliorer la prévention et le diagnostic / limiter la propagation des parasites / recherche



# Paludisme grave d'importation



- TTT curatif
- TTT symptomatique
- Surveillance
- TTT adjuvants (?)

# Neuroréanimation

- **Intubation précoce du patient comateux**
- **Neuroprotection protocolisée (modèle ACSOS)**
  - PAS / PaO<sub>2</sub> / PaCO<sub>2</sub> / T° C / Position 30° à 45°
  - Glycémie / Natrémie
  - Taux d'hémoglobine...
- **PIC non recommandée mais mise en place parfois au cas par cas...**
- **Pas de traitement anticonvulsivant systématique mais sédation fréquente par propofol...**
- **Pas de traitement anti-oedémateux systématique si œdème cérébral faible à modéré, mais utilisé ponctuellement en « sauvetage »**
- **Améliorer le neuromonitoring**
  - Imagerie cérébrale / DTC / EEG continu

# Défaillance cardio-circulatoire

- Déshydratation plurifactorielle : réhydratation prudente par cristalloïdes
- Lactate : aussi un reflet de la séquestration parasitaire...
- Une expansion volémique excessive induit un risque important d'aggravation de l'œdème pulmonaire favorisée par l'augmentation de la perméabilité vasculaire => monitoring HD +++
- Choc le plus souvent vasoplégique => noradrénaline
- **Une coinfection bactérienne communautaire est possible (7%), surtout en cas de choc / détresse respiratoire / patient VIH : => ATB probabiliste en urgence après plvts (au moins 2 Hc) : céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération au minimum / plus large (carbapénème) selon contexte**

# Autres défaillances

- **SDRA : recommandations habituelles (de la ventilation protectrice jusqu'à l'ECMO), en prenant garde aux apports hydro-sodés et en éliminant une co-infection (bactéries > virus > champignons...)**
- **Au plan métabolique :**
  - **Avoir l'EER facile pour contrôler rétention hydrosodée, urémie et natrémie...**
  - **Attention à l'hypophosphorémie fréquente**
  - **Attention aux posologies des médicaments dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë et d'anomalies hépatiques (dosages des ATB...)**
- **Stratégie transfusionnelle non spécifique**
  - **GR selon recommandations habituelles...**
  - **PFC si CIVD (rare) ± saignement...**
  - **Plaquettes si saignement significatif, et à discuter au cas par cas si pas de saignement et < 10000 - 20000/mm<sup>3</sup>...**

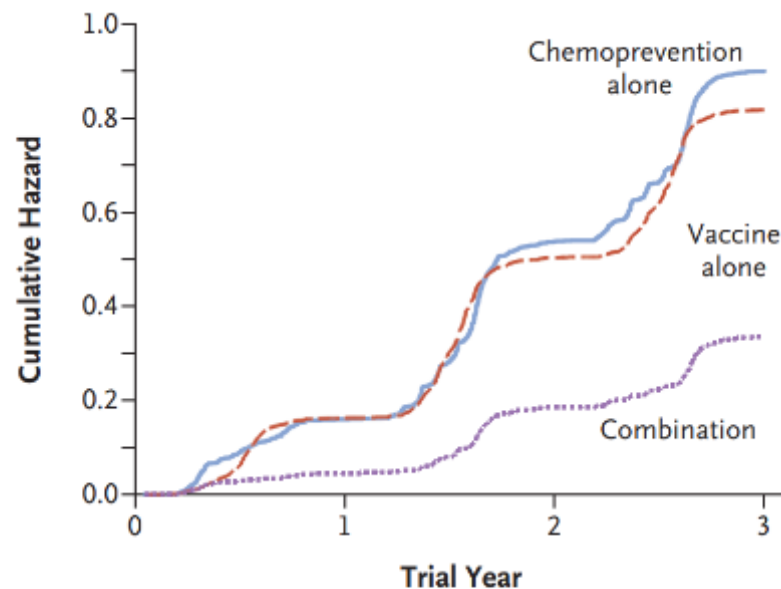
# Paludisme : prévention



- **Protection contre le vecteur**
  - Moustiquaires imprégnées d'insecticide
  - Pulvérisations insecticide intra domicile
- **Contrôle du vecteur**
- **Chimioprophylaxie**
  - En zones d'endémie : Chimio Prophylaxie Saisonnière
  - Chez le voyageur
- **Vaccins**
  - Le 1<sup>er</sup> : RTS,S/AS01
  - Le 2<sup>ème</sup> : R21/Matrix-M
- **Autres traitements**

# Chimioprophylaxie saisonnière + vaccin

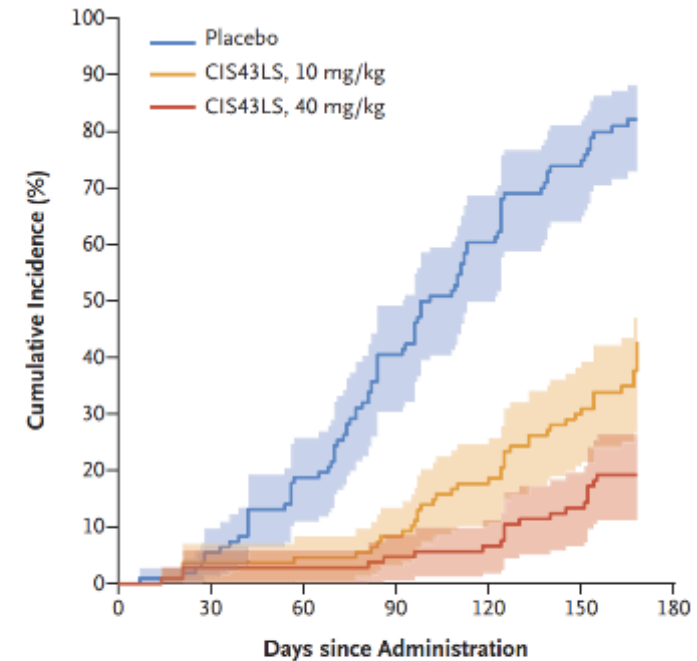
- **Chimioprophylaxie saisonnière (SMC)**
  - Sulfadoxine/pyrimétamine + amodiaquine
  - Une fois par mois pendant saison des pluies
- **Vaccin RTS,S/AS01**
  - Anti sporozoite, 3 doses puis rappel
  - 8922 enfants => EV à 4 ans : 36% APS / 29% APG
- **SMC vs Vaccin vs SMC+Vaccin (C)**
  - Enfants (5 à 17 mois), Mali et Burkina Faso
  - N = 1965 / 1988 / 1967 ; Suivi à 3 ans
- **Efficacité protectrice**
  - **C vs SMC : APG 63% / Décès 73%**
  - **C vs Vaccin : APG 60% / Décès 75%**



No. at Risk			
Chemoprevention alone	1904	1847	1716
Vaccine alone	1927	1882	1734
Combination	1919	1873	1740

# Anticorps monoclonal CI43LS (anti sporozoite)

- Ac ciblant *Pf Circum Sporozoite Protein*
- Etude de phase 2
- Critère de jugement principal : survenue d'un paludisme prouvé par FGE+
- Mali, adultes, 6 mois
- 2 doses évaluées vs placebo
  - 10 mg/kg
  - 40 mg/kg
- **Efficacité de la forte dose vs placebo**
  - **88,2% (IC95% 79,3 – 93,3) ; P<0,001**
  - **Bonne tolérance**



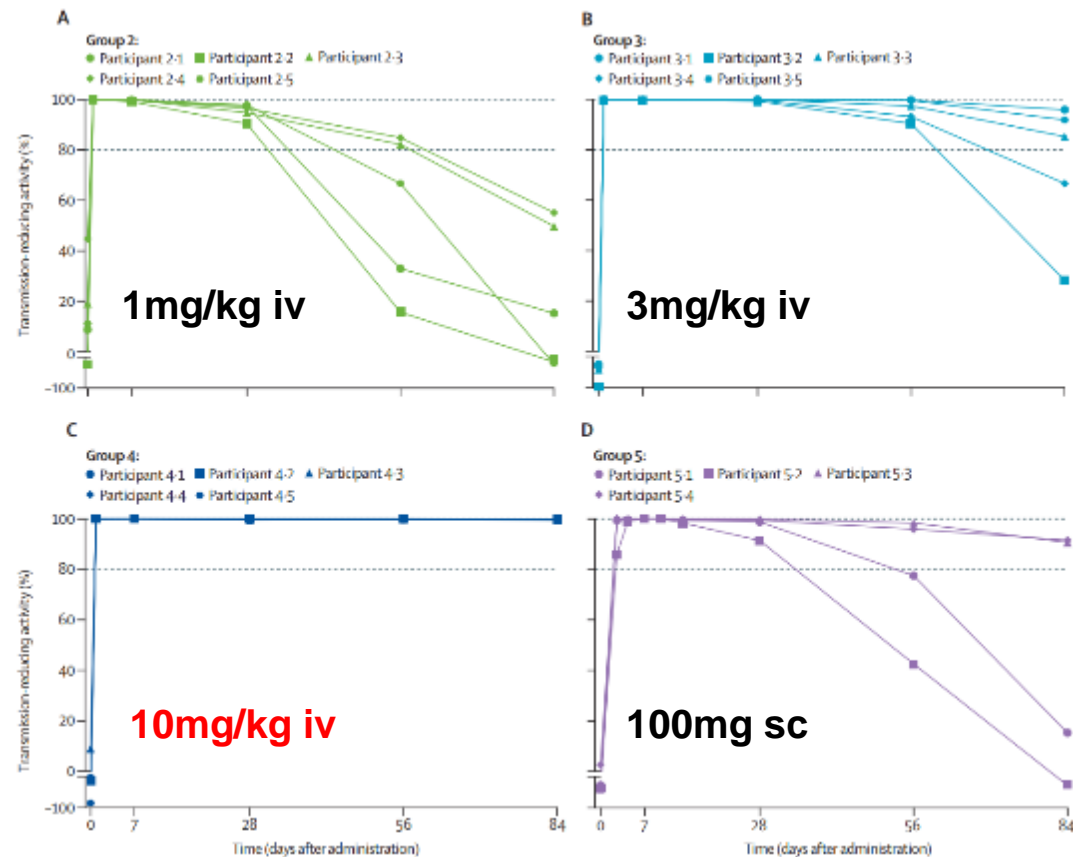
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Placebo	110	100	86	63	42	26	
CIS43LS, 10 mg/kg	110	104	103	98	88	74	
CIS43LS, 40 mg/kg	110	105	104	101	97	90	

Figure 2. Kaplan–Meier Plot of Efficacy against *P. falciparum* Infection.



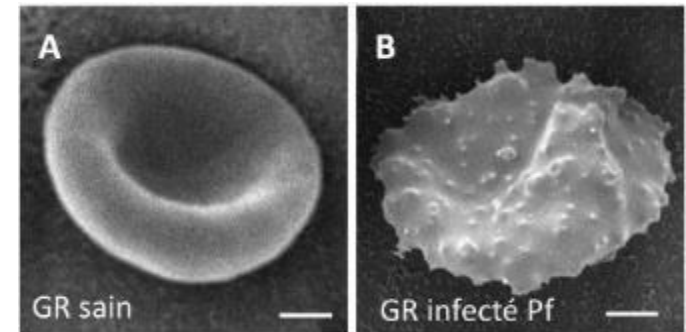
# Anticorps monoclonal TB31F (anti gamétocyte)

- Ac de rat humanisé
- Ciblant une protéine du gamétocyte (cycle sexué)
- Donc blocage de la transmission
- Etude phase 1 / 25 adultes / *in vitro*
- Evaluation de la réduction de la transmission (TRA)
- Plusieurs schémas
  - 4 groupes iv et un groupe sous-cut
- **TRA > 80% maintenue 160 jours avec une dose iv de 10mg/kg**



# Conclusion : quel futur pour le paludisme ?

- **Au niveau mondial : toujours un poids lourd en infectiologie**
  - **Epidémiologie : stagnation ...**
  - **Résistances aux antipaludiques**
  - **« Adaptation » des vecteurs**
  - **Impact changements climatiques**
  - **Le poids des financements**
  - **Les vaccins (RTSS , R21)**
  - **Autres traitements (Ac, CPS, ...)**
- **En France**
  - **Toujours y penser de retour de zone d'endémie (Afrique +++)**
  - **Paludisme grave : artésunate iv puis systématiquement 3 jours d'ACT**





*Merci*

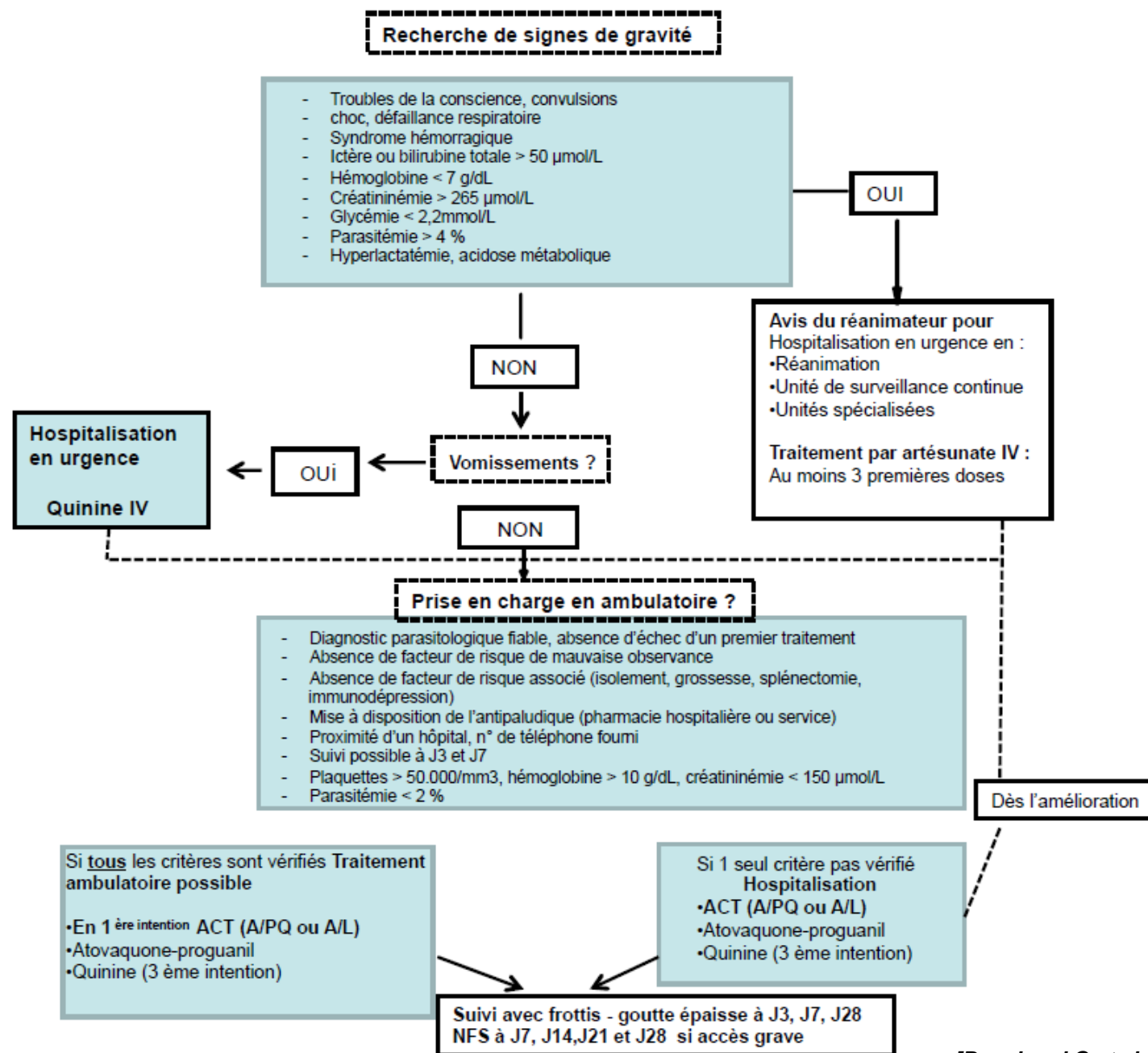


*fbruneel@ght78sud.fr*

# E N F A N T

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

**Figure 1. Conduite à tenir devant un paludisme d'importation chez l'adulte**



**Tableau 3-1. Principaux antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement du paludisme non compliqué d'importation à *P. falciparum* avec critères de choix**

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
<b>Artémimol + pipéraquline</b>  <b>Eurartésim®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Posologie simple</li> <li>. Prise à jeun</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles de la conduction</li> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	<p>3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs</p> <p>(4cp si P &gt;75 kgs)</p>
<b>Artéméther+ Luméfantrine</b>  <b>Riamet®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<p>Faible biodisponibilité (luméfantrine)</p> <p>Troubles de la conduction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse (1<sup>er</sup> trimestre) et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h)</li> <li>. A partir de 35 kgs.</li> </ul>
<b>Atovaquone+ Proguanil</b>  <b>Malarone®</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> <li>. Génériques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vomissements</li> <li>. Faible biodisponibilité</li> </ul>	<p>Aucune sauf allergie à l'un des constituants</p> <p>Insuffisance rénale sévère (DFG &lt; 30 ml/min)</p>	Nausées et vomissements	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total</li> <li>. A partir de 40 kgs</li> </ul>
<b>Quinine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Quinimax Cp à 500 et 125mg</li> <li>. Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg</li> <li>. Surquina Cp à 250mg</li> </ul>	3 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Possible si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tolérance moyenne</li> <li>. Traitement long</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare)</li> <li>. Troubles de conduction de haut degré*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2)</li> <li>. Troubles du rythme (surdosage)</li> <li>. Hypoglycémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. 8mg/kg/8h pendant 7 jours (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j)</li> <li>. Perfusion IV si vomissements (même posologie)</li> </ul>

# La quinine dans l'APG

- Urgence, voie IV initiale
- Dose de charge initiale en l'absence de traitement antérieur : 16 à 20 mg/kg en 4H puis arrêt 4H
- Relais par 24 à 30 mg/kg/j en continu
- Quininémie optimale : 12 mg/L
- Durée : 7 jours
- Relais *per os* si voie digestive fonctionnelle : J4
- Agit surtout sur les formes matures du parasite
- Risque principal = hypoglycémie
- Toxique (cardio-vasculaire) quand > 16-20 mg/L
- Si patients conscients le cinchonisme diminue l'observance
- Maniement difficile en zones d'endémie (douleurs au point d'injection, calcul de doses, préparation, vitesse d'infusion IV...)