

Traitements du paludisme

Thomas LIN & Joseph LE MOULEC

4^e Workshop franco-tunisien, sur le bon usage des anti-infectieux

6 septembre 2024



Objectifs

Présenter à travers un cas clinique, l'arsenal préventif et thérapeutique contre l'accès palustre à *P. falciparum* :

- Traitement curatif
- Traitement d'urgence
- Protection personnelle antivectorielle
- Chimio prophylaxie et vaccination

Nous ne développerons pas ici l'aspect diagnostique ou les accès à *P. non falciparum*.

Cas clinique

M. David T. a 50 ans,

Ses antécédents sont marqués par :

- une polyarthrite rhumatoïde invalidante, traitée par ABATACEPT
- un asthme allergique
- une prothèse de cheville sur fracture

Mode de vie :

Il travaillait dans le nettoyage, désormais en invalidité du fait de sa polyarthrite. Il est autonome pour les actes de la vie quotidienne. Il conduit sa voiture. Absence de trouble

cognitif, absence de consommation tabagique ou alcoolique

Cas clinique

Anamnèse :

Du 5 au 22 février 2023 : ✈️ Séjour en Guinée pendant 17 jours, sans prophylaxie.

Le 27 février 2023 : soit 5 jours après son retour, difficultés respiratoires rattachées à une exacerbation de son asthme, motivant une corticothérapie par PREDNISONE pendant 5 jours.

Le 6 mars 2023 : apparition d'une fièvre et d'un syndrome pseudo-grippal.

Le 8 mars 2023 : il consulte un médecin généraliste via SOS Médecin qui suspecte et traite une pneumopathie par AUGMENTIN mais demande un frottis et une goutte épaisse en ambulatoire.

Le 9 mars 2023 : il reçoit un appel du laboratoire de ville pour une parasitémie positive et qui l'oriente vers les

Cas clinique

A son arrivée,
L'examen clinique est sans particularité hormis une fièvre et une toux productive,
Parasitémie à 43% à *Plasmodium falciparum*,
Hyperlactatémie à 5,3 mmol/l sans acidose métabolique,
Thrombopénie à 28 G/L,
Cytolyse et cholestase hépatique ictérique.



Il est admis en réanimation pour la prise en charge d'un accès palustre grave à A

Indications - Question

- Quel antipaludéen doit être administré en urgence ?

Comment participer ?



1

Allez sur wooclap.com

2

Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

TPALU

Indications - Question

- Quels éléments pourraient faire préférer la QUININE à l'ARTESUNATE dans le traitement d'urgence ?

Comment participer ?



- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
TPALU

Cas clinique

Le patient a présenté dans la nuit du 09/03/23 de multiples crises convulsives tonico-cloniques généralisées ayant nécessité une intubation oro-trachéale et une sédation pour neuroprotection.

Une IRM cérébrale retrouve des lésions multiples cortico-sous-corticales bilatérales, du tronc cérébral et des centres ovaux évocatrices d'un neuropaludisme.

Cas clinique

Il présentera au cours du séjour également un choc septique et un SDRA sur une pneumopathie qui nécessitera une curarisation, plusieurs séances de décubitus ventral, et une antibiothérapie par TAZOCILLINE.

L'évolution est progressivement favorable sous ARTESUNATE IV.

Cas clinique

Par quelles molécules l'ARTESUNATE peut être relayée en première intention ?

Cas clinique

L'ARTESUNATE est relayé par ARTENIMOL-PIPERAQUINE (EURARTESIM) pendant 3 jours.

Les parasitémies à J3, J7 et J28 sont négatives.

Persistance d'une hémolyse à J28 (haptoglobine effondrée) sans nécessité transfusionnelle.

Pas de nouvelle crise sous antiépileptique qu'il gardera pendant plus de 6 mois.

Dérivés de l'artémisinine

- A partir de la plante *Artemisia annua* L.
- Artéméther, artésunate, dihydroartémisinine, artémotil (utilisé aux Pays-Bas), alfa-bêta arteéther (utilisé en Inde), artéflène, artélinate artémisinone
- Prix Nobel de Médecine en 2015 décerné à Tu Youyou

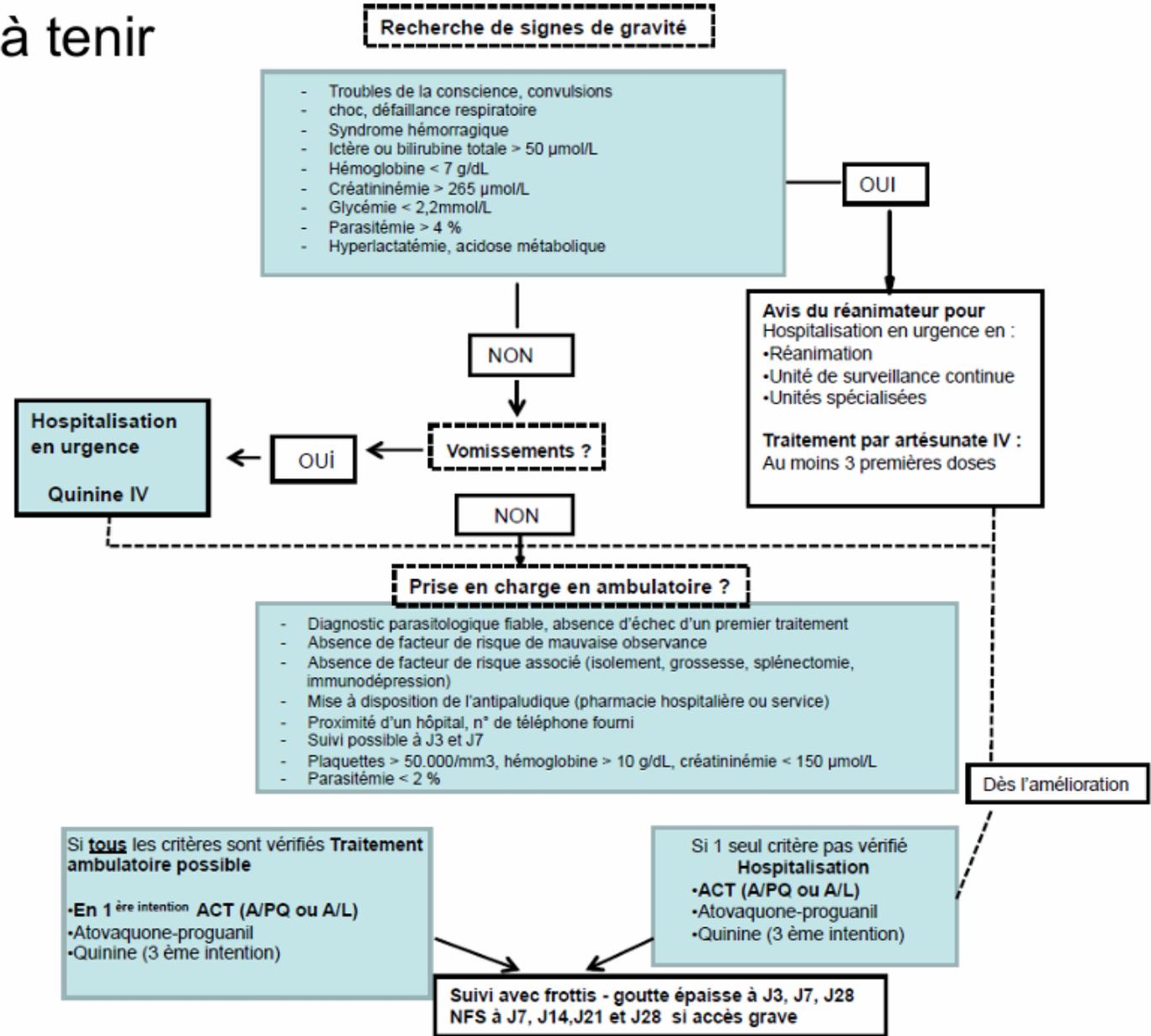
Hien TT et White NJ, Lancet 1993
Woodrow CJ et coll., Postgrad Med J 2005
Bougnoux, Cahiers Santé 1993

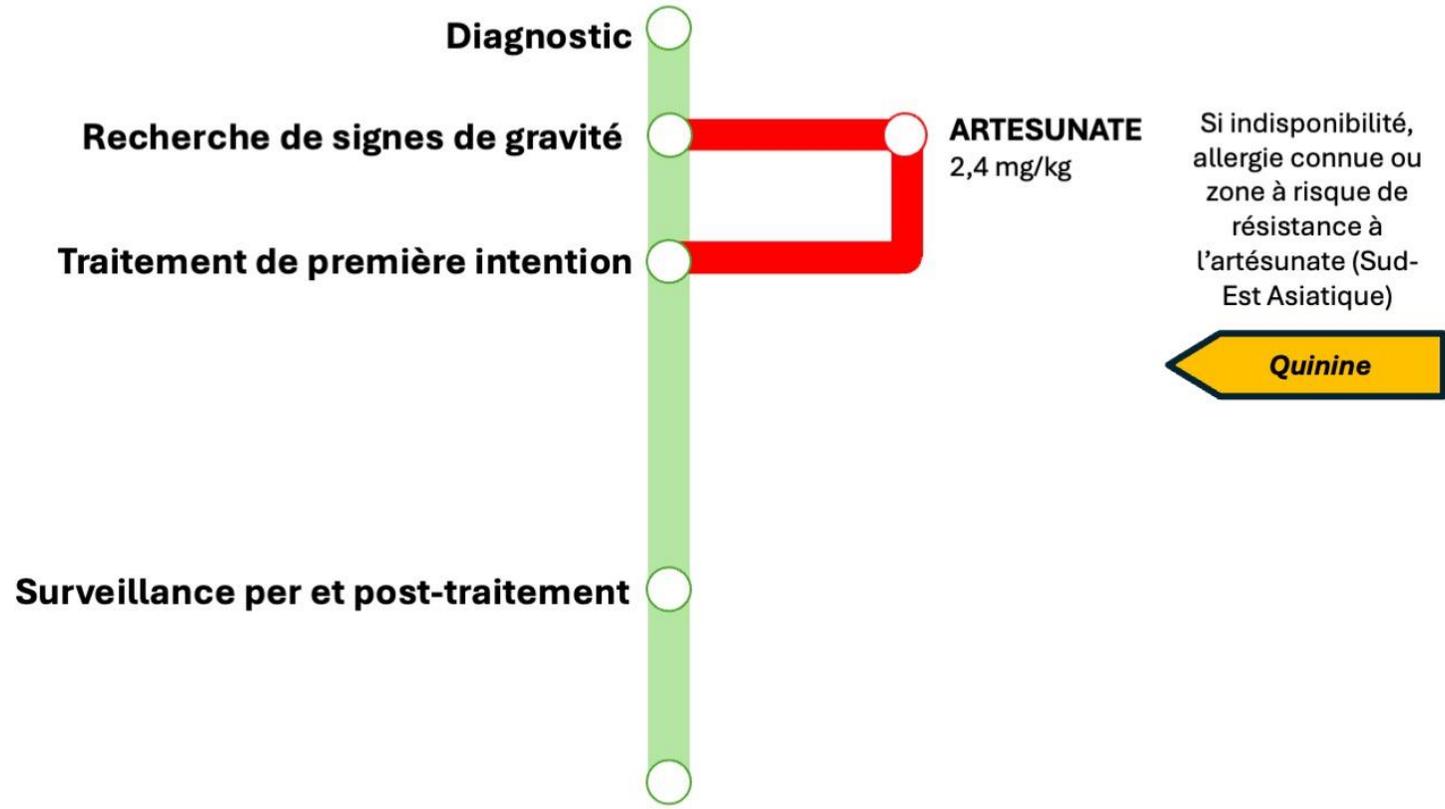


Accès palustre: conduite à tenir

Terrain à risque de formes compliquées:

femme enceinte
jeune enfant
sujet âgé
maladie sous-jacente
splénectomie
terrain socio-éducatif défavorable





Artésunate vs Quinine

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

Dondorp AM, Fanello CI, ... White NJ for the Aquamat group.

Lancet 2010; 316: 1647-57, on line november 8

RESULTATS

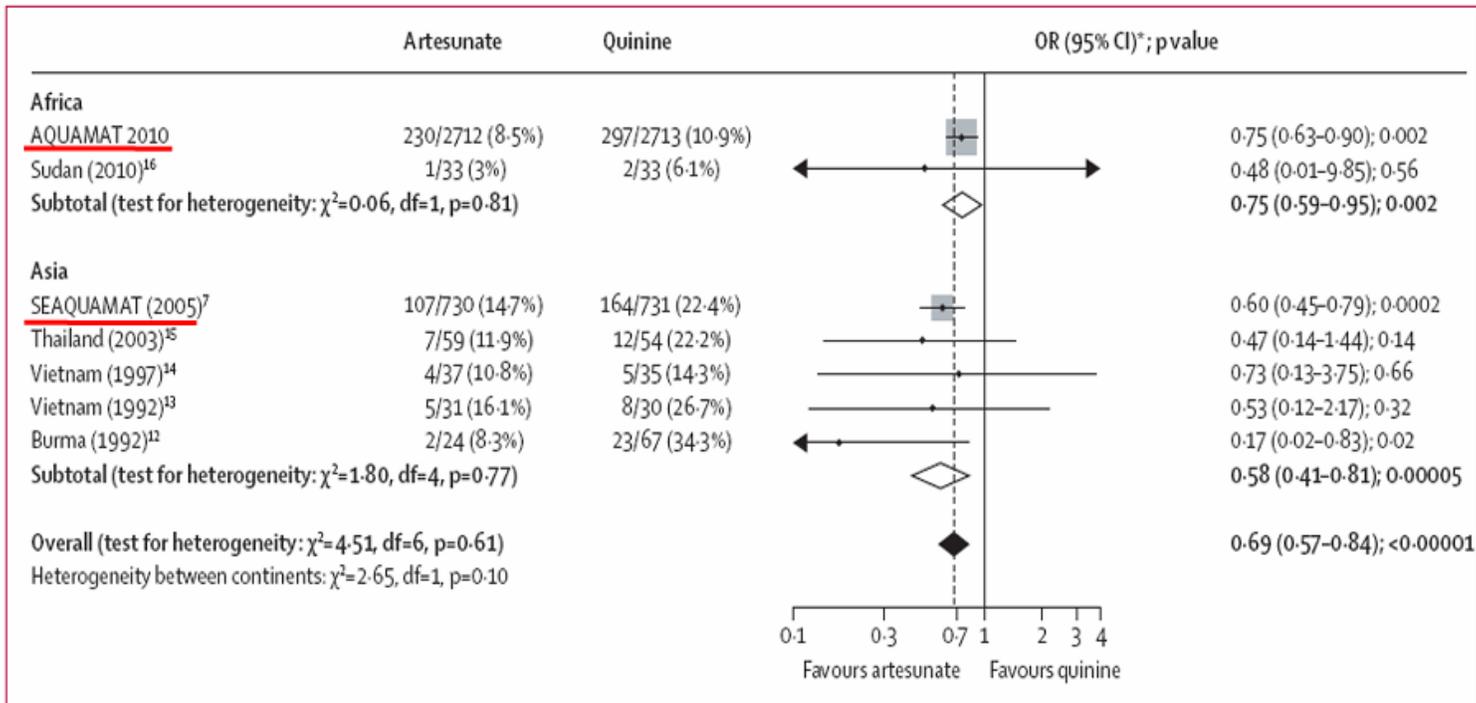
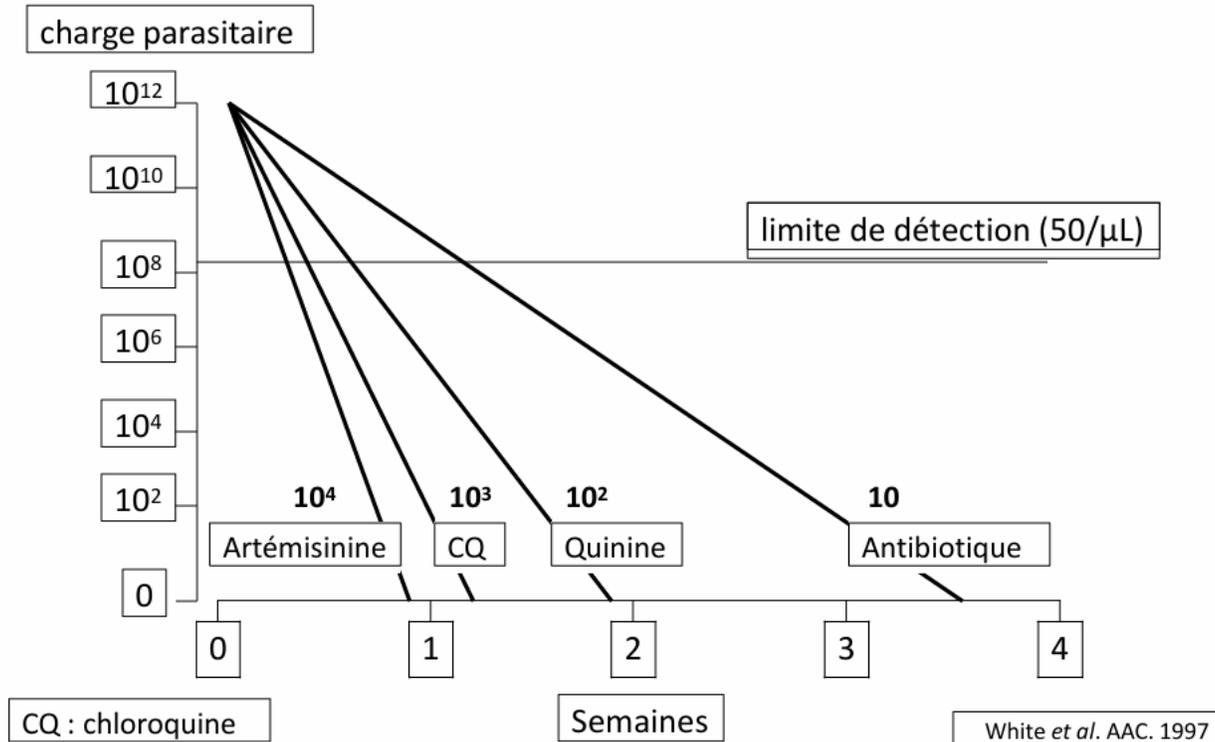


Figure 5: Meta-analysis of all randomised controlled trials that have compared parenteral artesunate and parenteral quinine in severe malaria¹²⁻¹⁶

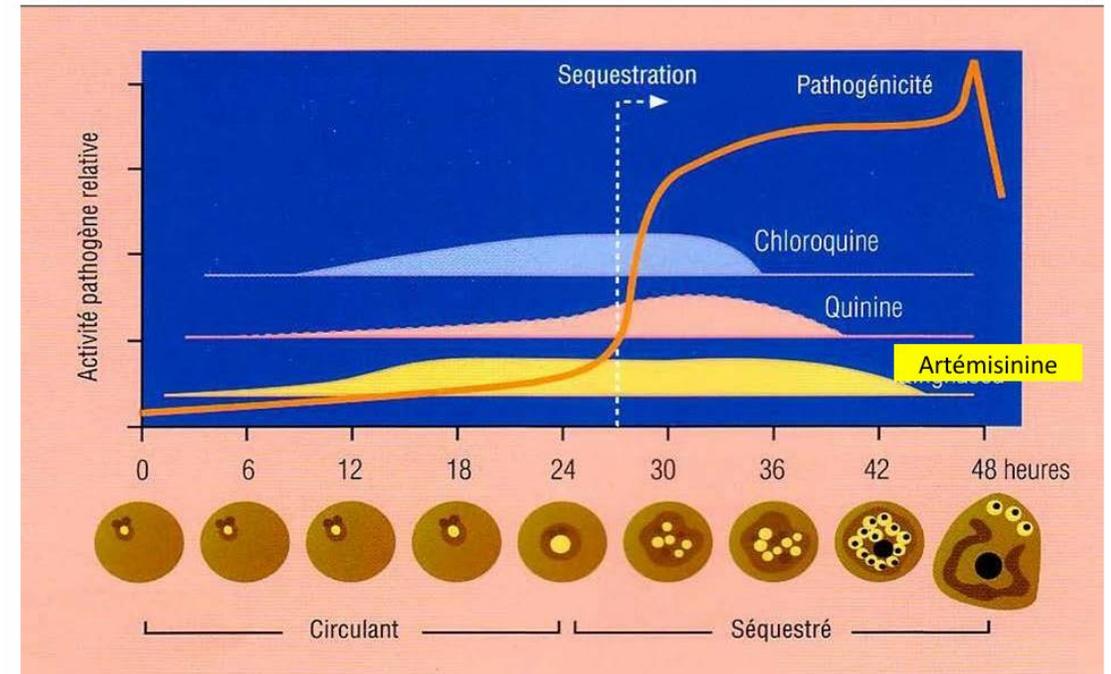
The solid vertical line represents equality of the two groups; the dashed line is the overall treatment difference. The horizontal lines and the width of the diamonds show the CIs for the odds ratios. The size of the squares is proportional to the size, and therefore weight, of the trial. OR=odds ratio. *99% CIs for totals.

Artésunate vs Quinine

Clairance parasitaire selon différents antipaludiques



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



Les dérivés de l'artémisinine sont efficaces plus rapidement sur la charge parasitaire et empêchent la cytoadhérence

Gravité = ARTESUNATE

- 2,4 mg/kg, au minimum à H0, H12, H24
- 3 mg/kg chez l'enfant

Effets indésirables :

Allergie 1/3000

Neutropénie 1%, hépatite cytolitique modérée 1%

vertiges, troubles digestifs, goût métallique.

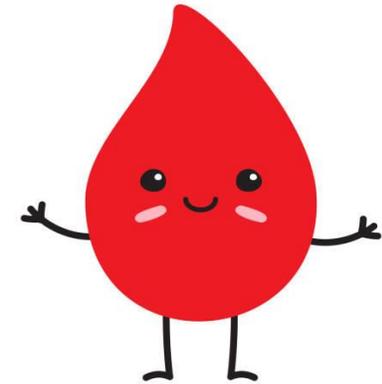
Hémolyse retardée post-artésunate (PADH)

L'hémolyse retardée post-artésunate

Définition

Hémolyse après J8 avec :

- haptoglobine $< 0,1$ g/dl,
- augmentation $> 10\%$ du taux de LDH,
- diminution $> 10\%$ de l'hémoglobine .



La balance bénéfice-risque reste largement favorable (pas de décès rapporté).

L'hémolyse retardée post-artésunate

Physiopathologie

Création d'espèces réactives de l'oxygène et de radicaux libres, toxiques pour les trophozoïtes jeunes en particulier.

Pitting dans la rate : élimination des parasites intra-érythrocytaires morts par les macrophages spléniques.

Après ce processus, les hématies sont de taille plus petite et la perte d'intégrité de leur cytosquelette diminue leur espérance de vie à environ 7-21 jours.

Rehman, K. et al., *Int. J. Infect. Dis.* 2014

Jaita, S. et al. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2023

Jauréguiberry, S. et al. *Blood* 2014



Parasitémie >
4%,
Taux de *once-*
infected
erythrocytes

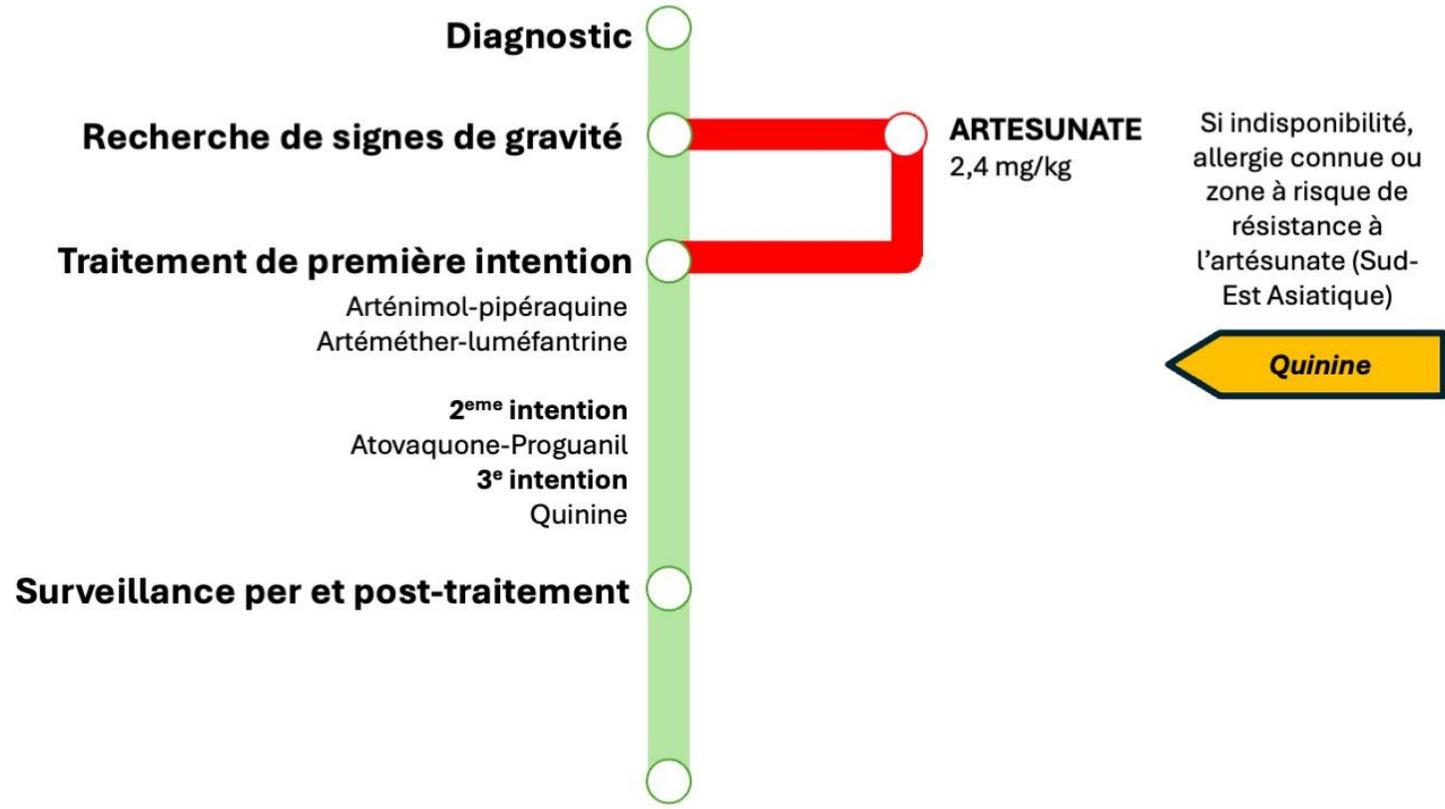
Quinine

- En cas d'allergie à l'artésunate, de retour d'une zone à risque de résistance, ou d'indisponibilité
- Avec signes de gravité
- Dose de charge de 16mg/kg puis 8mg/kg/8h (IVL ou IVSE)

⚠️ Monitoring plasmatique

Relai par ARTESUNATE sous 24h si possible

SPILF, Prise en charge et prévention du paludisme d'importation, Mise à jour 2017 des RPC



Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

- Première ligne

Arténimol-pipéraquline (AT-PQ)	Artéméther-luméfantrine (A-L)
<p>Allongement du QT A éviter pendant le premier trimestre de grossesse et l'allaitement</p> <p>Contre-indiqué : Si insuffisance hépatique sévère Si exposition à l'AT-PQ dans les 2 mois précédents Si facteurs d'allongement du QT ou antécédent familial de mort subite</p>	
A jeun (QT)	Pendant un repas Inducteur CYP3A4 (RMP, Carbamazépine, Phénytoïne Millepertuis)
3 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours consécutifs (4 cp si > 75 kg)	1 cp à H0, H8, H24, H36, H48, H60 avec une prise alimentaire
320/40 mg	80/480 mg

Atovaquone-proguanil

- Deuxième ligne
- 4 cp/ jour en 1 prise pendant un repas gras, pendant 3 jours
- Contre-indiqué si insuffisance rénale sévère

Quinine

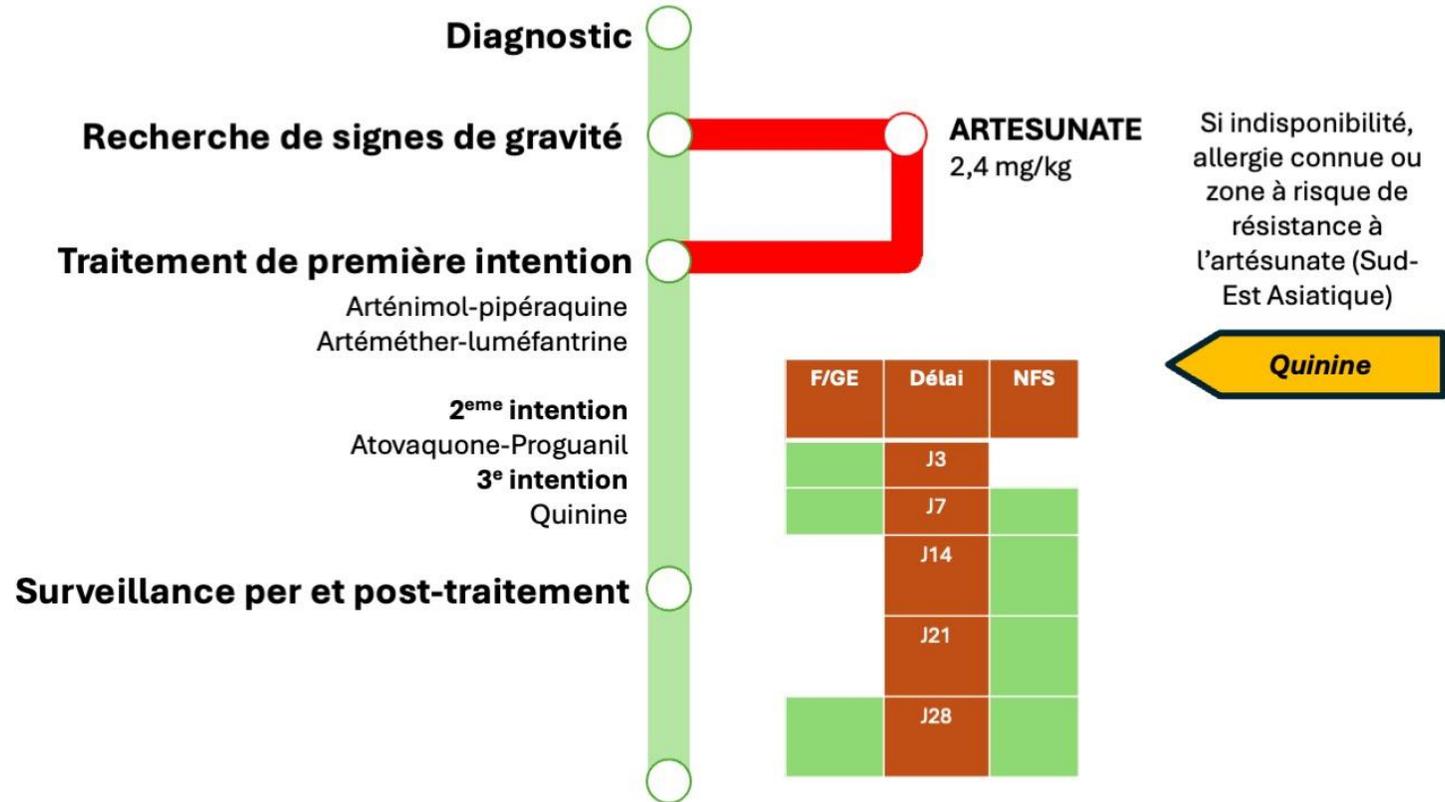
- Troisième ligne, IV si vomissements
- 8 mg/kg/8h pendant 7 jours

- Toxicité veineuse et cardiaque : perfusion lente sur 4h et monitoring plasmatique (objectif 10-12mg/L)
- Allongement du QT
- Hypoglycémie (perfusion dans un soluté de G5% ou G10%)

Surveillance per et post traitement

	F/GE	Délai	NFS
Surveillance parasitologique	-25%	J3	
	-	J7	
		J14	
		J21	
	-	J28	
		Surveillance hématologique (si artésunate)	

En résumé



Protection personnelle antivectorielle (PPAV)

Moustiquaires imprégnées	Répulsifs cutanés	Vêtements clairs et couvrants
Privilégier les moustiquaires traitées industriellement	DEET (max 10% pour la femme enceinte) fait fondre les plastiques IR3535 (max 20% pour femme enceinte et <6 mois)	Peu de données sur l'efficacité des vêtements imprégnés et risque environnemental important.

Chimioprophylaxie - Questions

Mme L, 26 ans, profite d'avoir un(e) ami(e) infectiologue pour son voyage en Indonésie cet été. Elle part pendant 5 semaines, avec des nuitées en zone urbaine mais aussi en zone rurale isolée. Elle est très inquiète vis-à-vis du risque de paludisme et souhaite y mettre les moyens. Que lui conseillez-vous ?

- A. Il y a une indication à une chimioprophylaxie. Vous lui conseillez de l'Atovaquone-Proguanil.
- B. Il n'y a pas lieu de prendre une chimioprophylaxie, le risque étant trop faible.
- C. La moustiquaire imprégnée est la protection physique la plus efficace.
- D. Vous lui proposez le vaccin Matrix R21.
- E. L'Atovaquone-Proguanil est moins cher que la Doxycycline.

Chimioprophylaxie - Impact

Chimioprophylaxie
des cas importés

75% : pas de prophylaxie alléguée

Lorsqu'elle est alléguée :

- 14% : non adaptée à la zone
- 75% : observance imparfaite
 - 1/2 prise irrégulière
 - 1/2 arrêt prématuré
- Indosable dans 70% des cas avec allégation ...

CNR paludisme 2019

Chimioprophylaxie - Indications

Type de séjour	Amérique tropicale / Caraïbes	Afrique sub-Saharienne	Asie Sud et Sud-Est
Nuitées en milieu urbain Toutes durées	pas de CP	CP	pas de CP
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**	CP	pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**
> 1 mois avec nuitées en zone rurale	avis spécialisé (à priori pas de CP) TTR* si séjour en condition isolée**	CP	Avis spécialisé (à priori pas de CP) TTR* si séjour en condition isolée**
Expatriation prolongée CP les trois à six premiers mois, puis avis spécialisé	avis spécialisé (à priori pas de CP) TTR* si séjour en condition isolée**	Sahel : CP en saison des pluies Afrique forestière : CP toute l'année	avis spécialisé (à priori pas de CP) TTR* si séjour en condition isolée**

CP = chimioprophylaxie

*TTR: Traitement de réserve

** Structure de soins la plus proche à plus de 12 heures

Chimioprophylaxie – Arsenal

Les 3 molécules utilisables

- Critère de choix
 - Coût
 - Tolérance
 - Simplicité de prise et durée de la prophylaxie

Atovaquone-proguanil	Séjours courts (poursuite 7 jours après le retour)
Doxycycline*	Voyageurs à budget limité Poursuite 4 sem après le retour, photosensibilisation
Méfloquine	Séjours prolongés (prise hebdomadaire) Tolérance variable (troubles neuro-psy), poursuite 3 sem après le retour

Chimioprophylaxie – Arsenal

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp* adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<u>Enfant</u> : 5-7 kg : dose équiv. à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-<11 kg : dose équiv. à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11-<21 kg : 1 cp P/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-≤40 kg : 3 cpP/j >40 kg : 1cpA/j <u>Adulte</u> : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe Début du traitement : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant À prendre pendant le séjour et 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme La restriction d'utilisation si > 3 mois a été levée Peut-être envisagé, chez la femme enceinte Effets indésirables : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK*** Contre-indications : Insuffisance rénale sévère

* Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

** INR : International Normalized Ratio.

*** AVK : anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

Chimioprophylaxie – Arsenal

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Doxycycline	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	<u>Enfant</u> : ≥8 ans et <40 kg : 50 mg/j ≥8 ans et ≥40 kg : 100 mg/j <u>Adulte</u> : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : grossesse, allaitement, âge <8 ans Effets indésirables : photosensibilisation potentialisation de l'effet des AVK*** par modification du microbiote intestinal

* Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

** INR : International Normalized Ratio.

*** AVK : anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione).

Chimioprophylaxie – Arsenal

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Méfloquine	Cp* sécable à 250 mg	<u>Enfant :</u> 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : 5 mg/kg/sem, (≈1/8 cp/sem), (hors AMM) 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg: 1 cp/sem	À prendre 10 jours avant le départ pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme <i>afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque</i> Contre-indications : antécédent de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque La fréquence des EIG justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention Déconseillé en cas de pratique de la plongée Pas de contre-indication liée à la grossesse

* Cp : comprimé. Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

Prévention – Vaccins

RTS,S/AS01



5 – 17 mois

4 doses : 36% d'efficacité vaccinale sur une période de 4 ans

- Distribué depuis 2019
- Ghana, Kenya, Malawi
- Contraintes d'approvisionnement
- Déploiement 2024 ?

Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. Lancet 2015

R21/Matrix M



5 – 36 mois

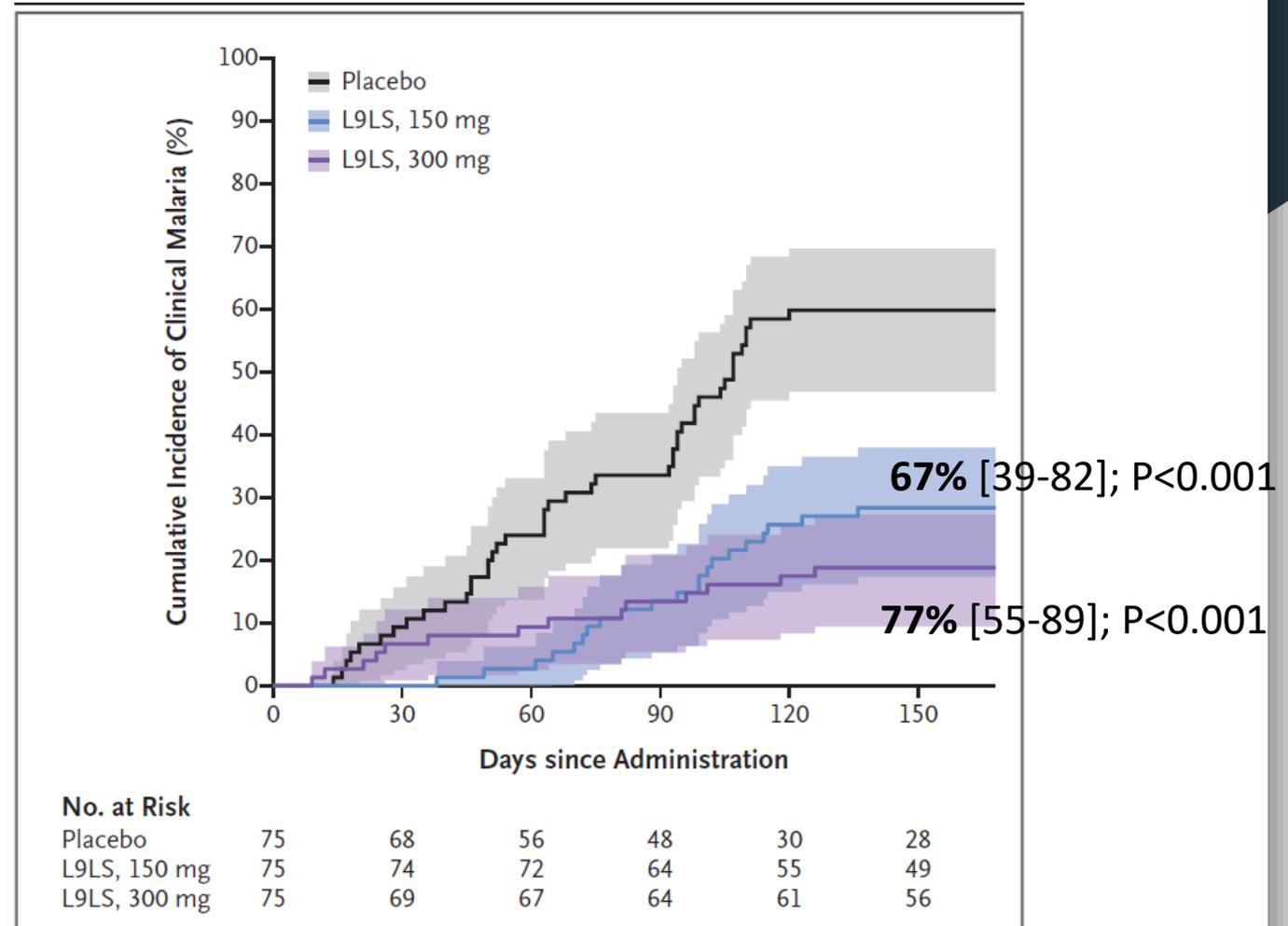
3 doses : 75% d'efficacité sur une période de 1 an

- Recommandé depuis fin 2023

WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization. Geneva: World Health Organization, October 2, 2023

Prévention – Nouveautés

Anticorps monoclonal L9LS



Kayentao et al. *NEJM* (2024)

Merci pour votre attention