

ePILLY Trop

Maladies infectieuses tropicales



3^e édition web

mise à jour juin 2022

www.infectiologie.com

avec le soutien de



Le Collège des universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)
La Société Francophone de Médecine Tropicale et Santé Internationale (SFMTSI)
La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
La Société de Médecine des Voyages (SMV)

ont la joie de vous annoncer la sortie de la 3^e édition web du

ePILLY Trop

le jeudi 16 Juin 2022 lors des 23^{es} Journées Nationales d'Infectiologie à Bordeaux.

L'ePILLY Trop est un ouvrage d'infectiologie tropicale collectif, gratuit et accessible en ligne du CMIT, de la SFMTSI, de la SPILF et de la SMV. Il est destiné avant tout aux médecins et aux étudiants en médecine des pays francophones du « Sud » mais aussi aux collègues du « Nord » amenés à prendre en charge les pathologies infectieuses des migrants et des voyageurs. Le format se veut pratique et didactique avec des recommandations tenant compte du niveau de recours sanitaire disponible.

L'édition 2022, faisant suite aux éditions de 2012 et 2016, a été revue, augmentée et actualisée. Elle présente des chapitres révisés par de nouveaux ou d'anciens auteurs, tenant compte des évolutions de l'épidémiologie, des capacités de diagnostic et de thérapeutiques des pays à ressources limitées.

L'utilisation de l'ePILLY Trop est facilitée par des renvois automatiques vers les chapitres correspondants à partir de mots-clés et par des liens avec les principaux sites ou textes en ligne sur le web. Quatre-vingt-sept cas cliniques présentés à la fin du sommaire permettent un entraînement personnel ou une utilisation pédagogique en groupes.

Connection (accès gratuit) :

<https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html>

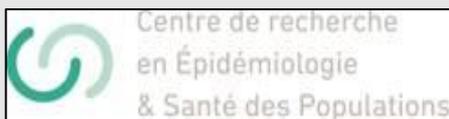
Afin de bénéficier de l'ouverture directe des 87 cas cliniques du sommaire, il est indispensable de garder le fichier PDF «Livre_ePILLYtrop2022.pdf» et le dossier «Cas_cliniques_ePILLYtrop2022» ensemble dans un même dossier.

Éditions Alinéa Plus • 8 rue Froidevaux 75014 Paris • contact@alineaplus.fr

« Paludisme d'importation : éléments de prise en soins »

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



ÉPIDÉMIOLOGIE

Zones à risque de paludisme

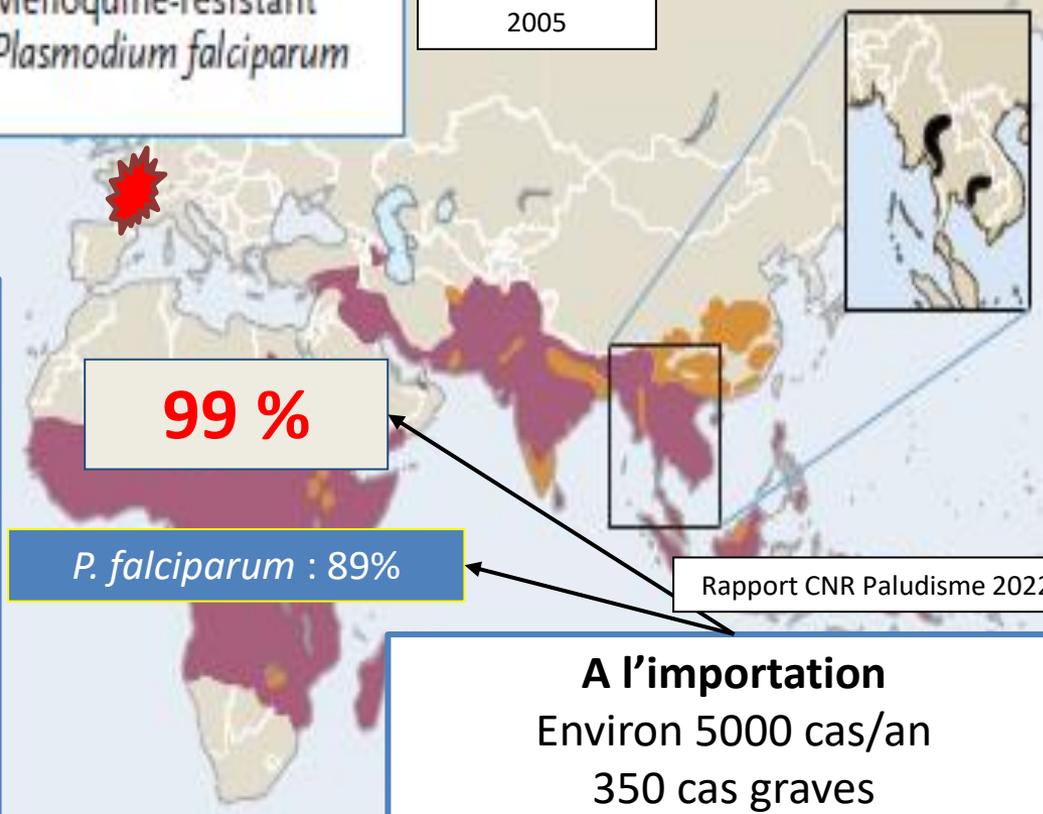
3,2 milliards personnes exposées
 En 2022 :
249 millions de cas
608 000 décès

(ASS : 233 M/580 000 décès)

- No malaria
- Limited risk
- Malaria transmission
- Mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum*

Emergences :
 Résistances ACT
 Résistance vectorielle
 Modifications comportementales vectorielles

Baird. NEJM. 2005

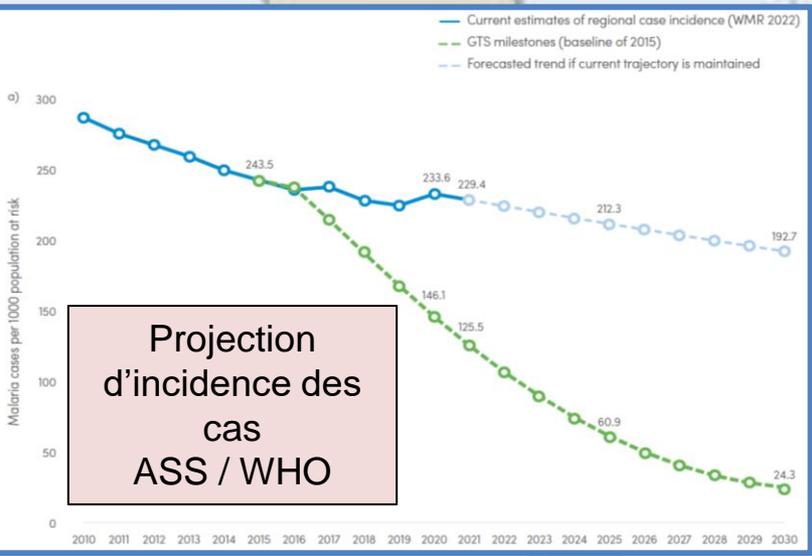


99 %

P. falciparum : 89%

Rapport CNR Paludisme 2022

A l'importation
 Environ 5000 cas/an
 350 cas graves
 En augmentation
 (2000 : 5% - 2021 : 15%)
 Létalité : 0,4%, c/o PG : 2,9%

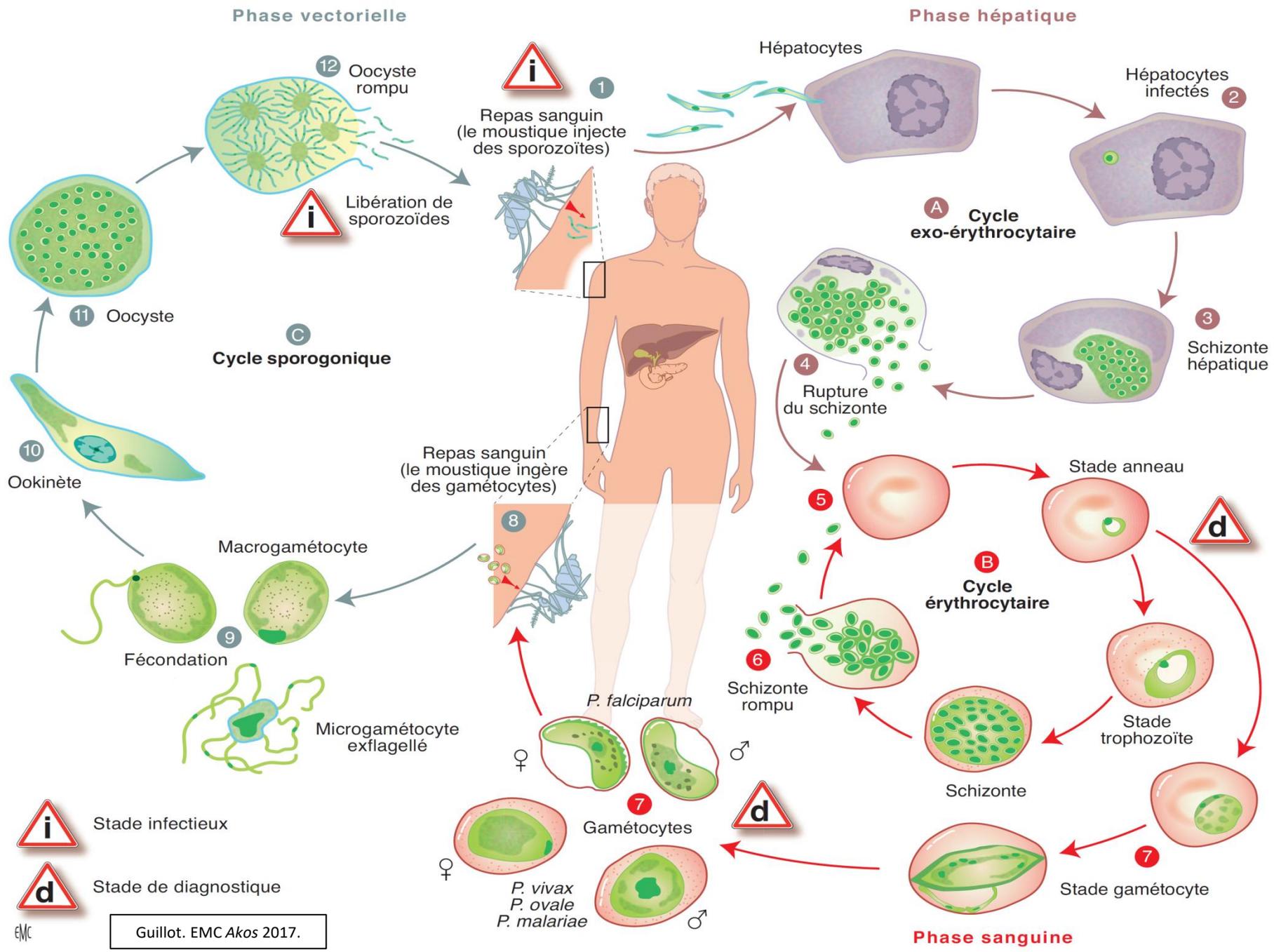


Projection d'incidence des cas ASS / WHO

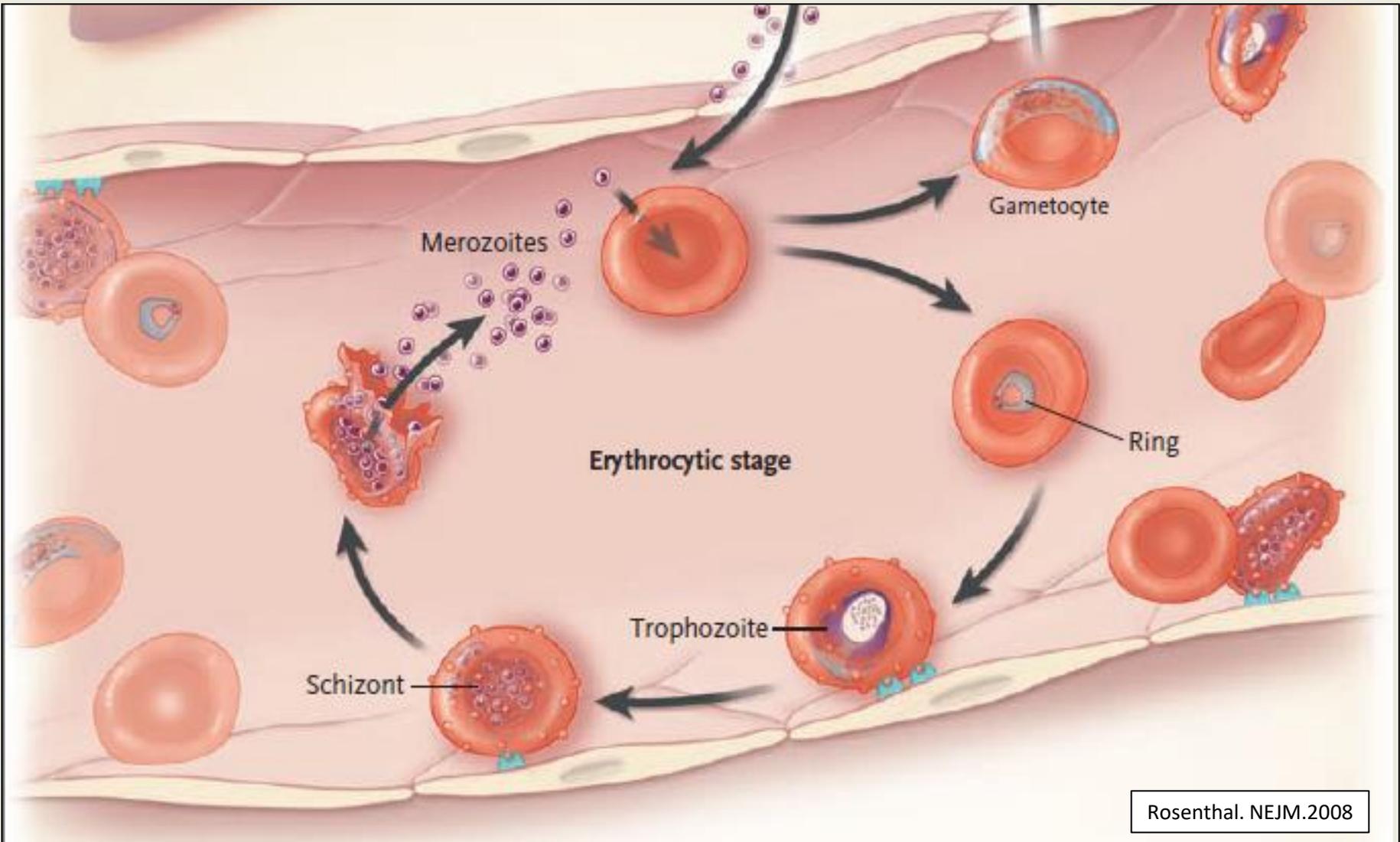
GTS : Global Technical Strategy for malaria 2016-2030

WHO. World Malaria Report. 2022 et 2023

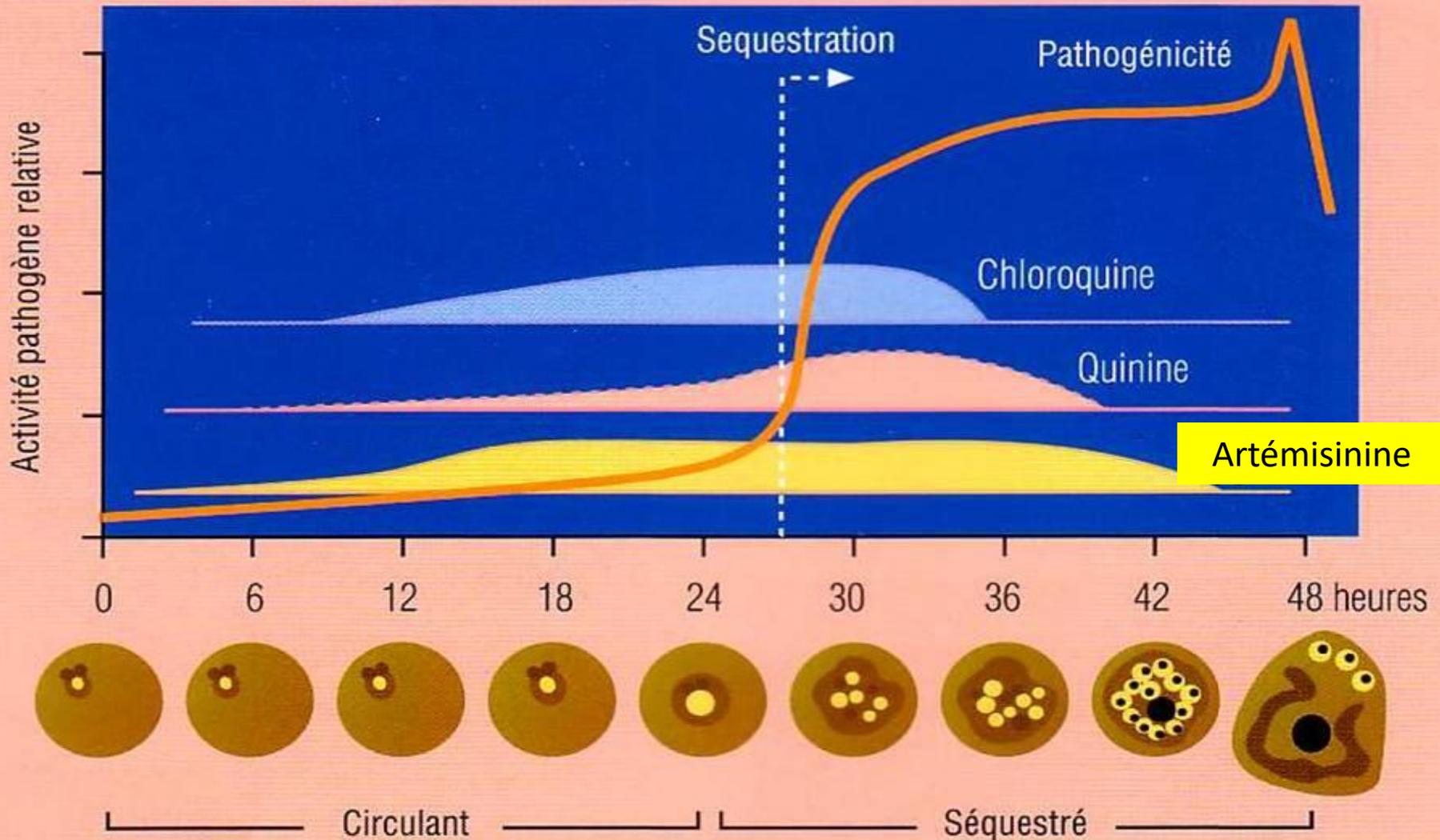
RAPPELS PARASITOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES



Cycle érythrocytaire de *P. falciparum*



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



ÉLÉMENTS CLINIQUES

« Toute fièvre au retour de pays tropical est un paludisme jusqu'à preuve du contraire »

- Accès : 95% dans les deux mois suivant le retour
- Polymorphisme clinique : sujet prémuni
- Prophylaxie +++ : Africains résidant en France

« La fièvre est absente dans 30 à 50% des premières consultations et parfois ne sont notés que des frissons ou une sensation fébrile ».

Clinique accès simple

- **INCUBATION** : 10 à 20 j
- **PRIMO INVASION** : « embarras gastrique fébrile chez un patient céphalalgique »
 - fièvre brutale
 - céphalées
 - malaise général
 - troubles digestifs
- **ACCES PALUSTRE**
 - précédé de prodromes
 - stade de frissons avec ascension thermique durant 1h
 - stade de fièvre à 40° durant 3h
 - sueurs profuse avec défervescence thermique durant 3h
 - accès se répètent tous les 4 (*P. malariae*) ou 3 jours.

ACCES PALUSTRE GRAVE

(ou accès pernicleux)

***Plasmodium falciparum* +++**

Absence de prémuniton : +/-

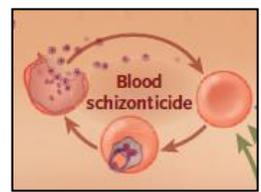
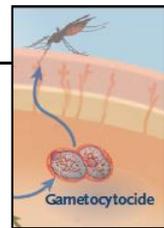
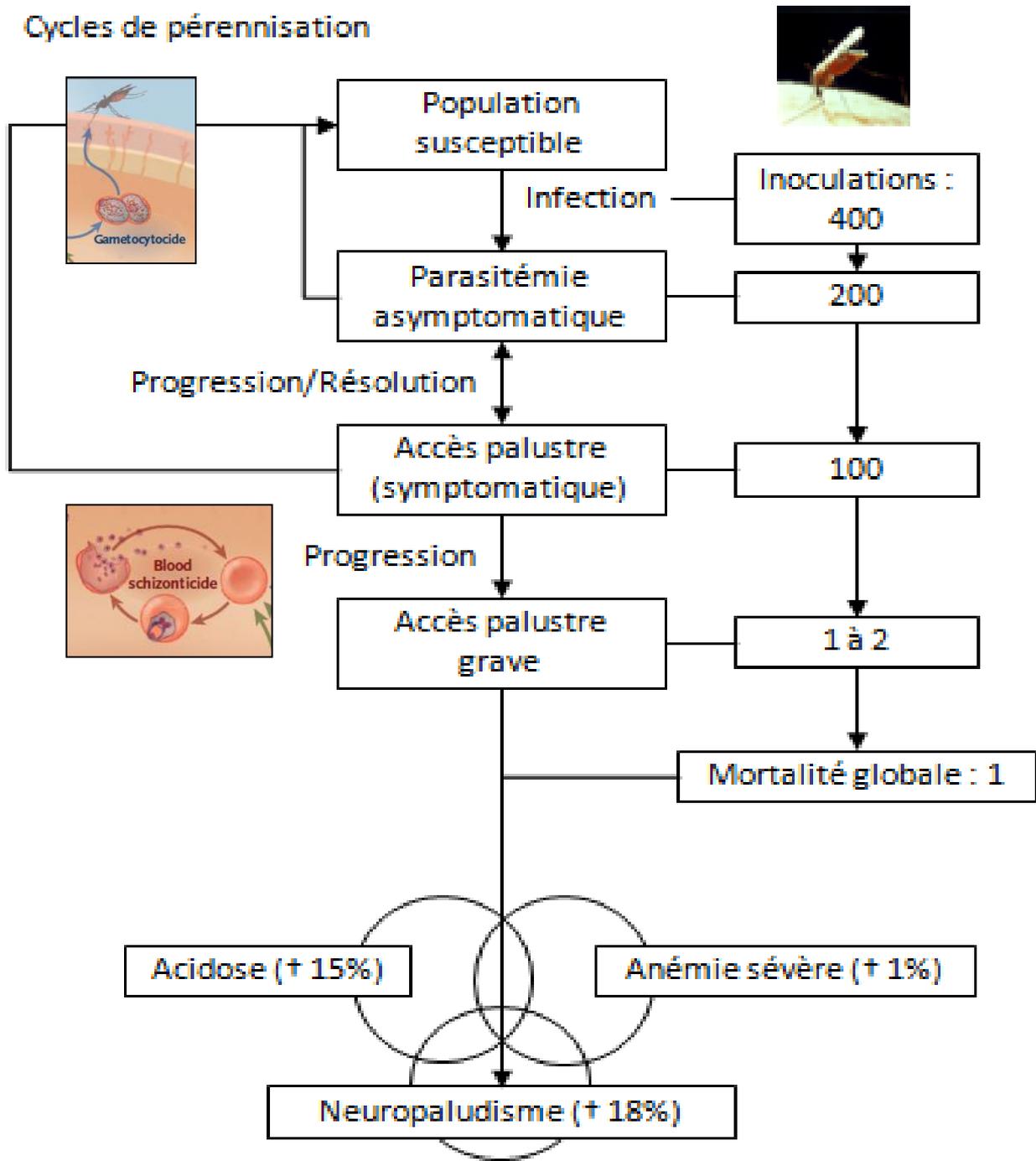
Prédispositions génétiques :

* du parasite

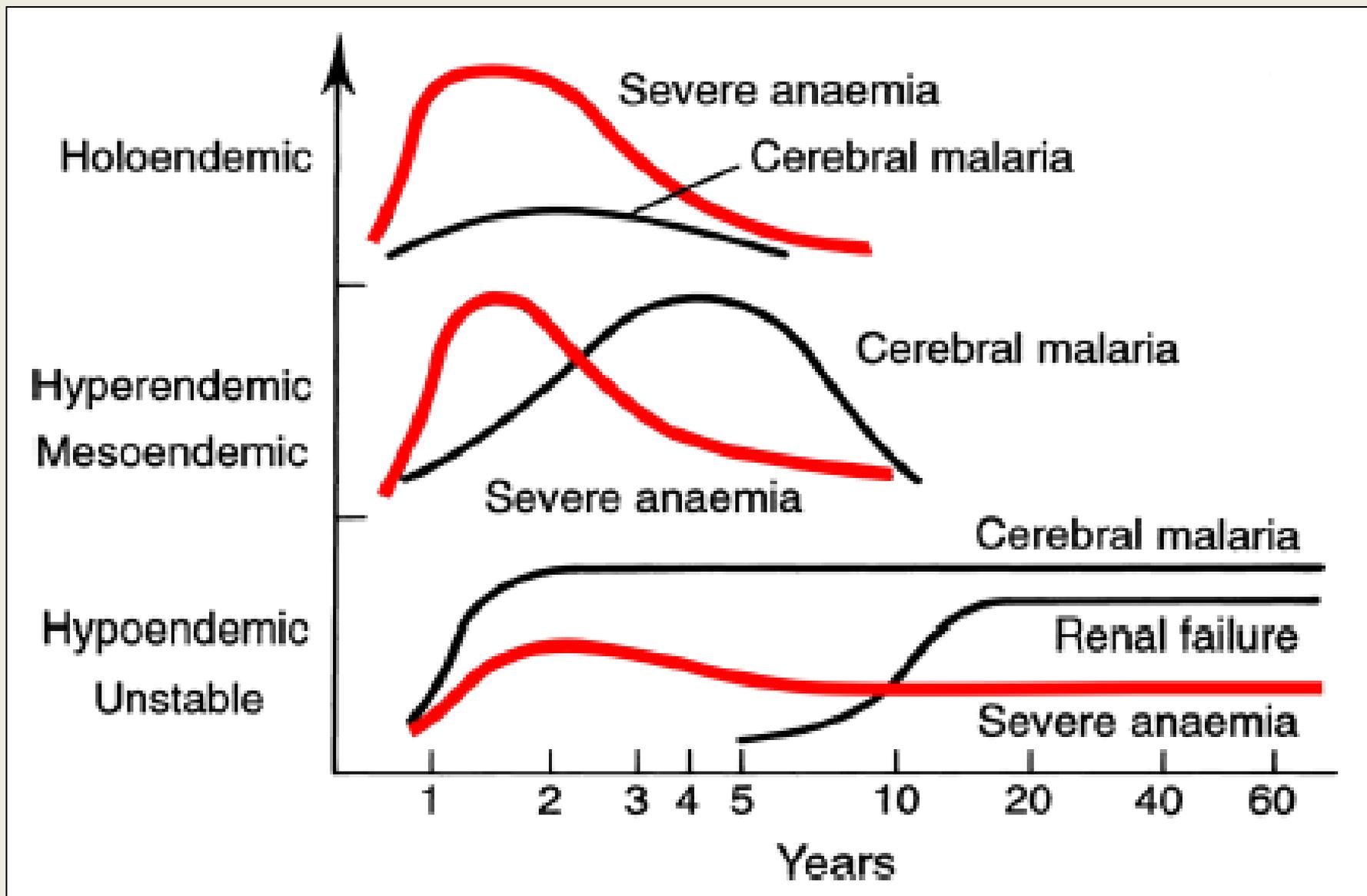
* de l'homme

Plasmodium falciparum

Cycles de pérennisation



Adapté de Greenwood, Molyneaux, Miller



F/GE +
et...

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : <ul style="list-style-type: none"> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s) 	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - si VM ou VNI : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires 	+
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives* et lactate > 2 mmol/l 	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hémocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/l (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/l)	++
++	Hyperparasitémie : > 4% (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l	+++

ÉLÉMENTS DIAGNOSTIQUES

- Frottis sanguin et TDR avec HRP₂
- Frottis/Goutte épaisse (ou QBC ou PCR)
- Δg dans les 4 heures (doit être rendu 2h après réception du prélèvement) !!
- Objectif : *P. falciparum* +++
 - Détermine la parasitémie (critère de gravité)

Frottis sanguin



TDR



A



B



C

Mérites comparés

Test	Seuil de sensibilité (%)	% d'hématies parasitées	Biomasse parasitaire (p=parasite)
Frottis mince, TDR	$\sim 10^{-3}$	0,002 %	100 p/ μ L
GE	$\sim 10^{-4}$	0,0002 %	10 p/ μ L
PCR, LAMP*	$\sim 10^{-5}$ à 10^{-7}	0,00002 %	0,005 p/ μ L à 1 p/ μ L

* : Loop mediated isothermal amplification

PRINCIPES ET ENJEUX DU TRAITEMENT

Prix Nobel 2015 de physiologie et médecine :

« Les deux découvertes ont fourni à l'humanité de nouveaux moyens puissants pour lutter contre ces maladies qui touchent des centaines de millions de personnes chaque année ».

« Les conséquences en termes d'amélioration de la santé humaine et de réduction de la souffrance sont incommensurables. »

Comité Nobel 2015

Pr. Youyou Tu
Université de Médecine Traditionnelle Chinoise

Neil. JCI. 2011

William C. Campbell et Satoshi Omura

Artemisia annua

Baird. NEJM. 2005

Price, et al. Chap 41,
Mandell's 2020

Quinoléines*, Antifolates
Antibiotiques
Atovaquone
Pyronaridine
Artémisinine

Antifolates

PMQ

Atovaquone, PMQ, TFQ

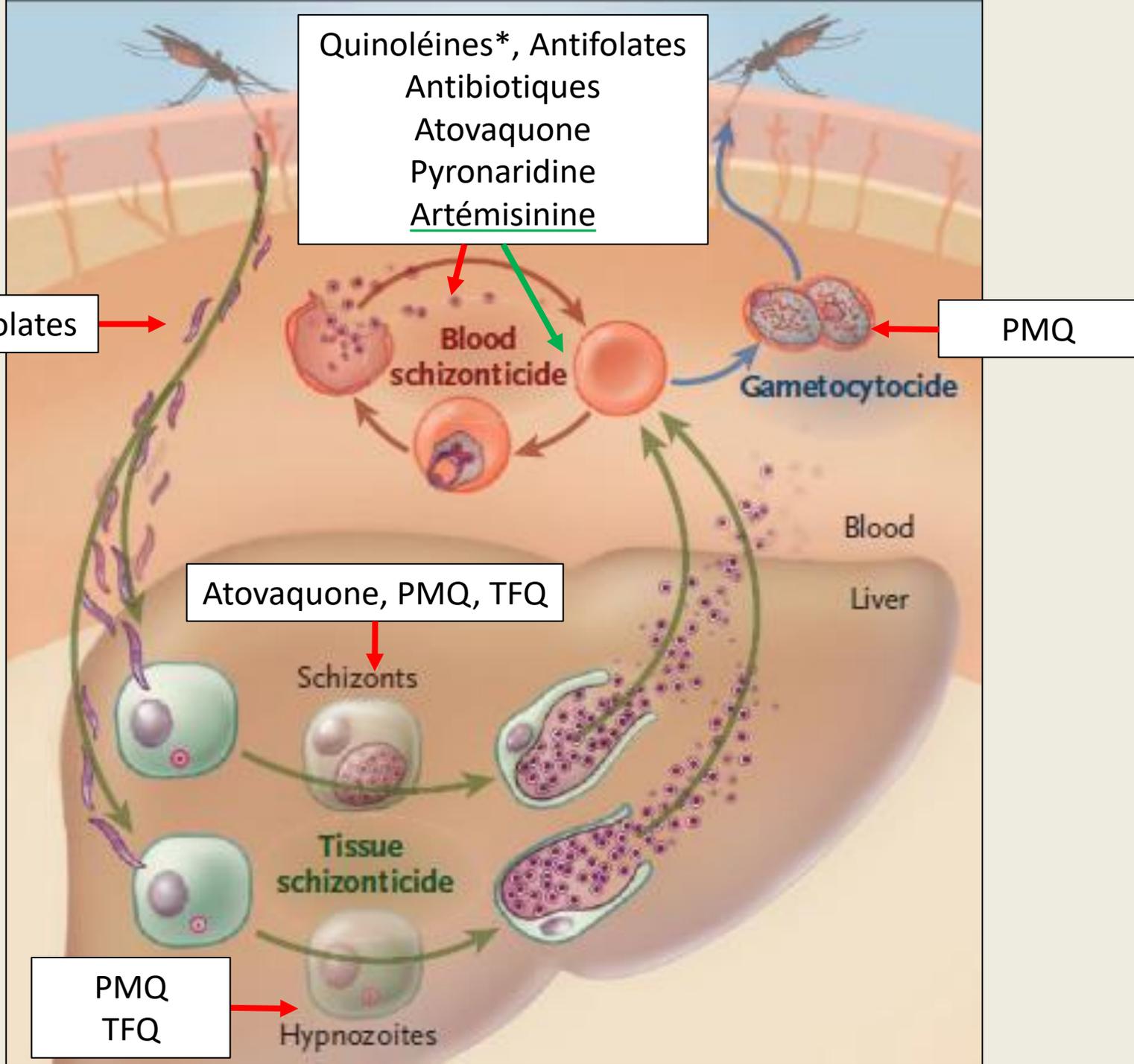
*AMINO-4-QUINOLEINES

- Chloroquine
- Amodiaquine
- Pipéraquline

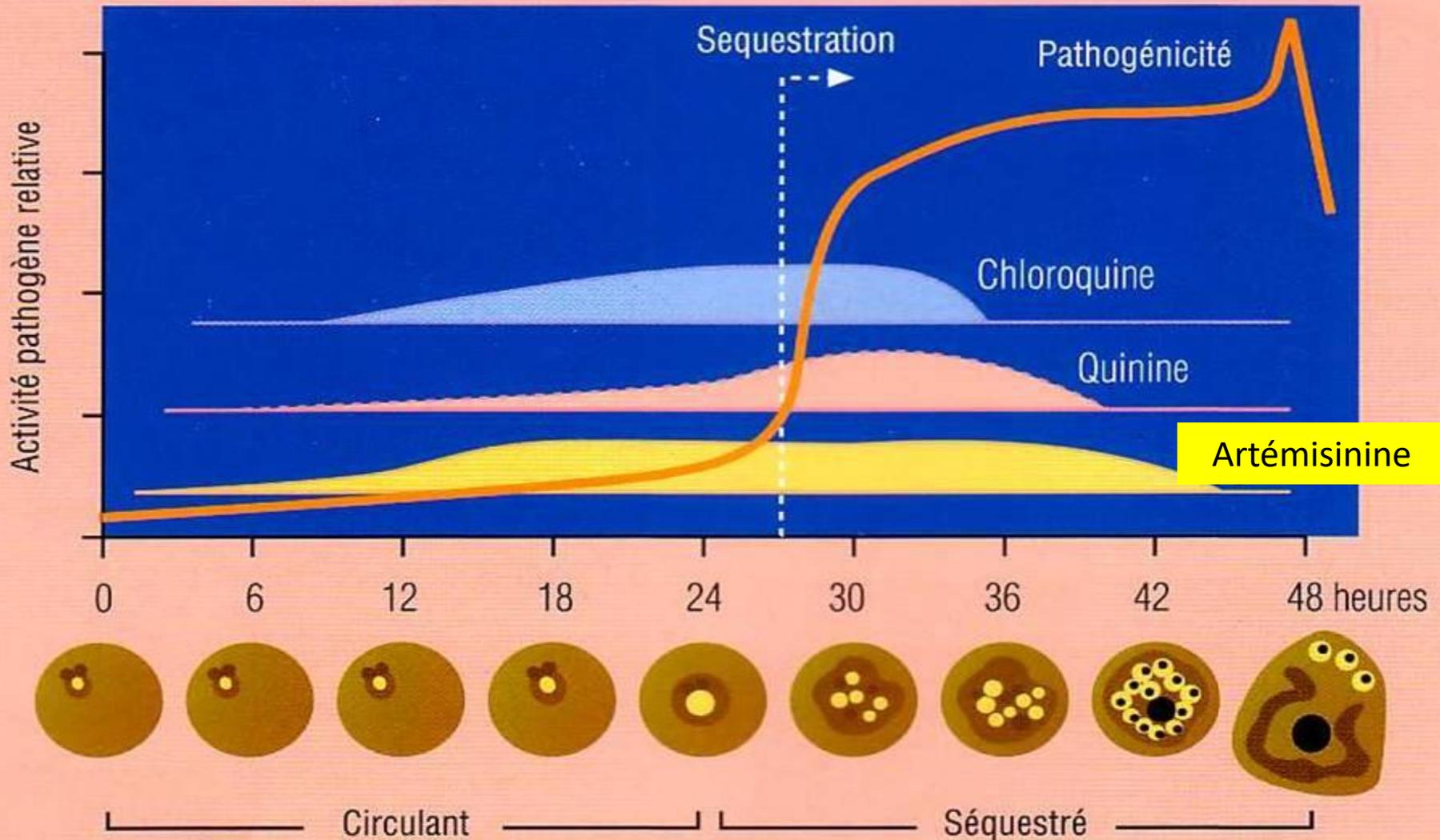
*AMINO-ALCOOLS

- Mefloquine
- Halofantrine
- Luméfantrine

PMQ
TFQ

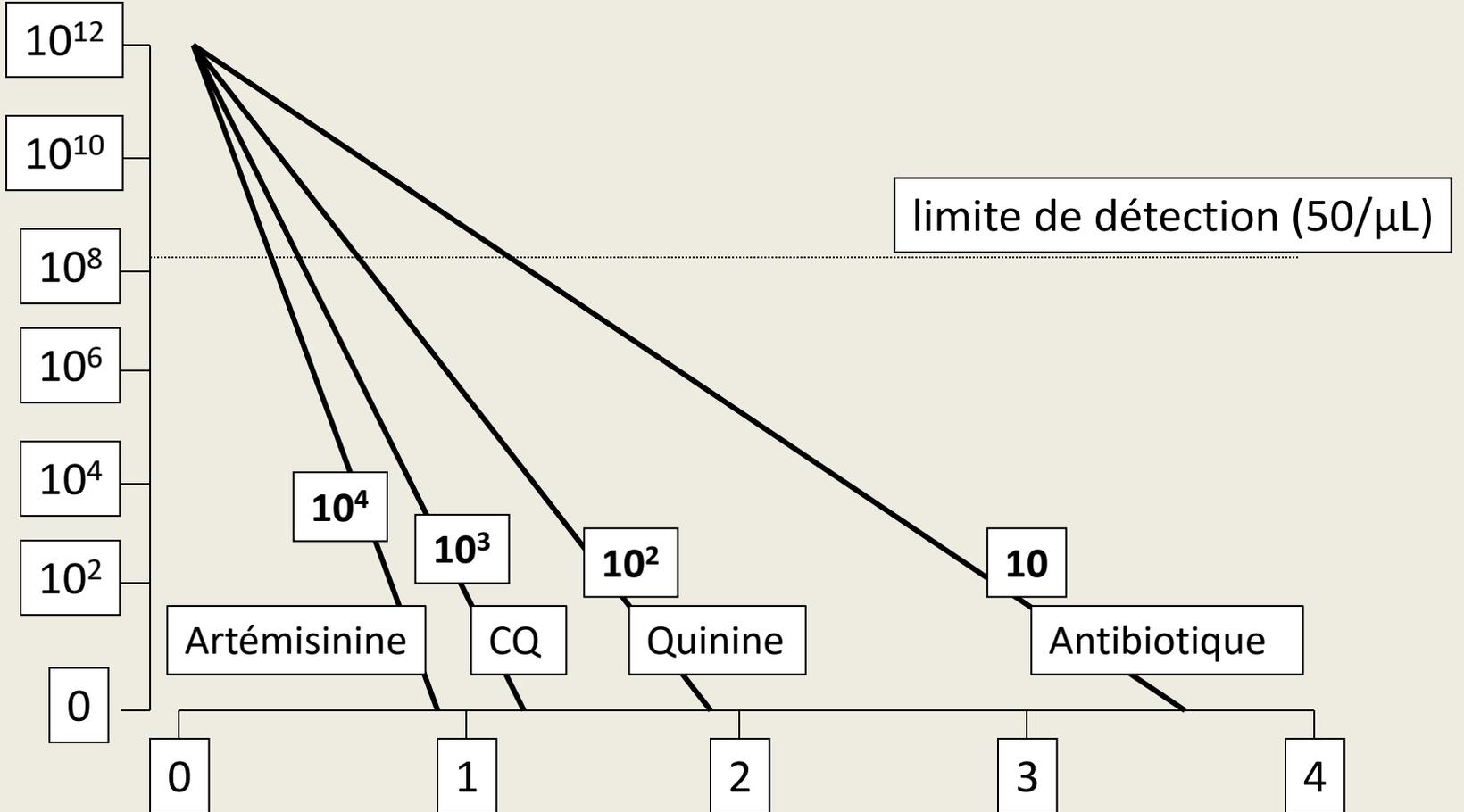


Activité de 3 thérapeutiques antipaludique en fonction de l'âge parasitaire intra-érythrocytaire de *P. falciparum* (White *et al.* 1989)



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

charge parasitaire



CQ : chloroquine

Semaines

White *et al.* AAC. 1997

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Artémimol + pipéraquline Eurartésim®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> . Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> . QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs 	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs (4cp si P >75kgs)
Artéméther+ Luméfántrine Riamet®	1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale 	Faible biodisponibilité (luméfántrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	<ul style="list-style-type: none"> . QT long* . Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré . Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT . Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie) . contre-indiqué si grossesse (1^{er} trimestre) et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> . Allongement du QT sans traduction clinique . Céphalées, vertiges . Troubles digestifs 	. 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.
Atovaquone+ Proguanil Malarone®	2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Traitement court . Tolérance générale . Génériques 	<ul style="list-style-type: none"> . Vomissements . Faible biodisponibilité 	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
Quinine . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> . Possible si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> . Tolérance moyenne . Traitement long 	<ul style="list-style-type: none"> . Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré* 	<ul style="list-style-type: none"> . Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (J2) . Troubles du rythme (surdosage) . Hypoglycémie 	. 8mg/kg/8h pendant <u>7 jours</u> (= 1cp à 500mg/8h pour adulte de poids moyen, ne pas dépasser 2500 mg/j) . Perfusion IV si vomissements (même posologie)

Paludisme simple (adulte)-TTT-ZNE

- Retour ZE + Fièvre + Symptômes
 - Même si chimioprophylaxie !!
- « Simple » si pas de signes de gravité
- Traitement ambulatoire : possible si...
 - Critères à respecter
- Thérapie à base d'artémisinine (ACT)

« ACT d'abord » ZE et ZNE

Paludisme simple à *P. falciparum*

- 1^{ère} ligne
 - Arténimol (DHA) - Pipéraquline (DHA/PPQ)
 - Artéméther - Luméfantrine (A/L)
- 2^{ème} et 3^{ème} lignes
 - Atovaquone - Proguanil (A/P)
 - Quinine (Q)
- Disparition de la méfloquine (MFQ)
- Disparition de l'halofantrine

Terrains particuliers

- Femme enceinte
 - 1^{er} trimestre : Q ou A/P ou **A/L New !! WHO 2022**
 - 2^{ème}, 3^{ème} trimestre : A/L
- Femme allaitante
 - Q, MFQ, CQ
 - CI : ACT, A/P
- Accès **NON** *falciparum*
 - *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*
 - ACT (ou CQ (25 mg/kg sur 3 jours) : n'a pas démerité mais n'est plus commercialisé !!)
 - Primaquine (hors déficit en G6PD)

1^{er} trimestre : A/L New !! WHO 2022 > ACT > Q ou A/P

Strong recommendation for , Low certainty evidence

Updated

WHO. 2022

Treatment in the first trimester of pregnancy (2022)

Treat pregnant women with uncomplicated *P. falciparum* malaria with artemether-lumefantrine during the first trimester.

- *Limited exposures to other ACTs (artesunate-amodiaquine, artesunate-mefloquine and dihydroartemisinin-piperaquine) suggest that the current evidence is insufficient to make a recommendation for routine use of these other ACTs in the first trimester of pregnancy. However, consistent with the previous WHO recommendation that provided for limited use of ACTs if the first-line recommended medicine was not available, these other ACTs may be considered for use where artemether-lumefantrine is not a recommended ACT for uncomplicated malaria or is not available, given the demonstrated poorer outcomes of quinine treatment, along with the challenges of adherence to a seven-day course of treatment.*
- *Antifolates are contraindicated in the first trimester of pregnancy. Therefore, ACTs containing sulfadoxine-pyrimethamine are contraindicated during the first trimester of pregnancy.*
- *There is currently no documented record of the use of artesunate-pyronaridine during the first trimester of pregnancy.*
- *Continued pharmacovigilance and clinical research, including prospective controlled trials on the efficacy and safety of antimalarial medicines for the treatment of malaria in pregnancy, should be supported and funded.*



Pregnancy outcomes after first-trimester treatment with artemisinin derivatives versus non-artemisinin antimalarials: a systematic review and individual patient data meta-analysis

Lancet 2023; 401: 118-30

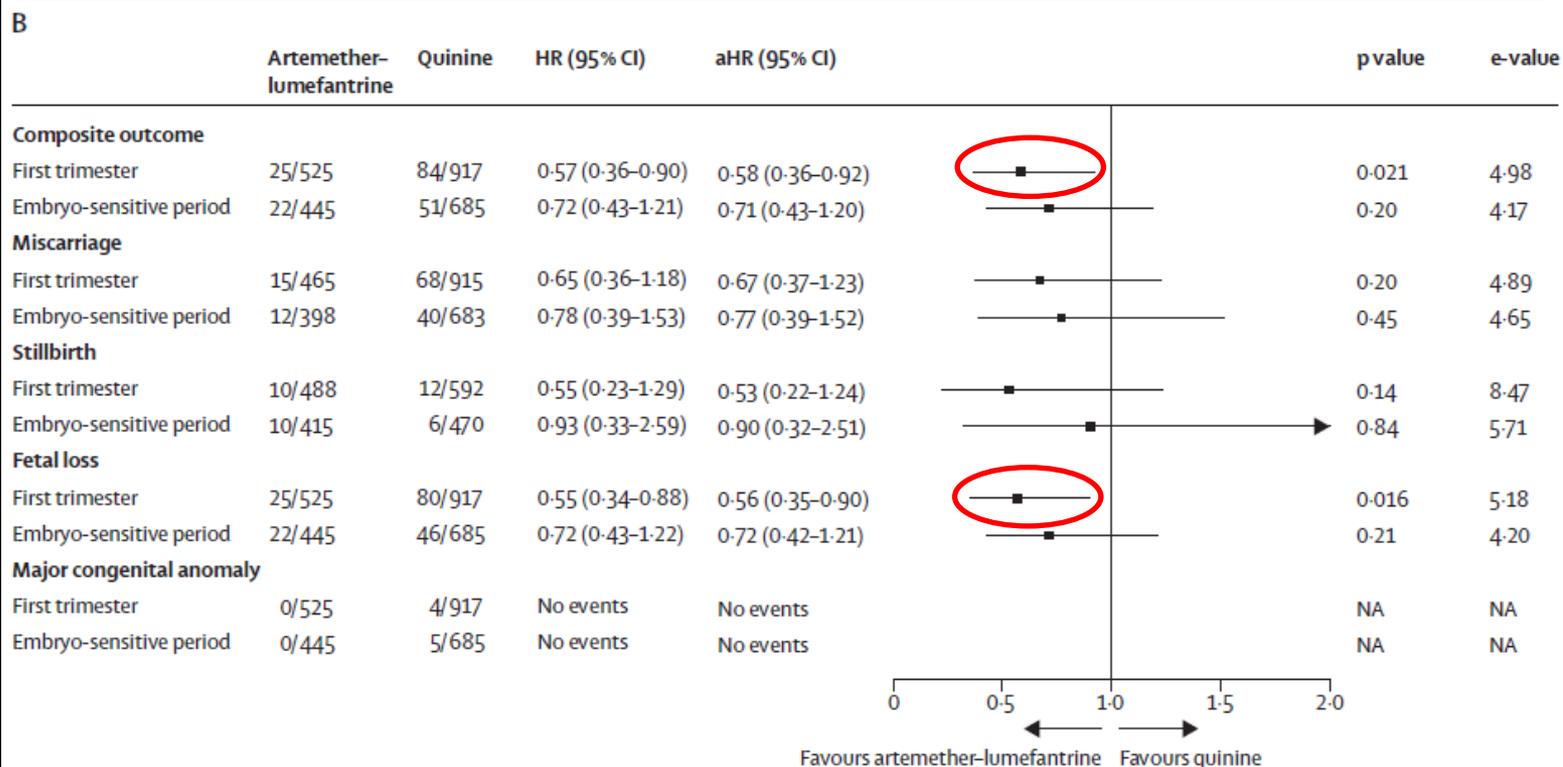


Makoto Saito, Rose McGready, Halidou Tinto, Toussaint Rouamba, Dominic Moshia, Stephen Rulisa, Simon Kariuki, Meghna Desai, Christine Manyando, Eric M Njunju, Esperanca Sevene, Anifa Vala, Orvalho Augusto, Christine Clerk, Edwin Were, Sigilbert Mrema, William Kisinza, Josaphat Byamugisha, Mike Kagawa, Jan Singlovic, Mackensie Yore, Anna Maria van Eijk, Ushma Mehta, Andy Stergachis, J

A/L vs. Q : 25/524 [4.8%] vs. 84/915 [9.2%] ; aHR 0.58, 0.36–0.92

Métanalyse
12 cohortes
34178
grossesses,
737 1^{er}
trimestre ABT
vs. 1076 noABT
vs. no TTT

Critère
composite : AP,
décès,
malformations
congénitales



Paludisme grave (adulte) - TTT

- Critères de gravité
- Avis du réa → hospitaliser mais ou ?
- Artésunate IV : +++ (OMS 2010)
- Indications restantes de la quinine IV
 - Si ASIV indisponible (relai dans les 24 heures : ok)

Hospitaliser en :

- Réanimation :
 - coma, convulsions répétées, défaillance respiratoire, défaillance cardio-circulatoire (particulièrement le choc septique), acidose métabolique et/ou hyperlactatémie, hémorragie grave, insuffisance rénale imposant l'épuration extra-rénale, hyperparasitémie isolée supérieure à 15%
- USC :
 - simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, parasitémie isolée > 4%, insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée

Traitements adjuvants - PG

- Fonction des défaillances d'organes
 - Neuro : IOAT, EEG, IRM,
 - Rein : EER (NTA ++)
 - Cœur/Poumon : Remplissage prudent (risque de SDRA)
 - Glycémie...
- FO : +++
- Co infection bactérienne classique (BGN)
 - (céfépime ou pipéracilline/tazobactam ou carbapénèmes) + amikacine
- Le reste rien ne fonctionne :
 - CT, Exsanguinotransfusion, anticorps anti-TNF, chélateurs du fer, pentoxifylline, ciclosporine A, N-acétyl cystéine, levamisole, érythropoïétine, immunomodulateurs, oxyde nitrique inhalé, L-arginine ...

Terrains particuliers

- Femme enceinte
 - AS IV quelque soit le terme
- Retour de zone à risque de « résistance » à l'artémisinine
 - AS + Q
- Accès grave NON *falciparum*
 - *P. vivax*, *P. knowlesi*
 - ➔ AS IV

ARTÉSUNATE INTRA VEINEUX

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>

Clinical Infectious Diseases

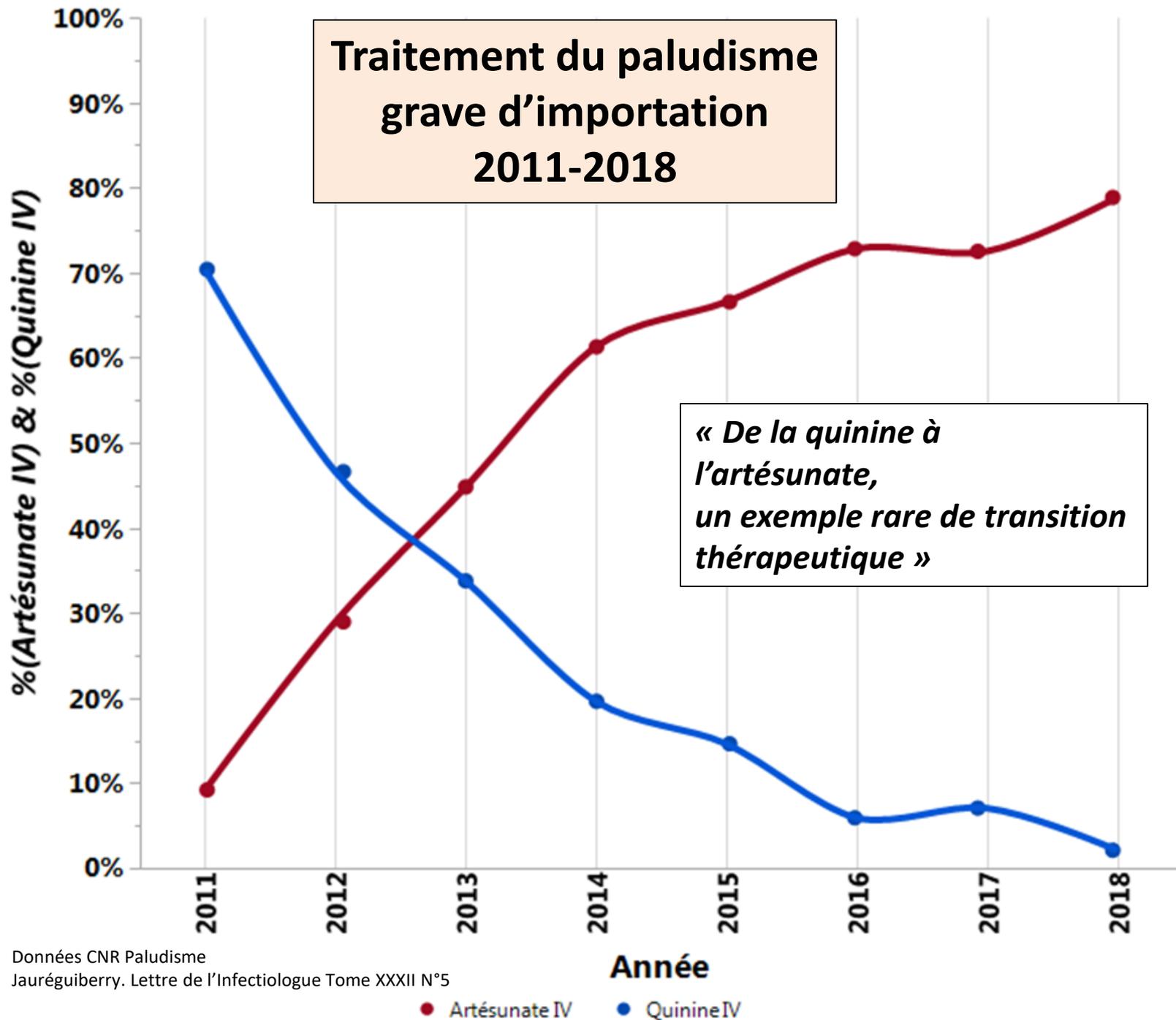
MAJOR ARTICLE



Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe Imported Malaria: Implementation, Efficacy, and Safety in 1391 Patients

Camille Roussel,^{1,2} Papa Alioune Ndour,^{1,2} Eric Kendjo,^{3,4} Sébastien Larréché,⁵ Aïda Taieb,³ Benoît Henry,^{1,2,6} Bénédicte Lebrun-Vignes,⁷ Charlotte Chambriou,^{1,2} Nicolas Argy,^{3,8,9} Sandrine Houzé,^{3,8,9} Oussama Mouri,^{3,10} David Courtin,⁸ Adela Angoulvant,^{11,12} Hervé Delacour,⁵ Frédéric Gay,^{3,10} Jean-Yves Siriez,¹³ Martin Danis,³ Fabrice Bruneel,¹⁴ Olivier Bouchaud,¹⁵ Eric Caumes,^{4,16,17} Renaud Piarroux,^{3,4,10} Marc Thellier,^{3,4,10} Stéphane Jauréguiberry,^{3,17,18,19,a} Pierre Buffet,^{1,2,3,a} and the French Artesunate Working Group^b

Traitement du paludisme grave d'importation 2011-2018



Données CNR Paludisme
Jauréguiberry. Lettre de l'Infectiologue Tome XXXII N°5

● Artésunate IV ● Quinine IV

France 2011-2017

Etude observationnelle

PG : 1084 AS vs. 460 Q

Score de propension

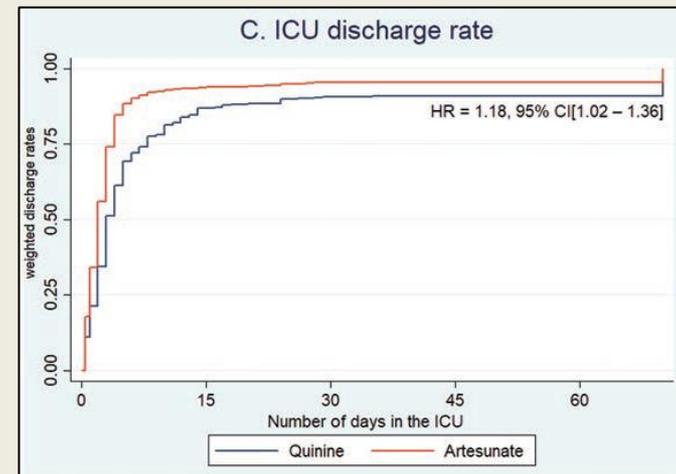
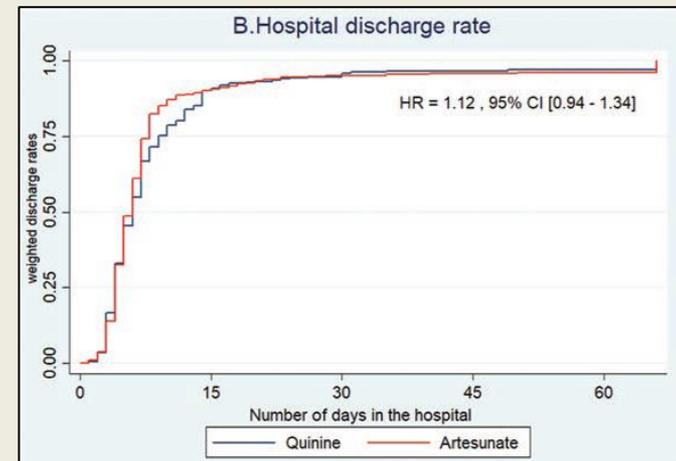
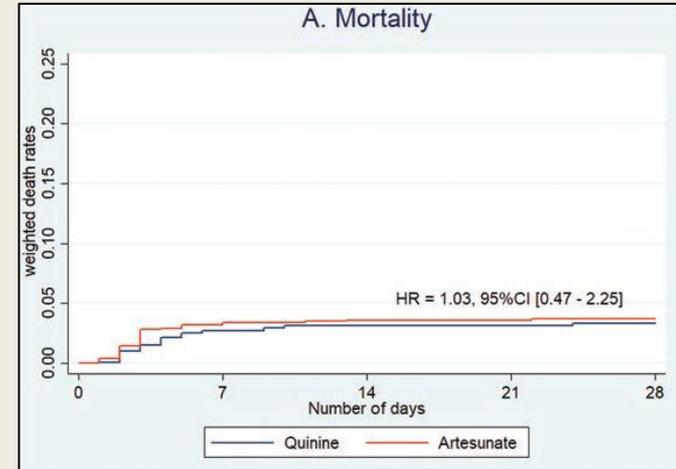
Pas de différence

→ Mortalité (2,9% vs. 3,9%)

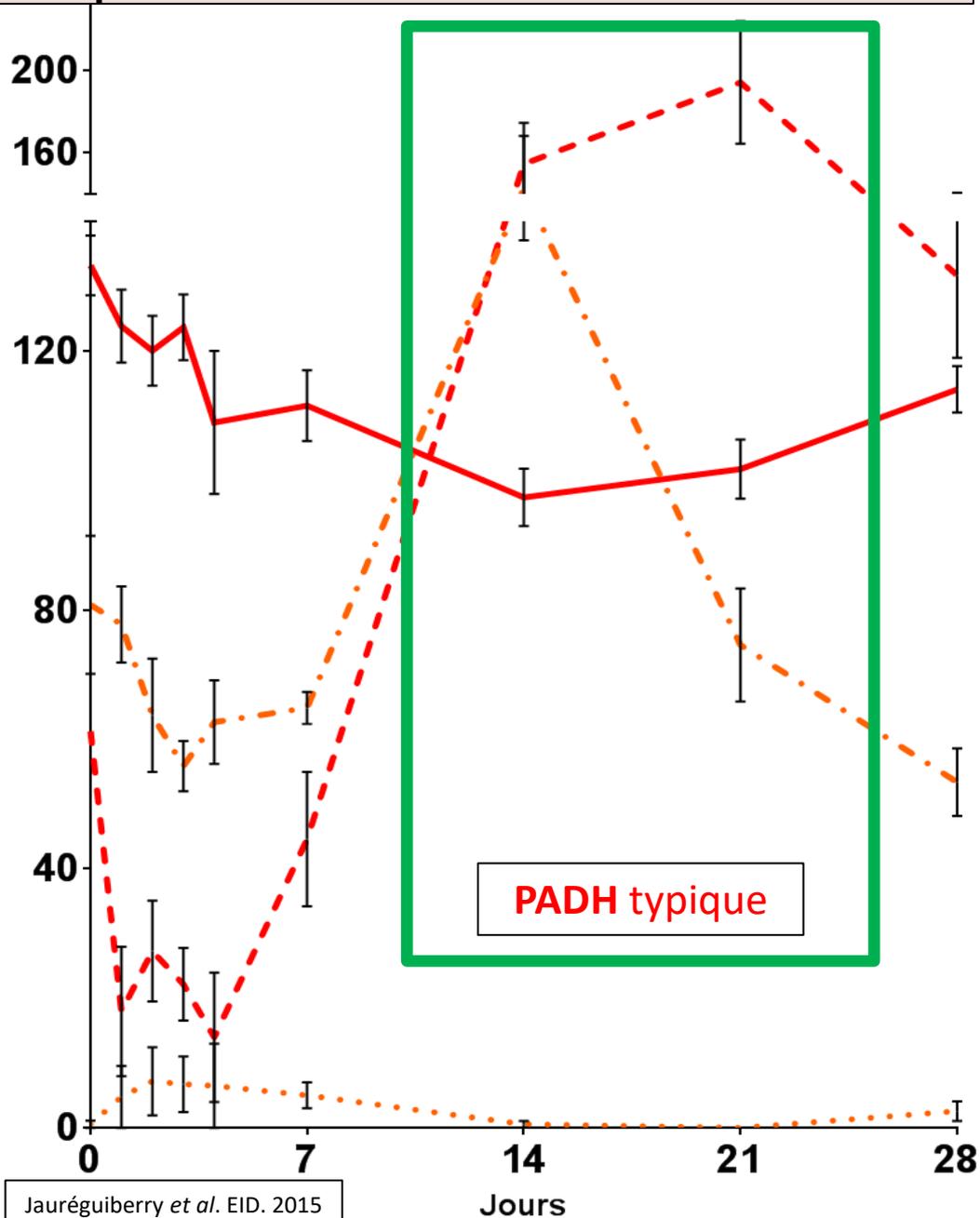
→ Durée d'hospitalisation

Différence significative

→ Durée de réanimation (gain médian de 1 jour)



Expérience hors zone d'endémie



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

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*}

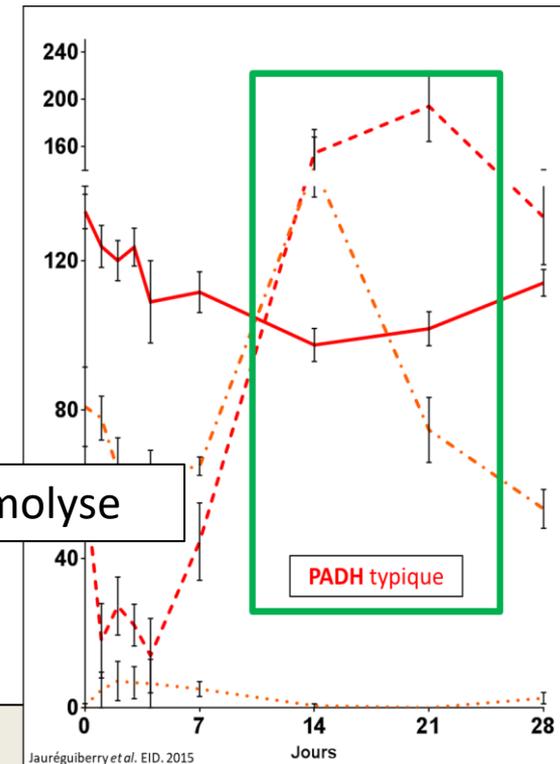
Critères Dg	Tout épisode hémolytique retardé entre J7 et J30, après l'initiation de l'AS
Design	Etude rétrospectives : 12 Etude prospective : 1 Cas cliniques : 7
N patients	624
Outcome	/ 574 pts 23 † : 4% Aucun mort en rapport avec AS
Effets secondaires	Hépatite ++, neuro, rénal ?, cutanée, cardiaque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

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

TTT : Artésunate IV

- 2,4 mg/kg H0, H12, H24, H48...max 9 doses (7 jours de traitement)
 - 3 mg/kg si < 20kg
- 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 simple
 - Arténimol/Pipéraquine
 - Artémether/Luméfantrine
 - Atovaquone/Proguanil
- SUIVI : J0, J3, J7, **J14, J21**, J28 (PUT ANSM)

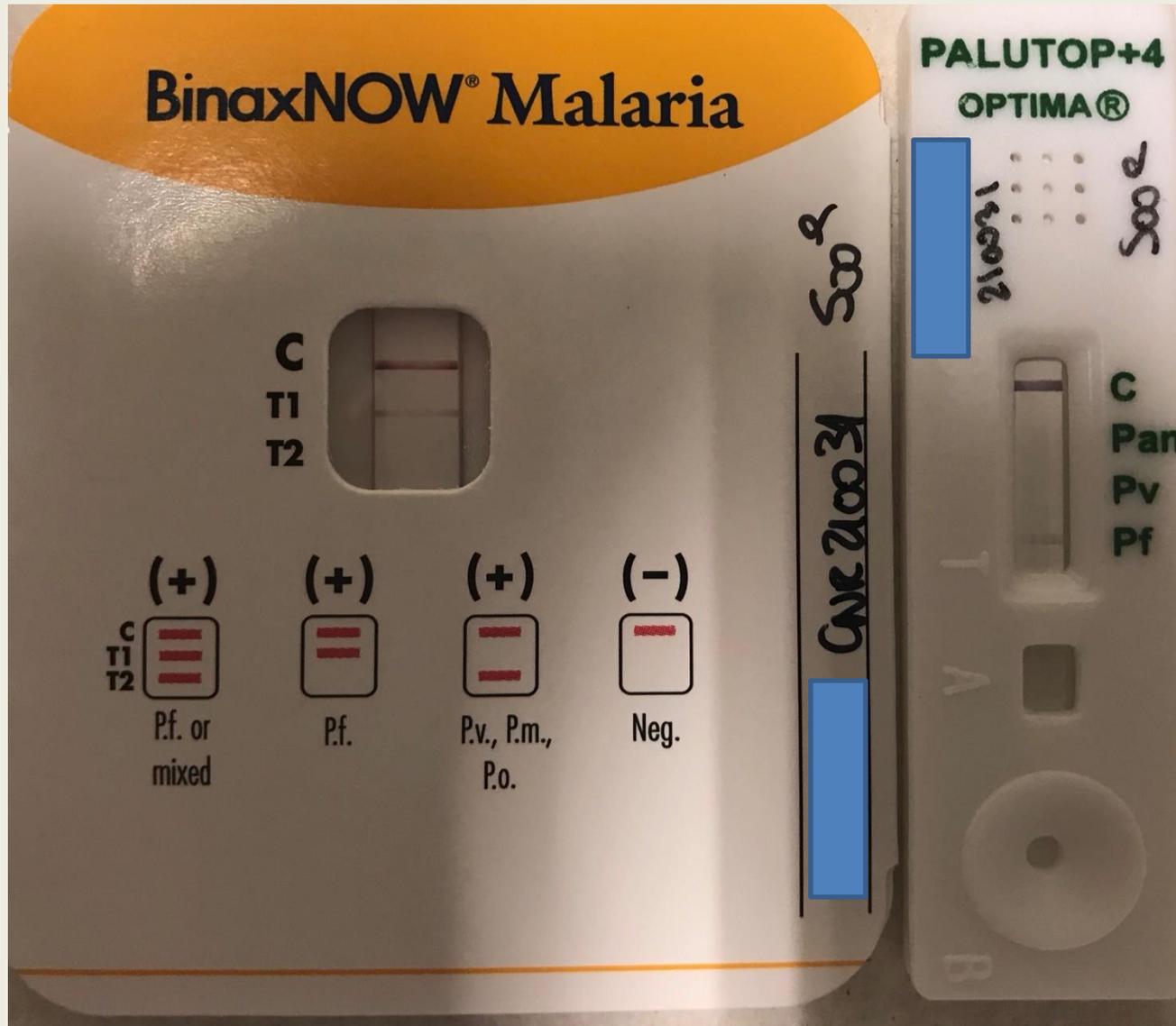
PADH !! Bilan d'hémolyse



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

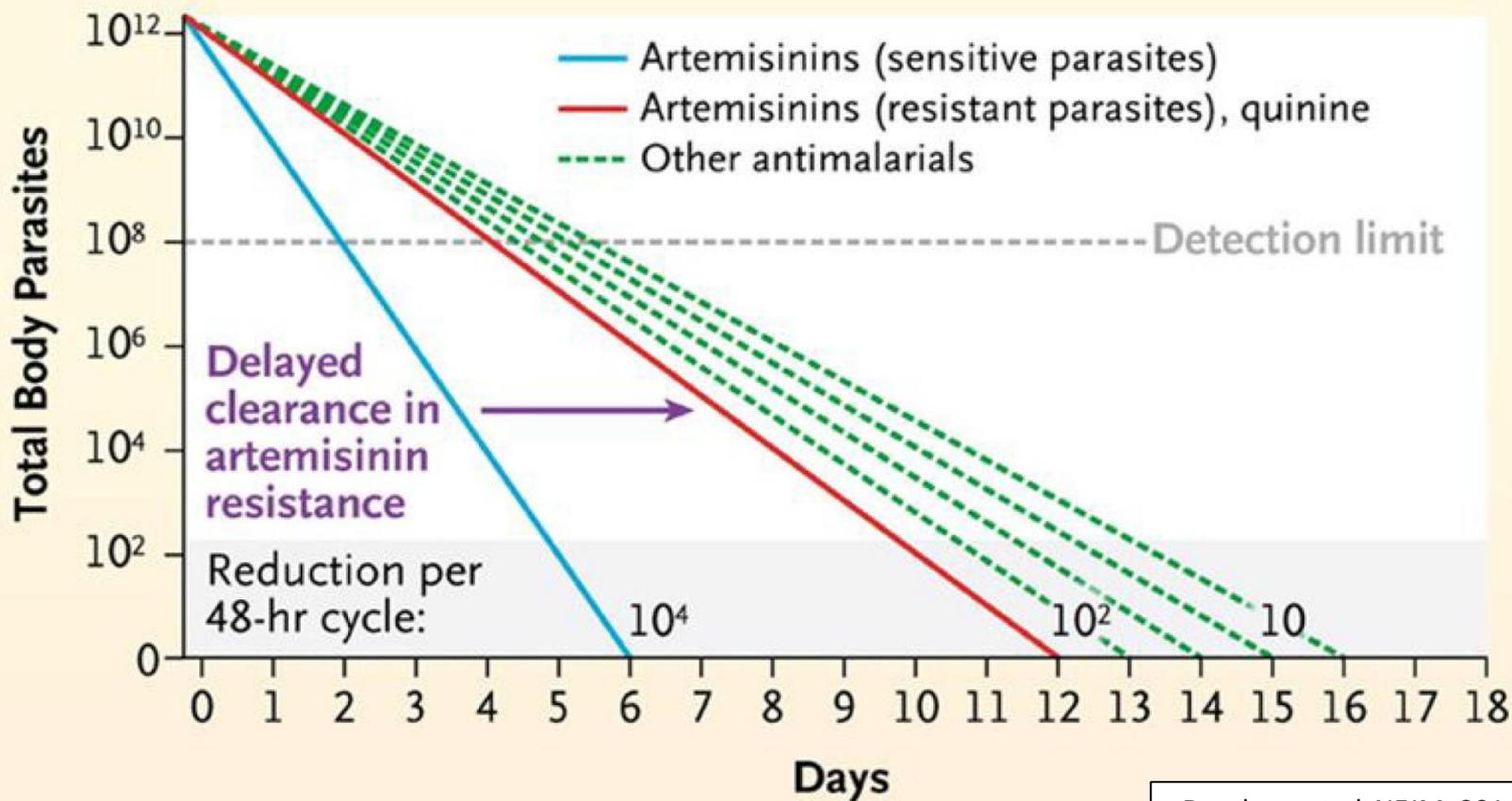
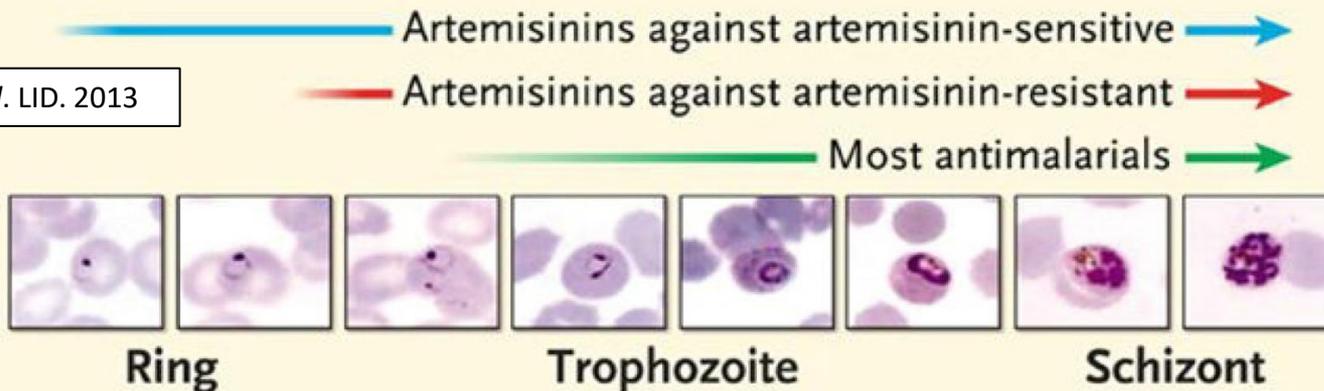
Bandelette prédictive : sur le J6

En
pratique :
Dr Thellier
GHPS



UN MOT DE RÉSISTANCE...

Witkowski, *et al.* LID. 2013



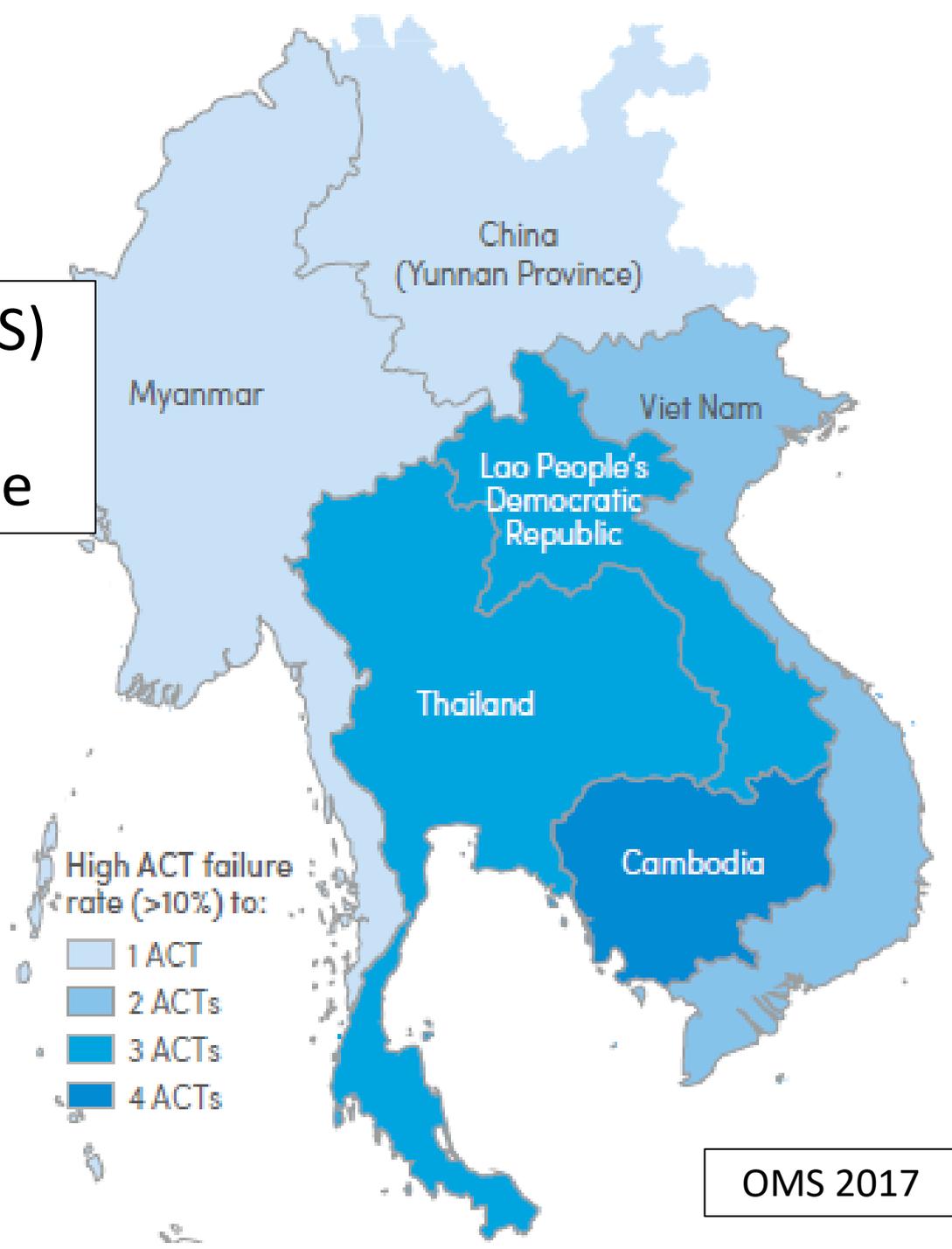
Dondorp, *et al.* NEJM. 2011

« Great Mekong region »

A venir (préqualifié OMS)
artésunate+pyronaridine

Les ACT recommandées par l'OMS sont les associations :

- artéméter + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine
- dihydro-artémisinine + pipéraquine



Rwanda 2020, >500 souches, PS/ACT

Mutation *PfKelch13* R561H

Clonale *de novo* : 7,5%

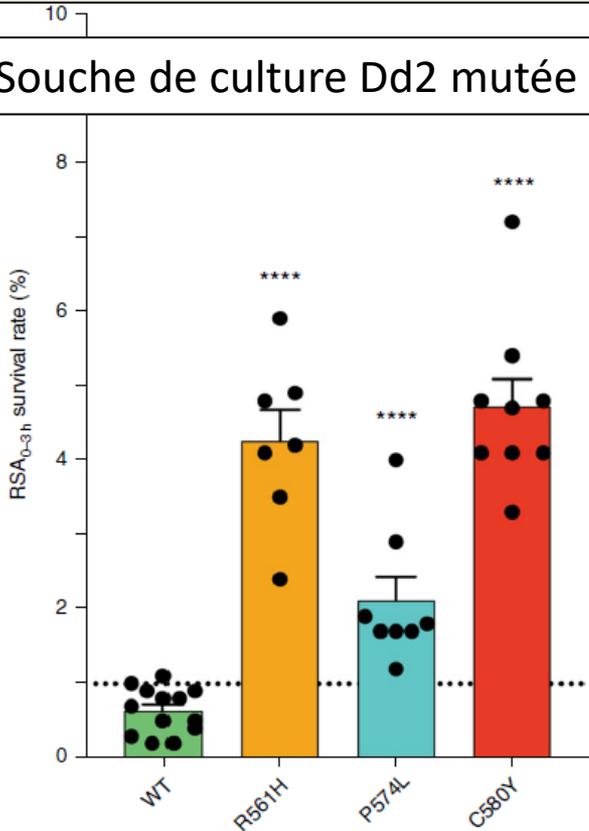
Associée à la résistance

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

➔ Drogue partenaire

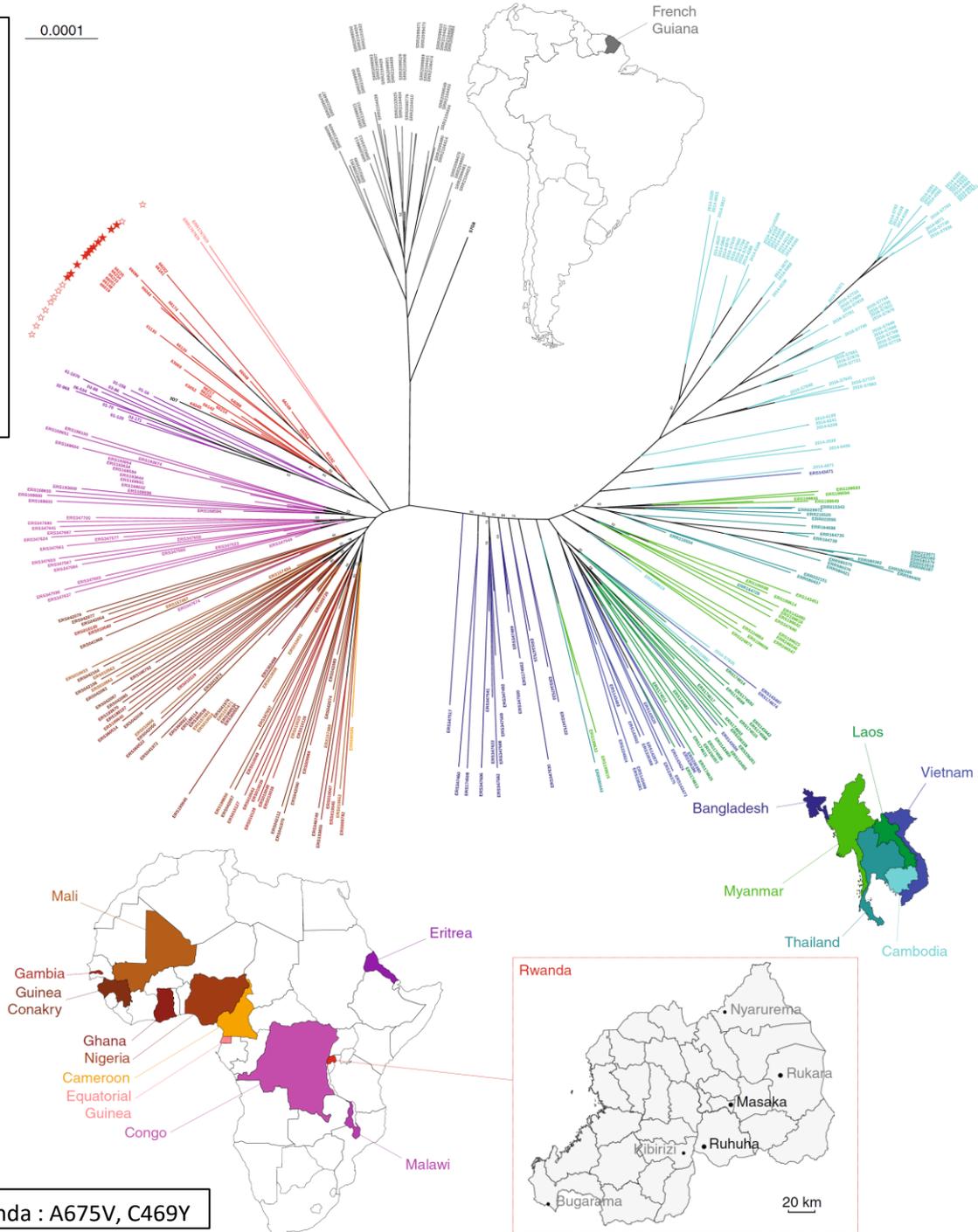
➔ Immunité populationnelle

Souche de culture Dd2 mutée



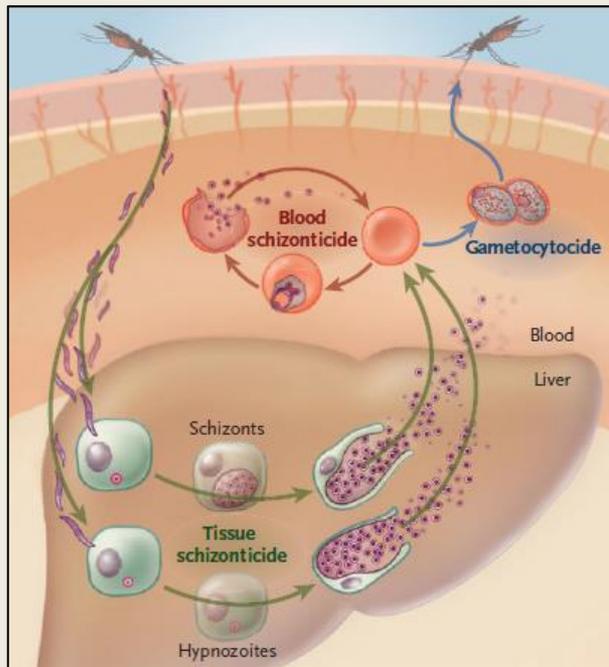
Uwimana et al. Nat Med. 2020

Balikagala. NEJM. 2021. Ouganda : A675V, C469Y



« Pipe line »

Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III
Oxaboroles	Sevuparin	KAE609	Trimethoprim-sulfamethoxazole
P218	ACT451840	OZ439 + piperazine	Tafenoquine
PA21A092	MMV390048	Fosmidomycin + piperazine	
NPC1161B	CDRI 97/78	OZ439 + ferroquine	
SJ557733		Methylene blue	
DDD107498		AQ13	
GSK030		DSM265	Ganaplacide-luméfantine**
AZ412		KAF156	
		Artemisone	



- Actif /
 - Formes sexuées et asexuées : KAF156, KAE609
 - Stades préérythrocytaires : KAF156

*KAE609
**KAF156

Nouvelles approches
➔ Tri thérapie : (A/L+AMQ)

UN MOT DE PRÉVENTION...

Prévention du voyageur

- Mesures classiques antivectorielles (PPAV)

- Moustiquaires imprégnées +++
- Vêtements imprégnés : **NON**
- Répulsifs cutanés

INSERM rapport 2021

risque de myélome multiple, cancer de la prostate, leucémies, troubles du développement neuropsychologique de l'enfant

- → BEH annuel :

file:///C:/Users/3001931/Downloads/hcspa20230526_recommasanitaipourlesvoyageu-2.pdf

- Chimio prophylaxie

- Réduction drastique des indications
- Lorsque que le risque d'effet secondaire au médicament est équivalent au risque de contracter la maladie (1/100 000) : pas de chimio prophylaxie !

Type de séjour	Amérique tropicale et Caraïbes	Afrique subsaharienne	Asie du Sud et Sud-Est
Quelle que soit la durée, avec nuitées en milieu urbain	Pas de chimioprophylaxie	Chimioprophylaxie	Pas de chimioprophylaxie
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	Pas de chimioprophylaxie Traitement de réserve si séjour en condition isolée ^a	Chimioprophylaxie	Pas de chimioprophylaxie Traitement de réserve si séjour en condition isolée ^a
Supérieur à un mois avec nuitées en zone rurale	La chimioprophylaxie peut se discuter Traitement de réserve si séjour en condition isolée ^a	Chimioprophylaxie	La chimioprophylaxie peut se discuter Traitement de réserve si séjour en condition isolée ^a
Expatriation prolongée	Pas de chimioprophylaxie Traitement de réserve si séjour en condition isolée ^a	Zone sahélienne : chimioprophylaxie en saison des pluies (débuter un mois après le début et terminer 1,5 mois après la fin) Afrique centrale forestière : chimioprophylaxie toute l'année (à revoir au bout de trois à six mois en fonction de l'épidémiologie locale)	Pas de chimioprophylaxie Traitement de réserve si séjour en condition isolée ^a

Antipaludique	Posologie	Critères de choix
Atovaquone-proguanil	Adulte : 1 cp/j pendant toute la durée du séjour. À débiter la veille du départ et à poursuivre une semaine après le retour	Adapté au court séjour Bonne tolérance générale Utilisable pendant la grossesse Coût moyen Si indication de chimioprophylaxie, pour les zones : Afrique subsaharienne, Asie du Sud et du Sud-Est, Amazonie
Doxycycline	100 mg/j. Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et quatre semaines après le retour	Coût faible, adapté aux séjours prolongés Contre-indications : femme enceinte (> 2 ^e trimestre) et allaitante Enfant de moins de 8 ans Association aux rétinoïdes : contre-indication (risque d'HTIC) ; anticoagulants : à surveiller (risque hémorragique) Si indication de chimioprophylaxie, pour les zones : Afrique subsaharienne, Asie du Sud et du Sud-Est, Amazonie
Chloroquine (Nivaquine [®])	Adulte : 1 cp à 100 mg/j. Début le jour du départ puis tous les jours pendant le séjour et quatre semaines après le retour	Pratiquement pas (sauf allergie prouvée, très rare) Si indication de chimioprophylaxie, pour la zone : Caraïbes
Méfloquine (Lariam [®])	1 cp/semaine. Première prise dix jours avant le départ (tester la tolérance) puis toute la durée du séjour et trois semaines après le retour	Déconseillé si antécédents psychiatriques ou de convulsions Déconseillé en cas d'alpinisme ou de plongée Si indication de chimioprophylaxie, pour les zones : Afrique subsaharienne, Asie du Sud et du Sud-Est, Amazonie

L'avenir ?

CIS43LS : Ac monoclonal ciblant *PfCSP*

Critère de jugement principal :
paludisme infection (FGE)

Phase 2

6 mois

Mali

Adultes

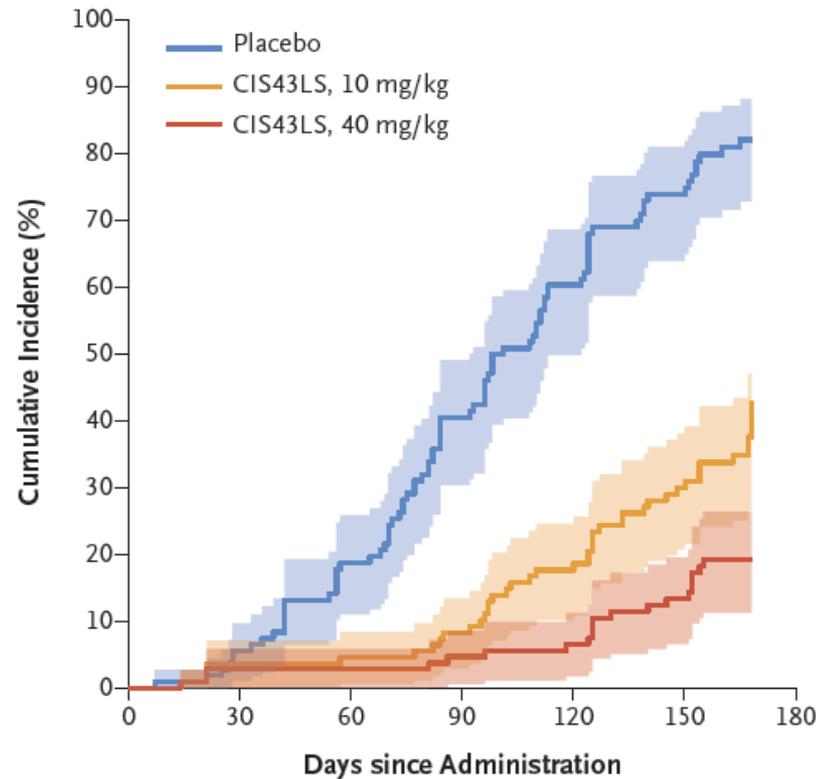
Efficacité CIS43LS de 40 mg/kg par rapport placebo : 88.2% (ICa95%[79.3-93.3]; P<0.001)

TB31F : Ac de rat humanisé ! Monoclonal ciblant protéines de gamète *Pfs48/45*

→ agent bloquant de transmission et empêchant la fertilisation

Phase 1, 25 Adultes, hollande, In vitro
Essais de dose : 0,1, 1, 3, ou 10 mg/kg IV

TRA* >80% maintenu 160j à 10mg/kg IV
1 fois



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	

Kayentao, et al. NEJM. 2022
Van der Boor, et al. Lancet. 2022

*Transmission-reducing activity

Conclusion (I)

- Efficacité selon
 - Le stade parasitaire
 - Le médicament
 - Combinaison à base d'artémisinine (ACT)
 - Paludisme simple / paludisme grave
-
- Chimio prophylaxie
 - Selon le voyage et le voyageur
 - Réduction drastique des indications
 - Moustiquaires imprégnées +++

Conclusion (II)

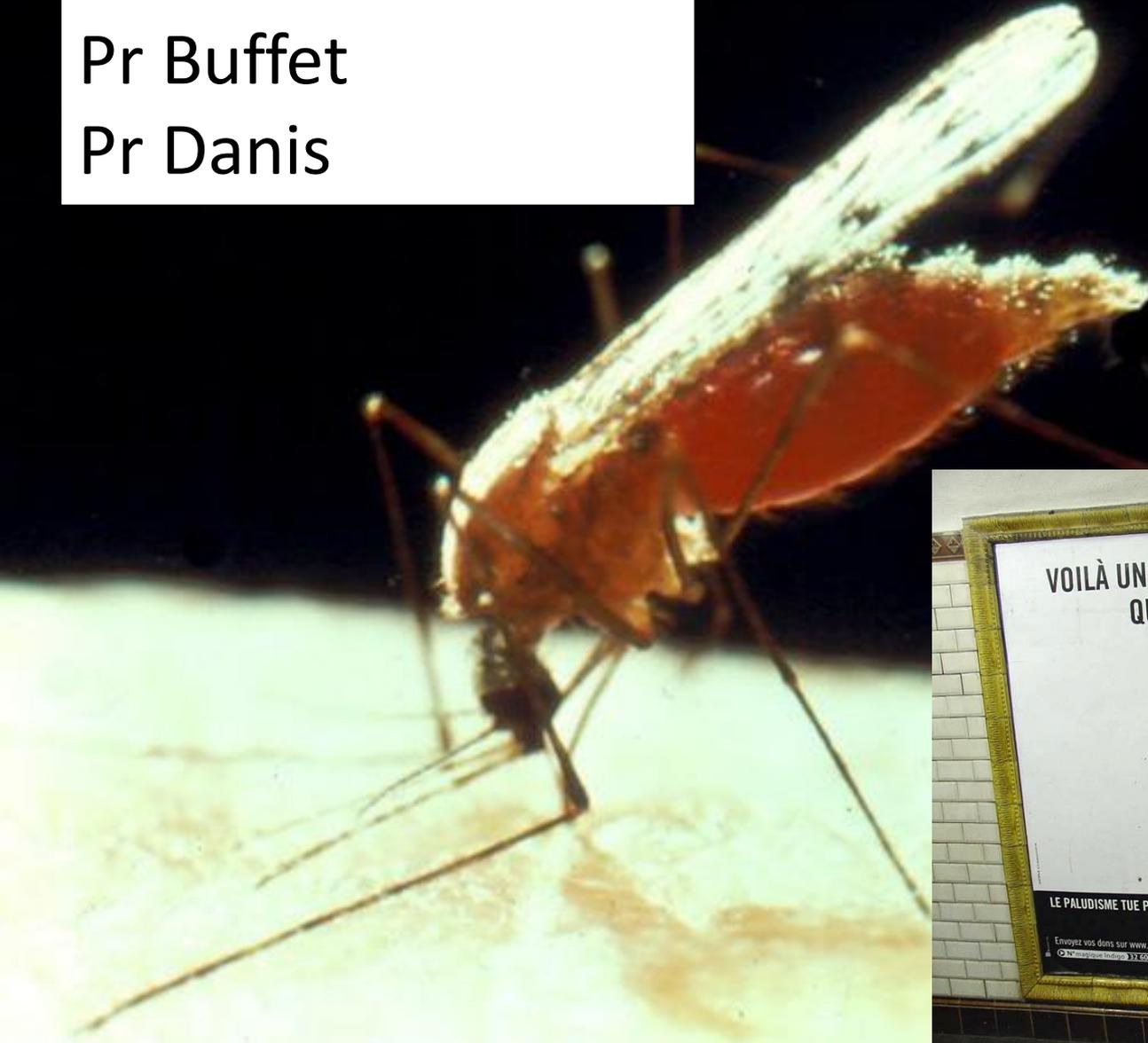
- L'artémisinine décorée du Nobel 2015 :
 - L'AS sauve plus de vie que la quinine
- Artésunate, palu grave et PADH : incidence et impact précisé
 - effet relatif à l'artémisinine et ses dérivés
 - physiopathologie éclairée : rôle des oiRBC, mais pas que...
 - fréquent mais, plus rarement grave
 - surveillance (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 !

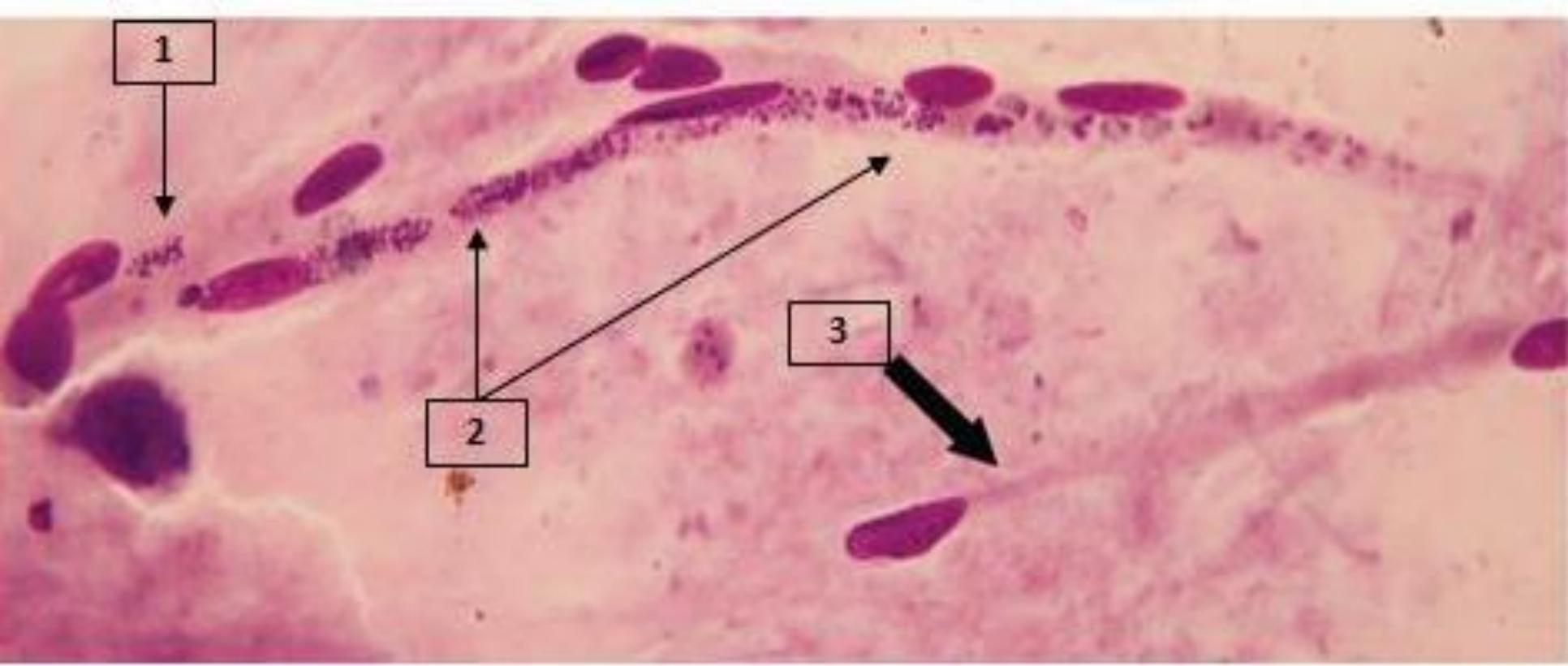
REMERCIEMENTS

Dr Thellier

Pr Buffet

Pr Danis



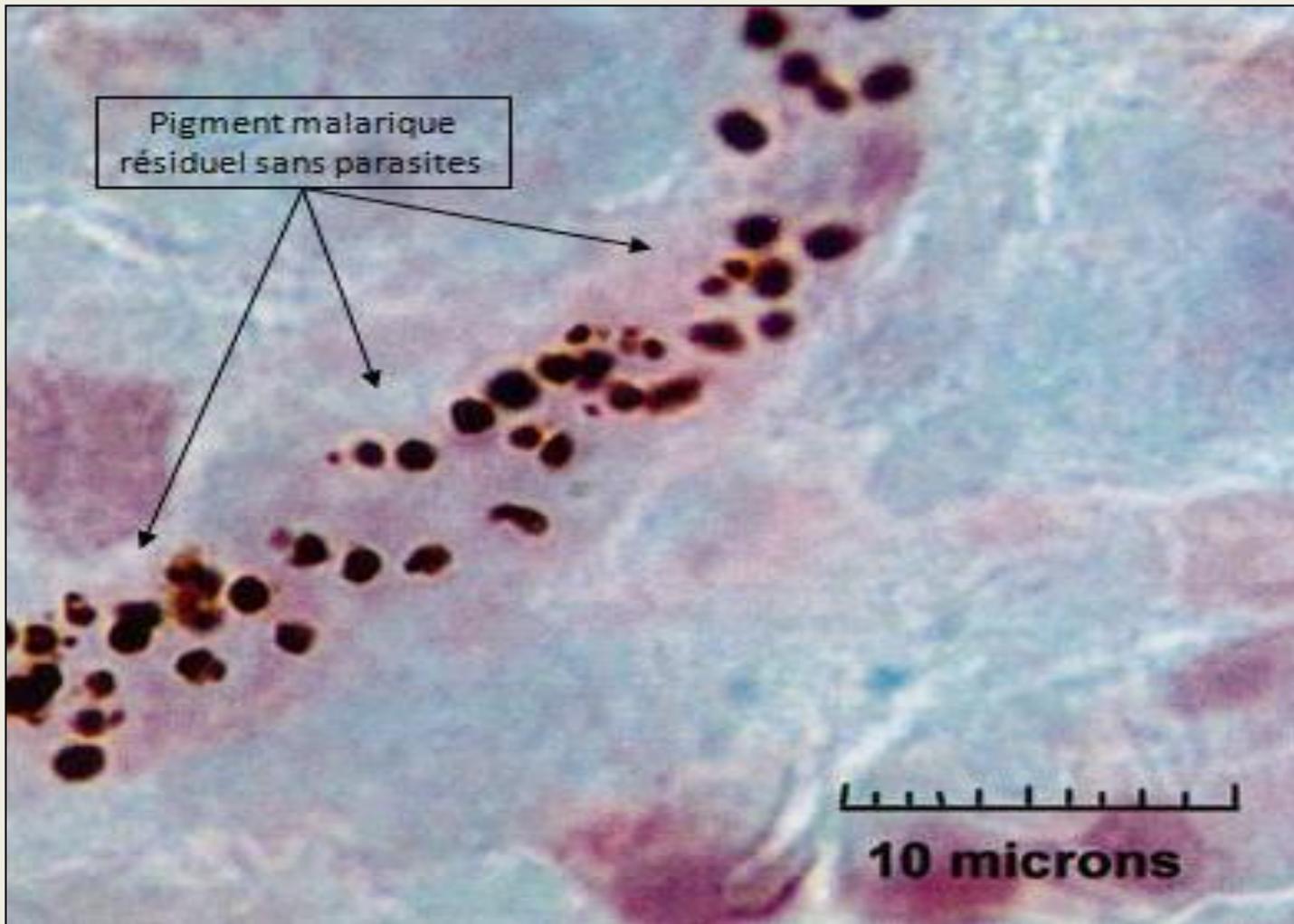


Coupe de 3 vaisseaux sanguins de tissu cérébral post mortem.

1 : vaisseau où cytoadhère un schizonte.

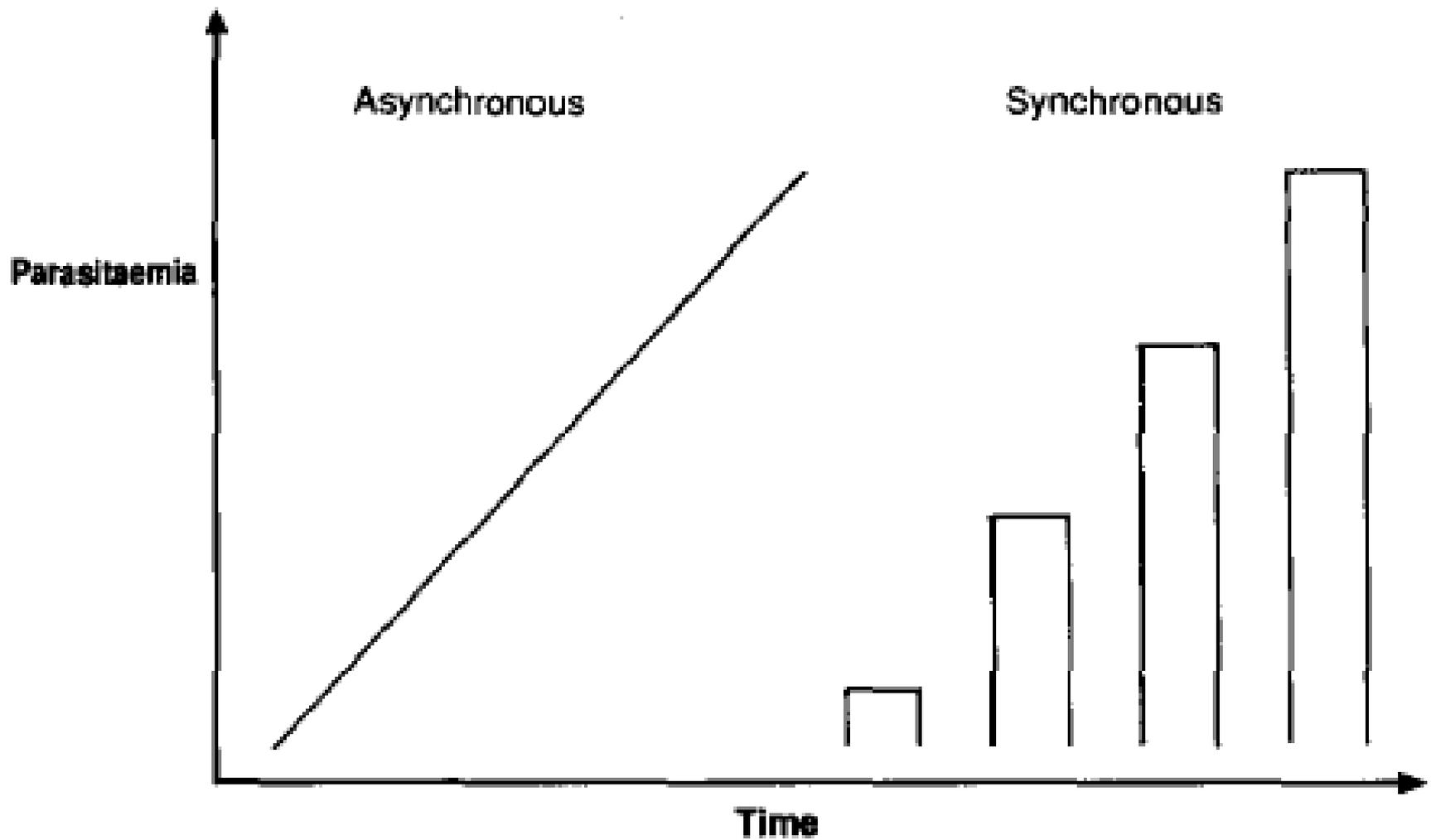
2 : vaisseau obstrué par des schizontes à gauche, et des trophozoïtes matures à droite.

3 : vaisseau à la lumière libre.

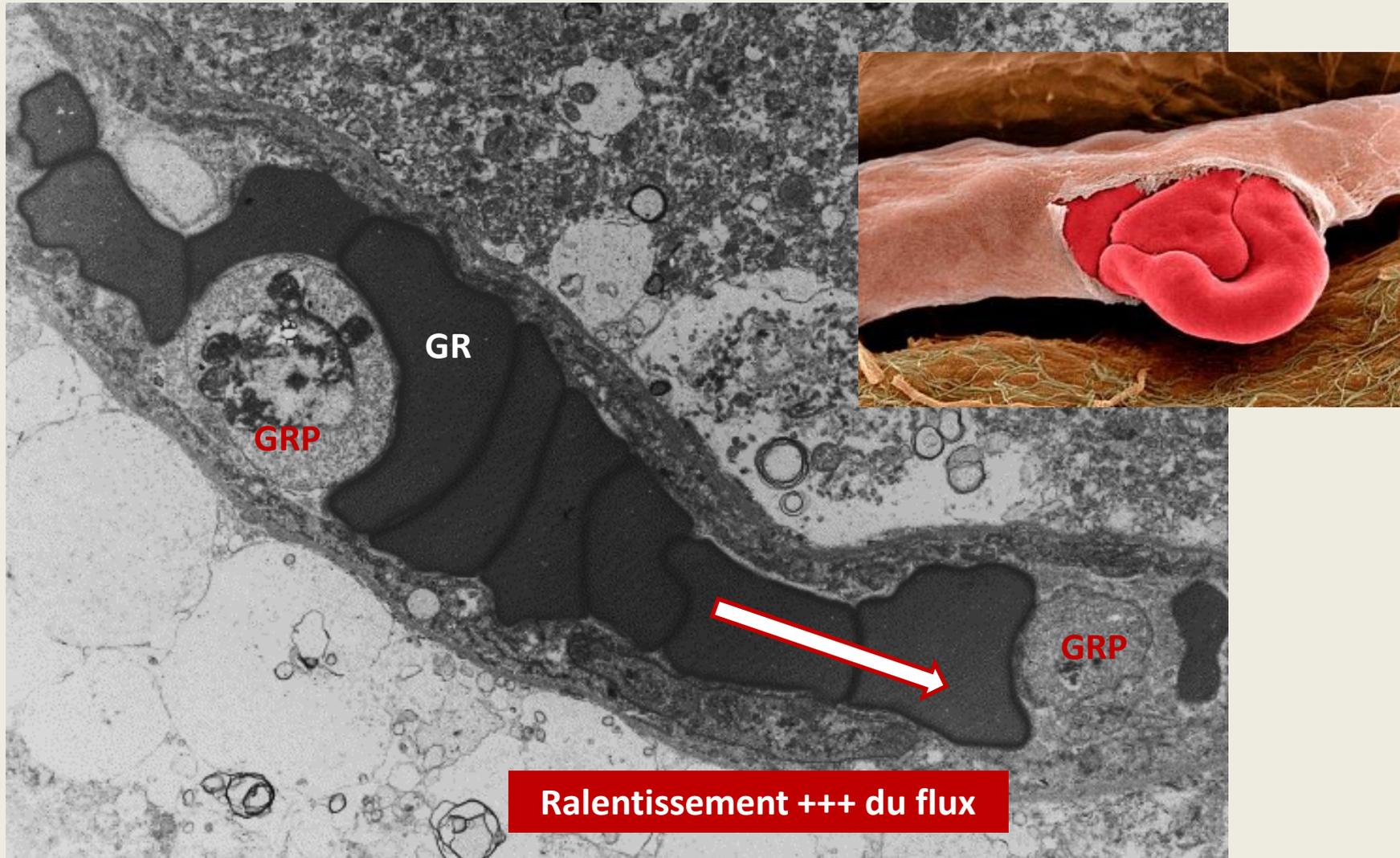


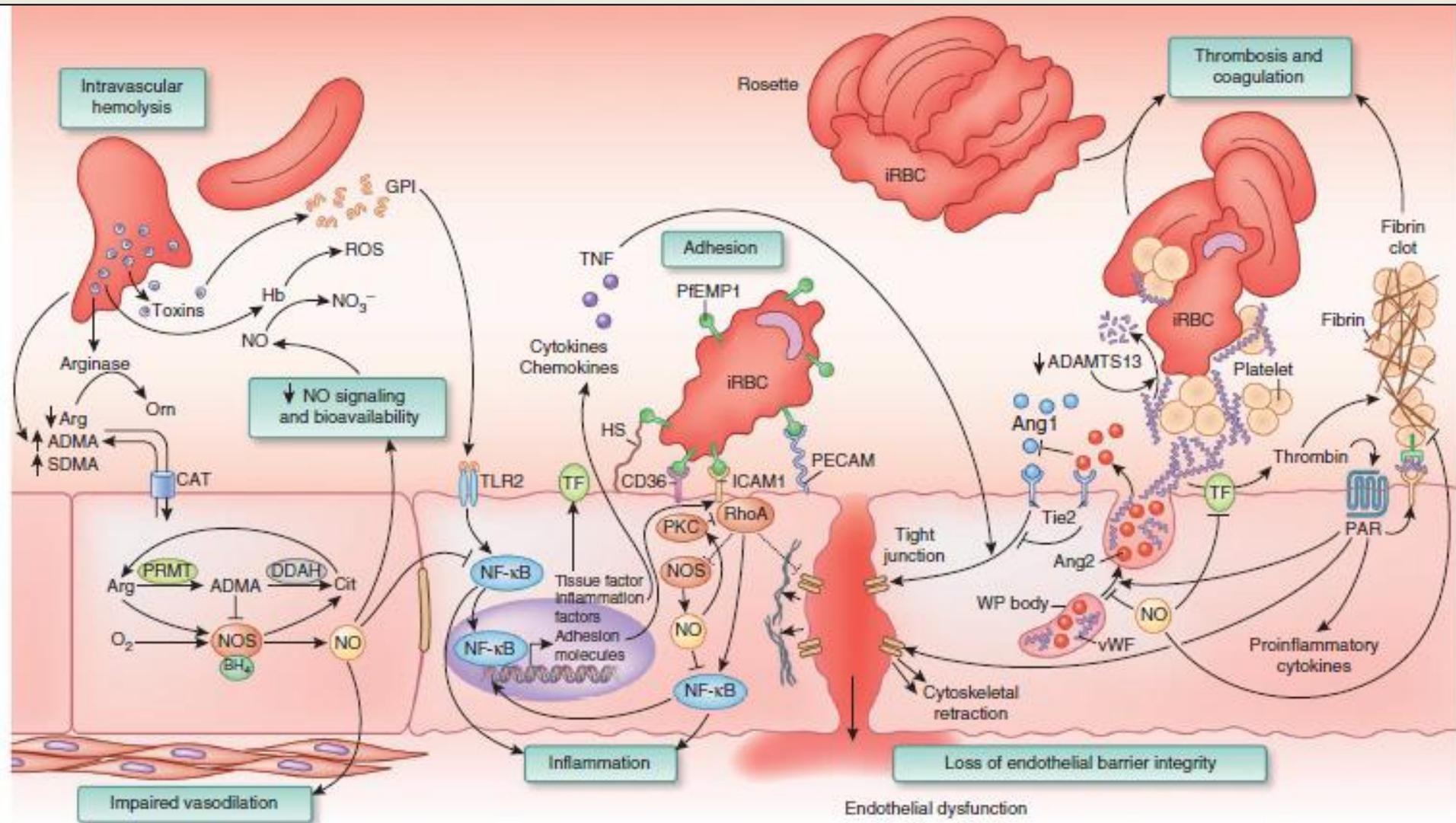
Vaisseau cérébral d'un patient décédé après plusieurs jours de traitement par quinine. La parasitémie périphérique était de $80/\mu\text{L}$ (0,001%).

Silamut *et al.* Am J pathol. 1999



Conséquence mécanique de la cytoadhérence = séquestration

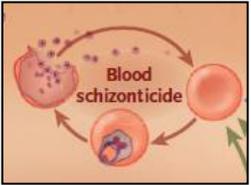
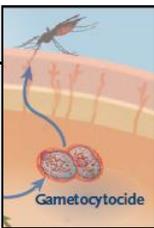
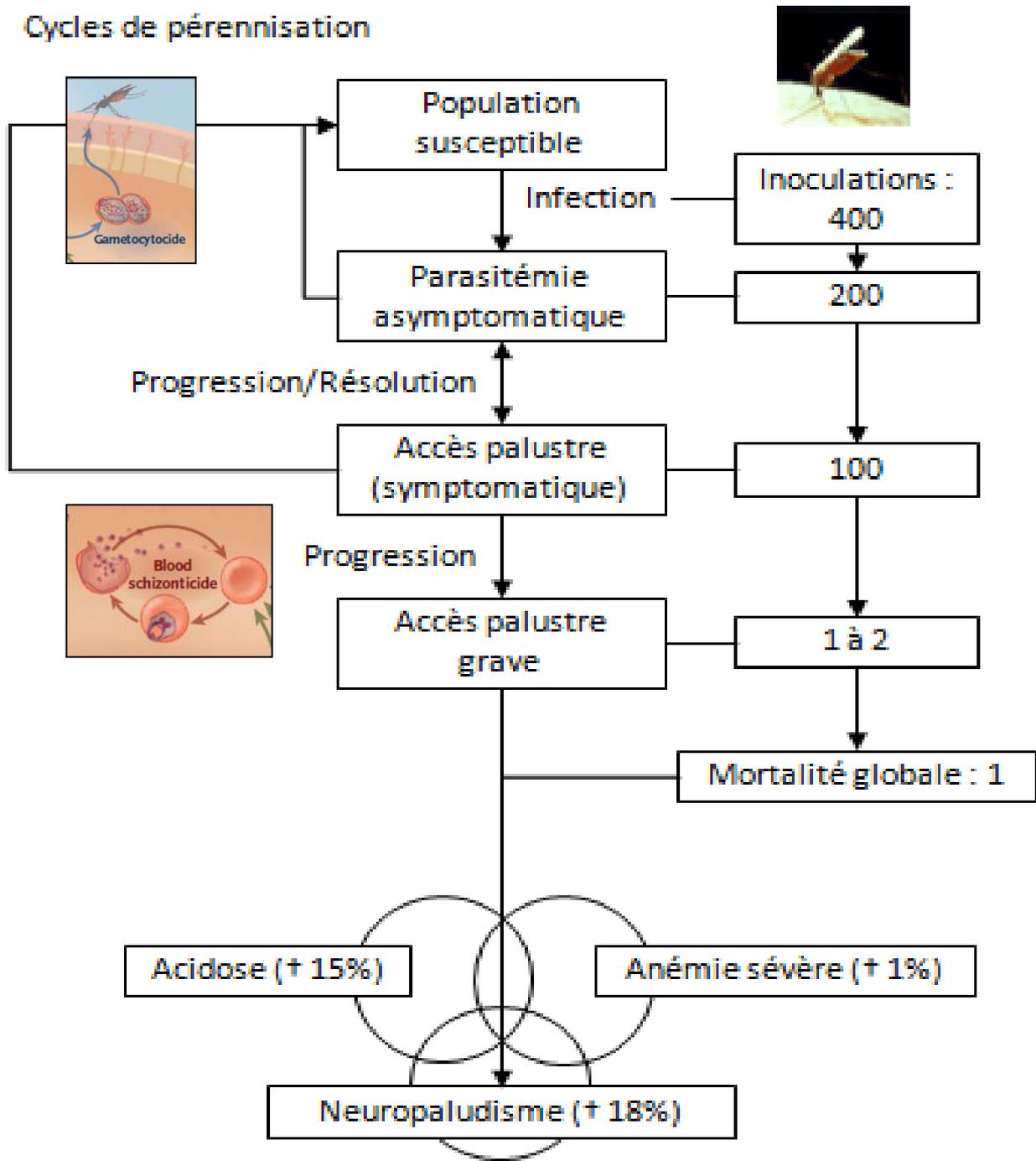




➔ Apoptose

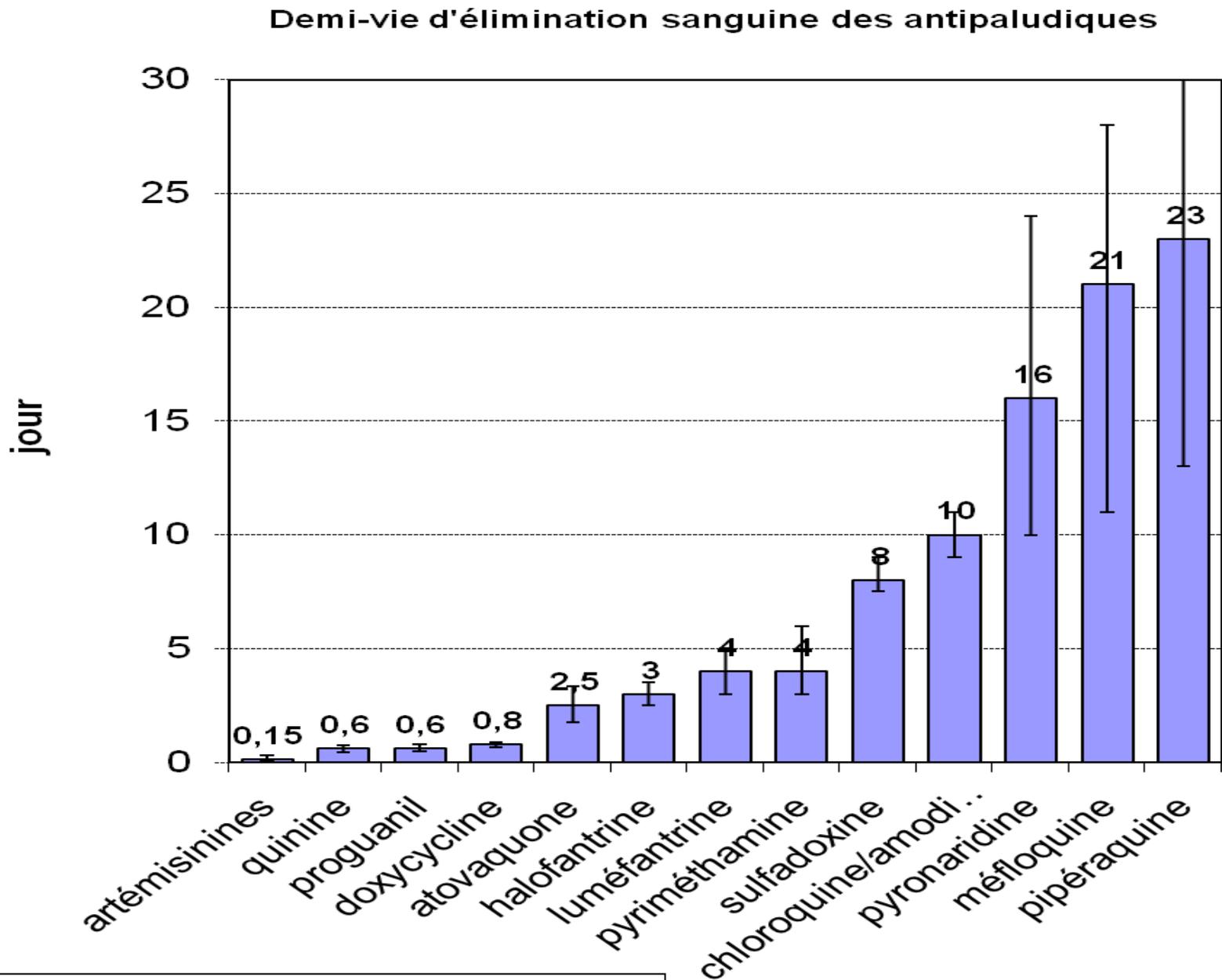
Plasmodium falciparum

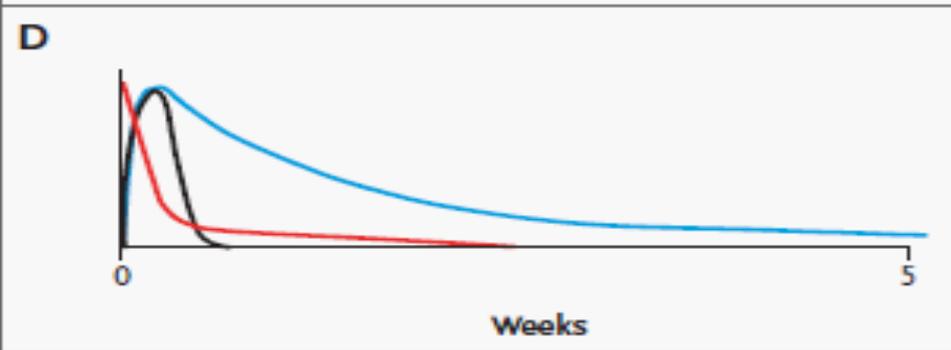
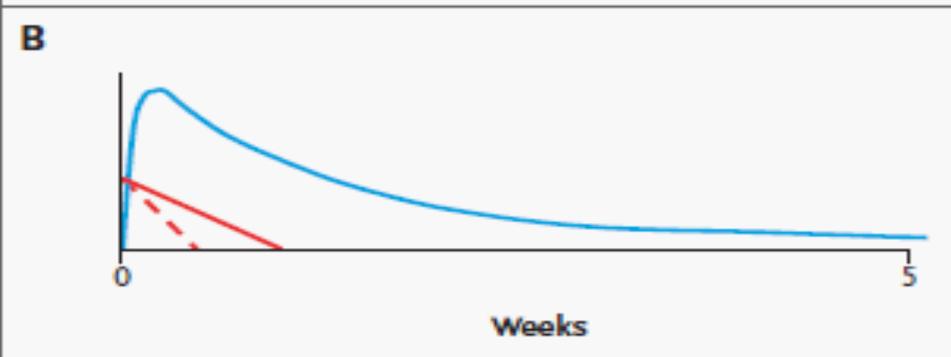
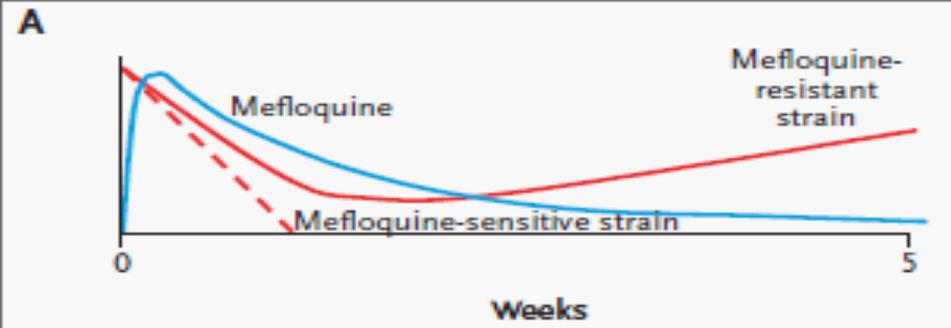
Cycles de pérennisation



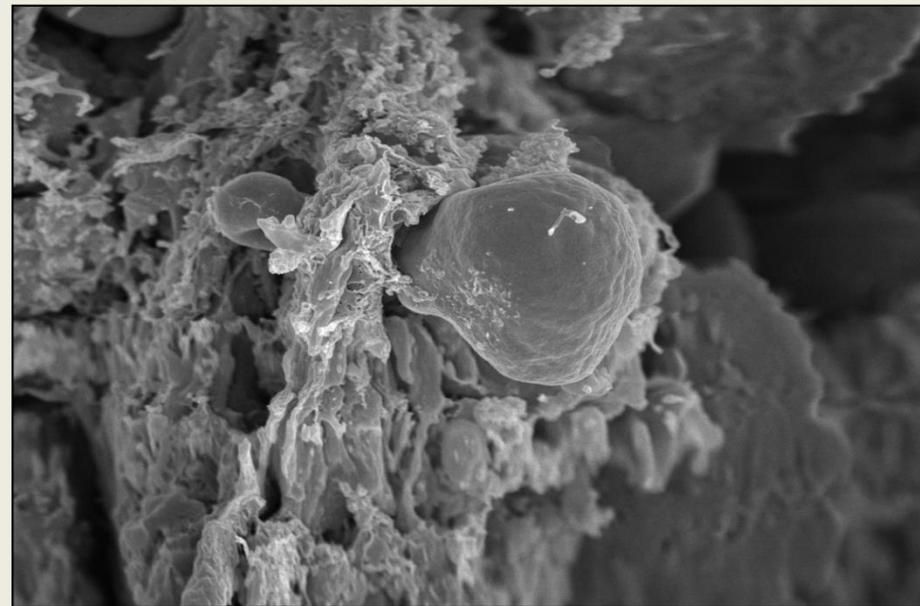
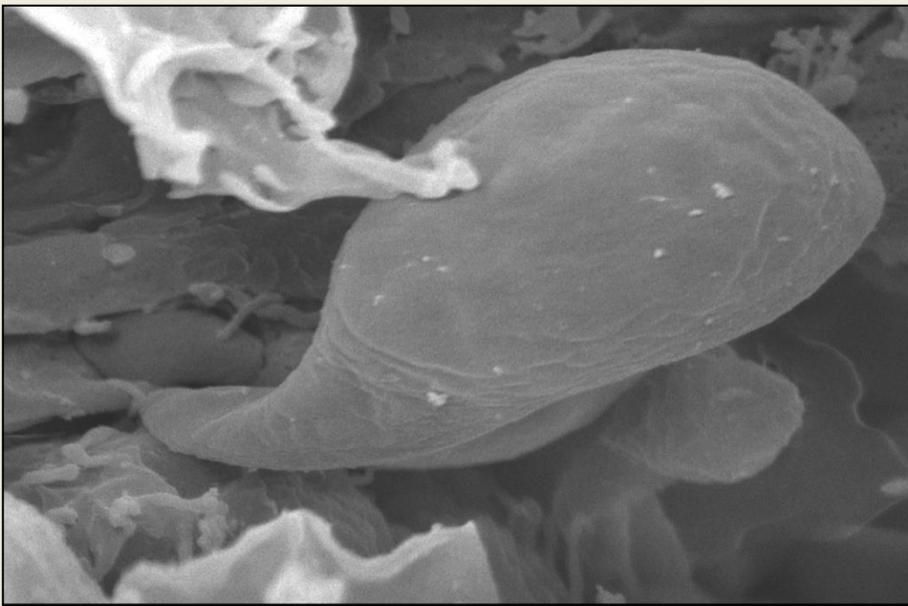
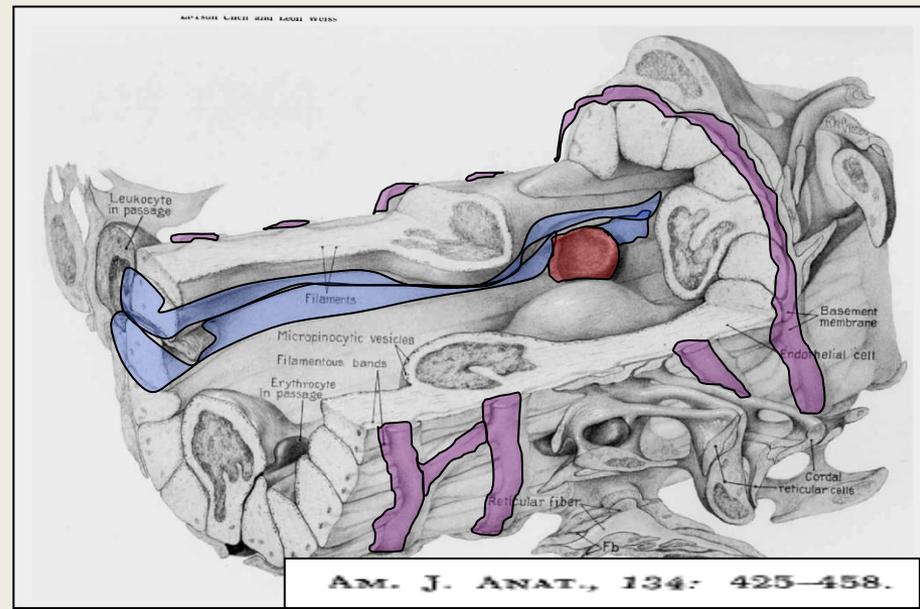
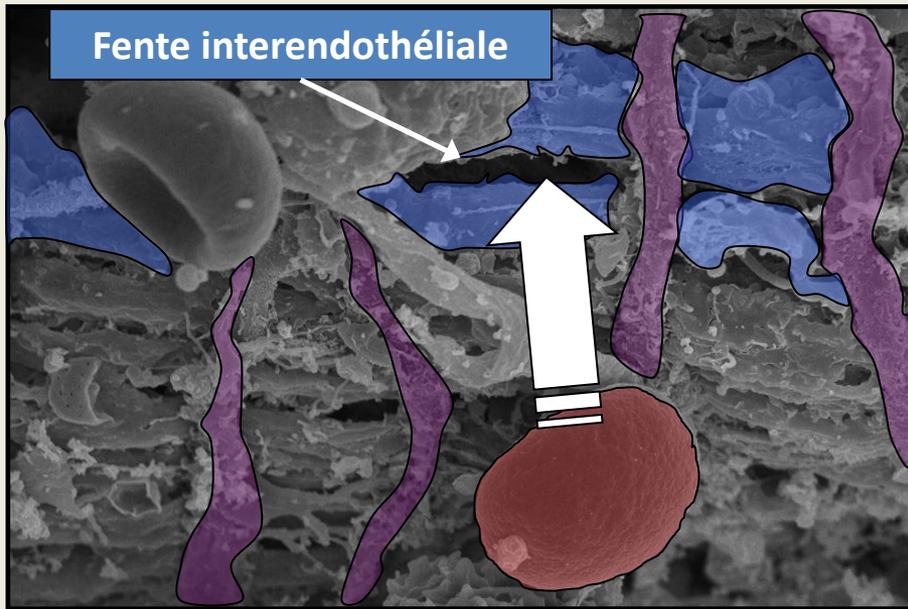
Adapté de Greenwood, Molyneaux, Miller

Pharmacocinétiques : coordonnées ou complémentaires ?

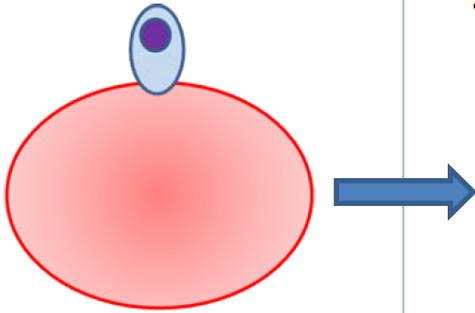




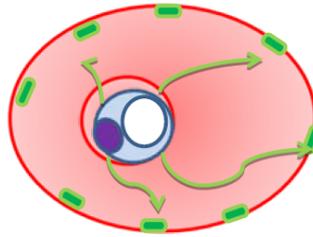
Microstructure filtrante : paroi des sinus spléniques



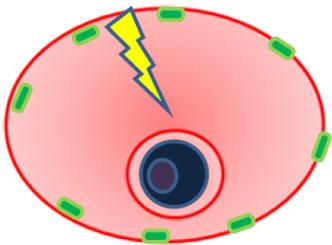
1. Invasion d'un globule rouge (GR) par *Plasmodium falciparum*.



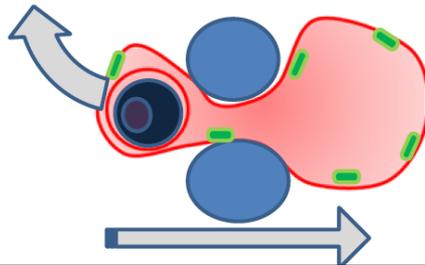
2. Maturation d'un jeune trophozoite. Des molécules parasitaires (dont Resa) sont déposées à la face interne de la membrane érythrocytaire.



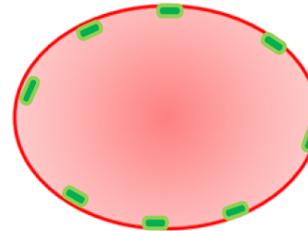
3. L'exposition d'un GR parasité à l'artésunate induit des altérations parasitaires



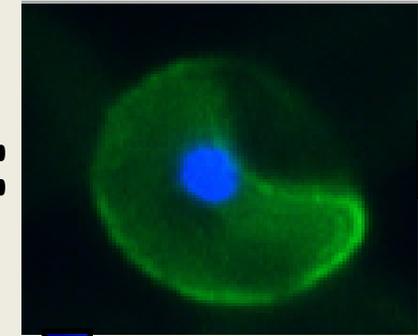
4. Au franchissement de la fente inter-endothéliale splénique, le parasite altéré est expulsé de son GR hôte (processus de pitting)



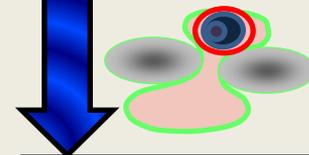
5. Le GR préalablement infecté (Positif en EMIF, négatif au DAPI) est relargué, intact, dans la circulation



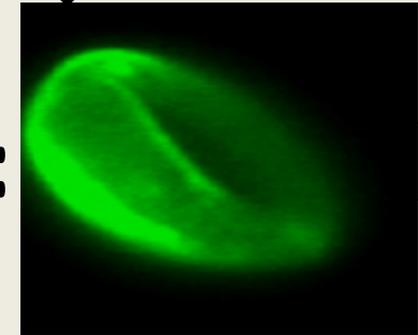
EMIF



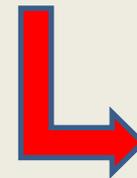
iRBC



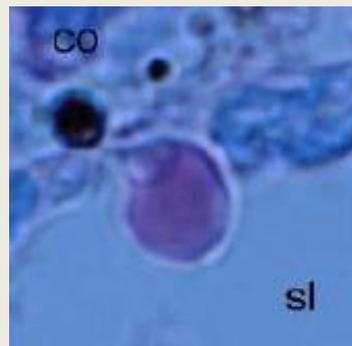
Rate pitting



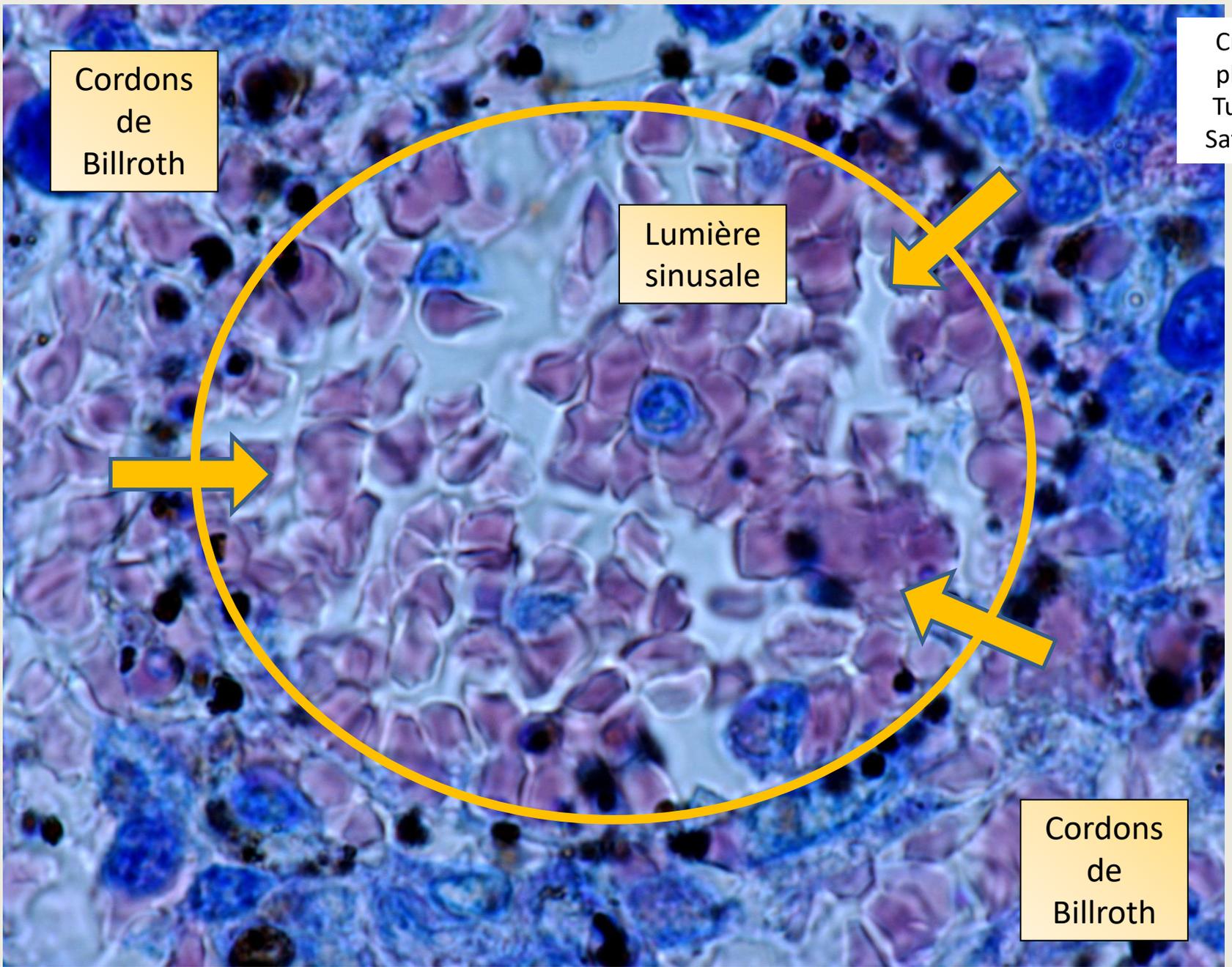
oiRBC



Circulation



Crédit
photo
Turner
Safeukui



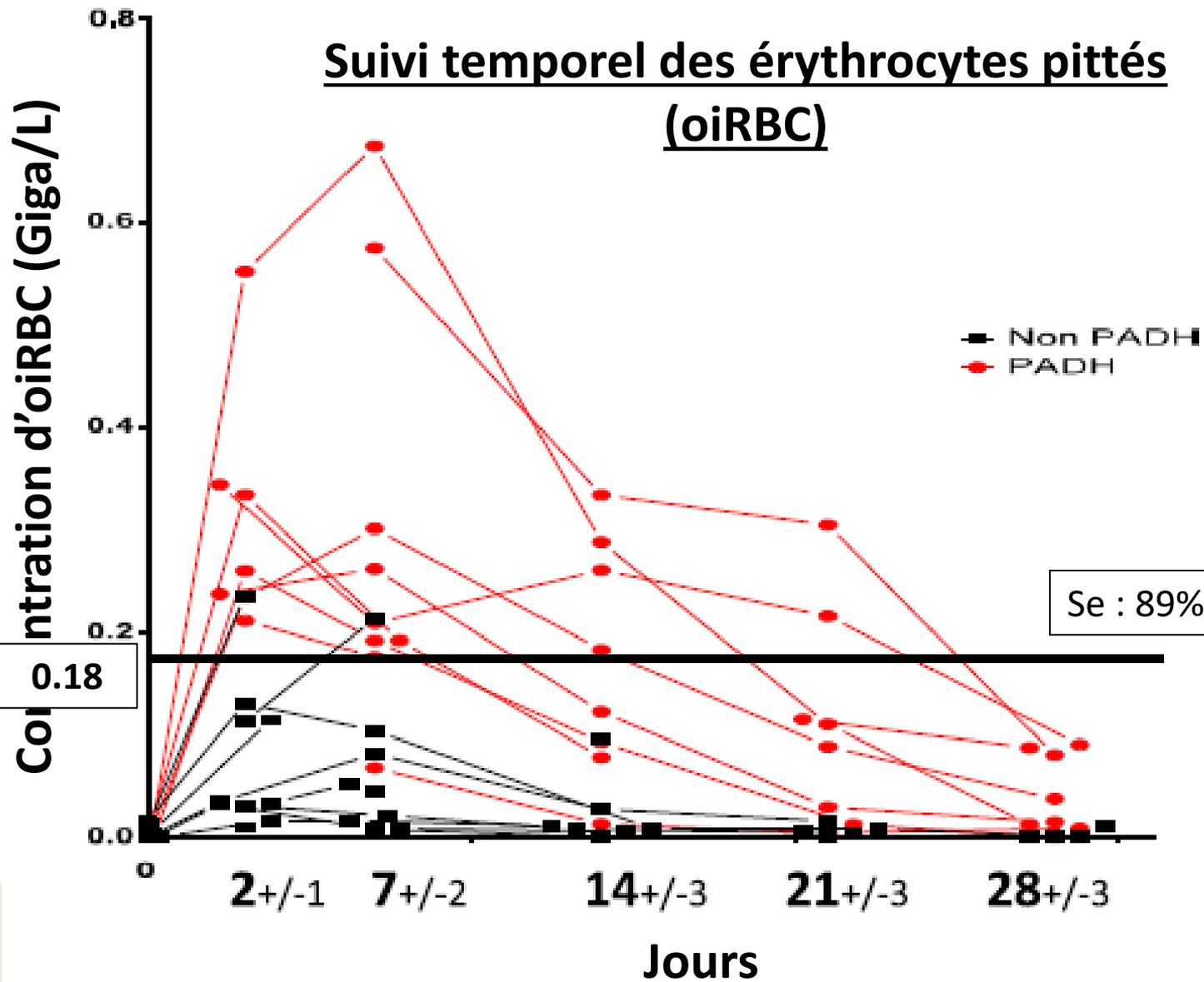
Cordons
de
Billroth

Lumière
sinusale

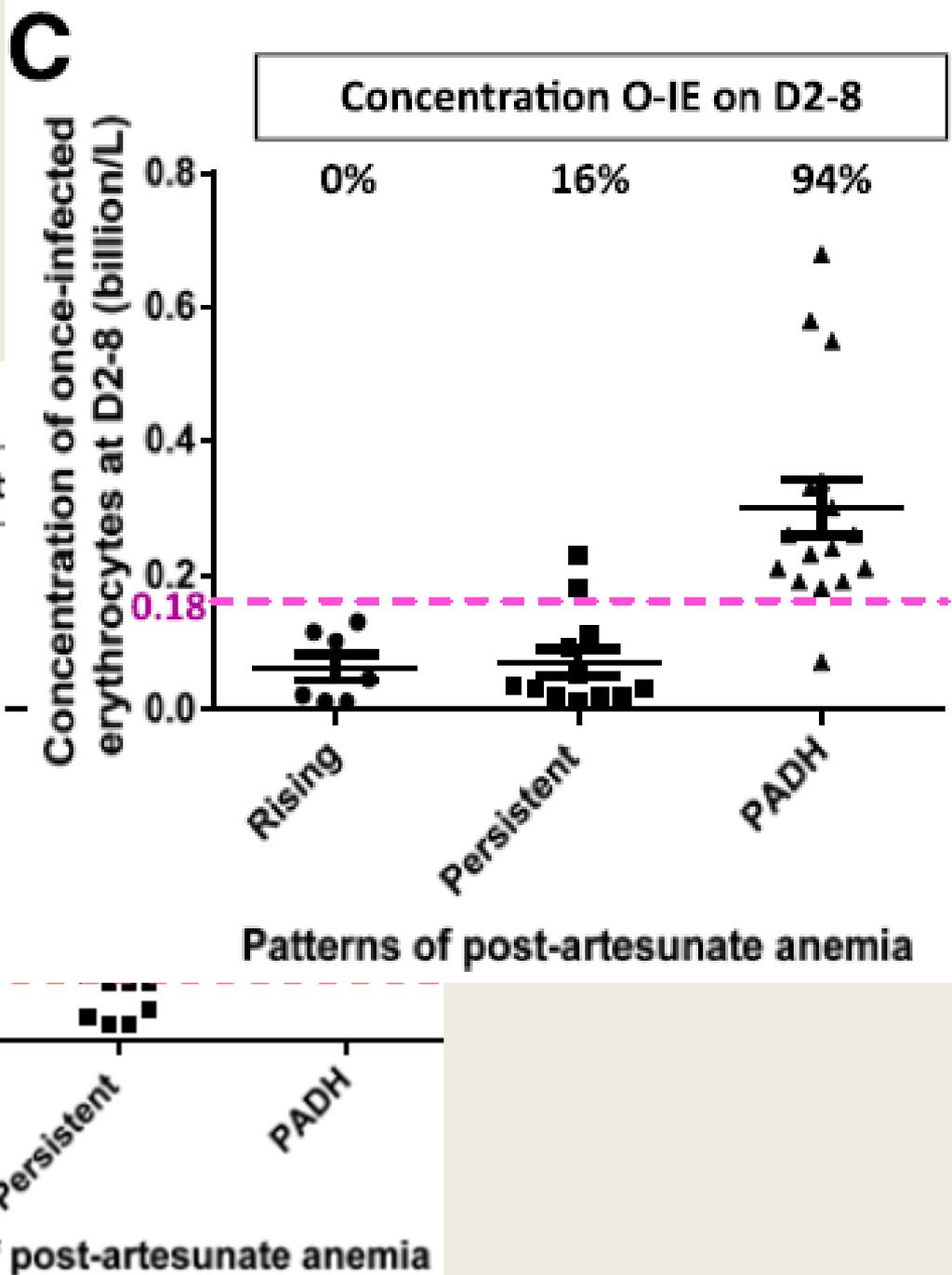
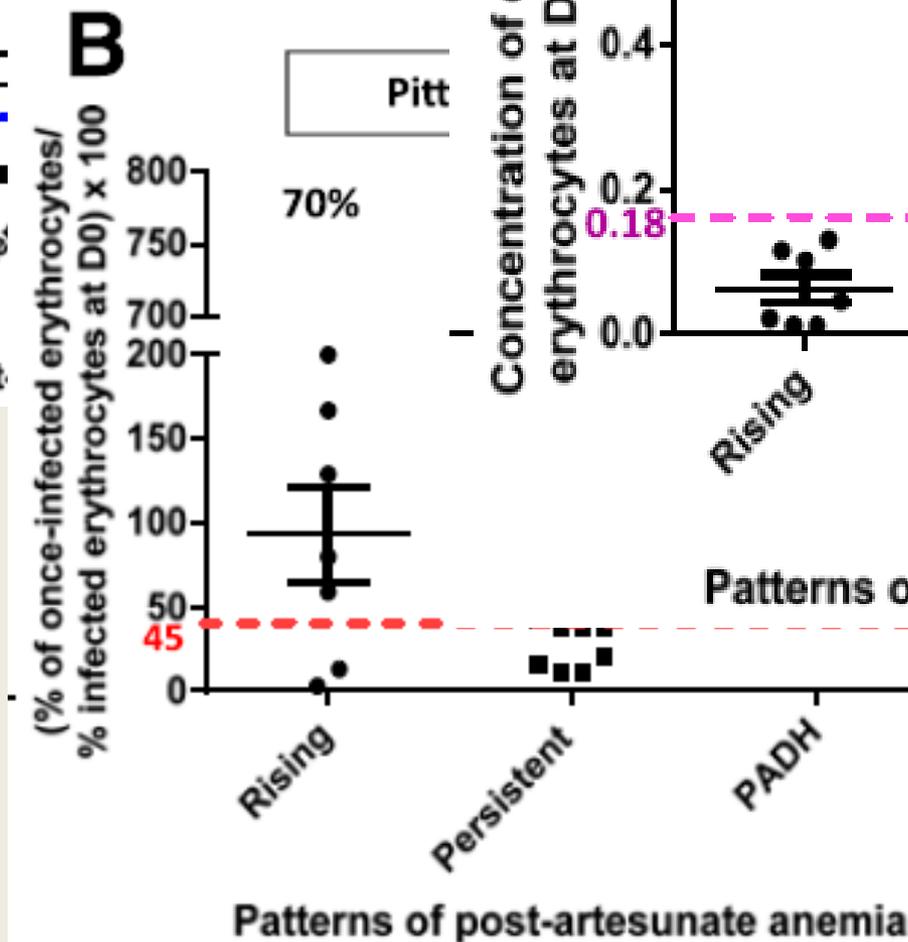
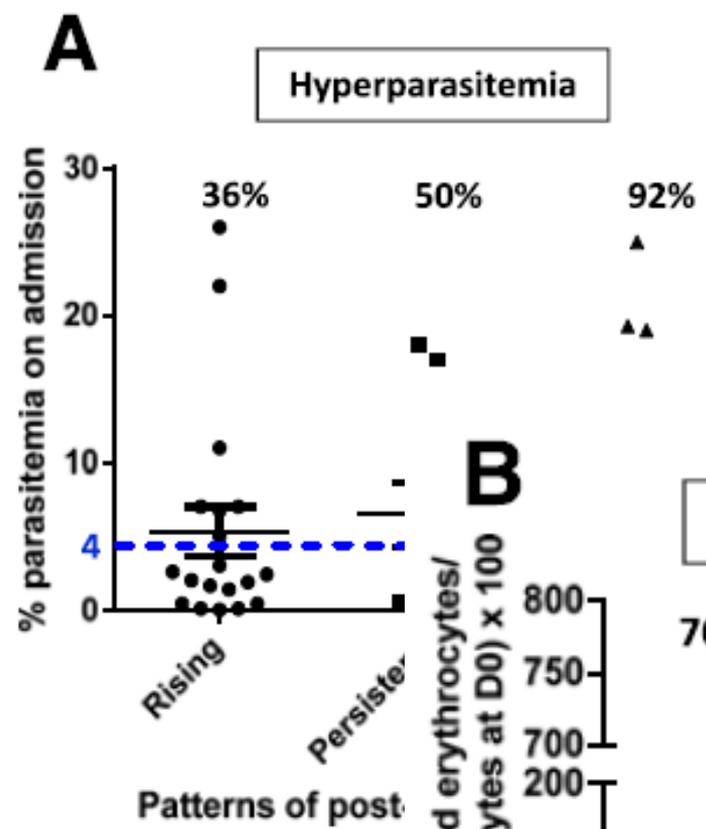
Cordons
de
Billroth

Coupe de rate humaine patient décédé traité par AS (Coloration PAS, Microscopie optique x 400)

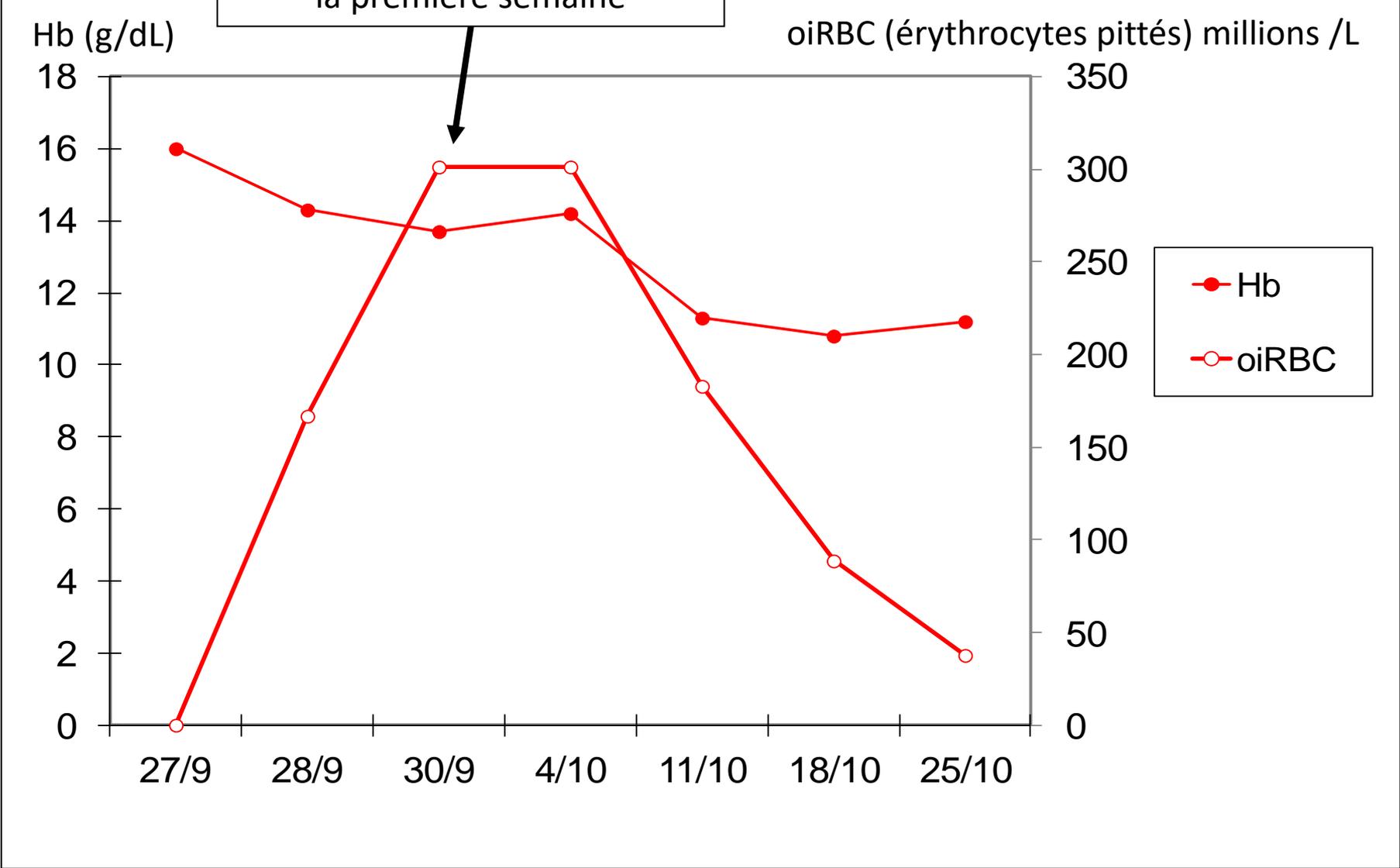
Suivi temporel des érythrocytes pîtés (oiRBC)



➔ La PADH est liée au nombre de cellules pîtées (oiRBC)



Concentration de pittés durant la première semaine

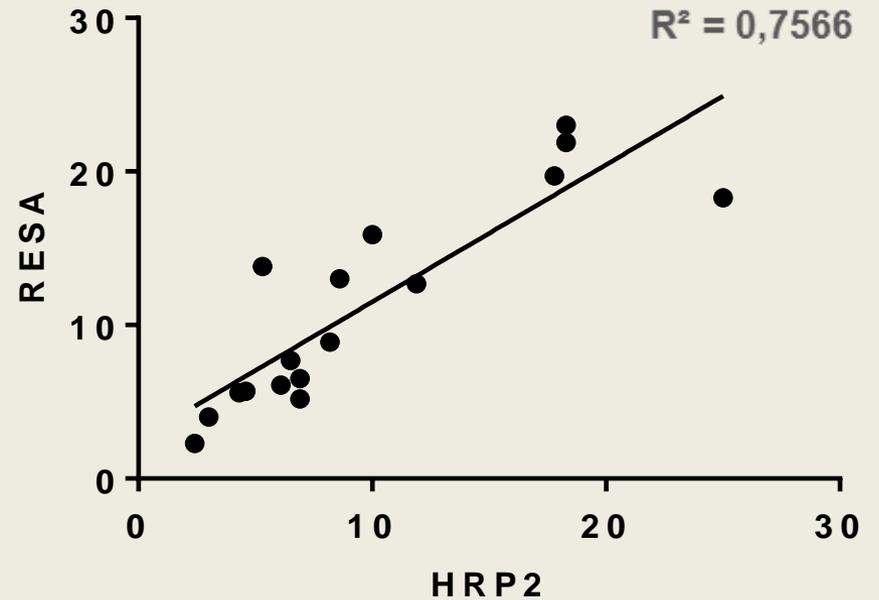
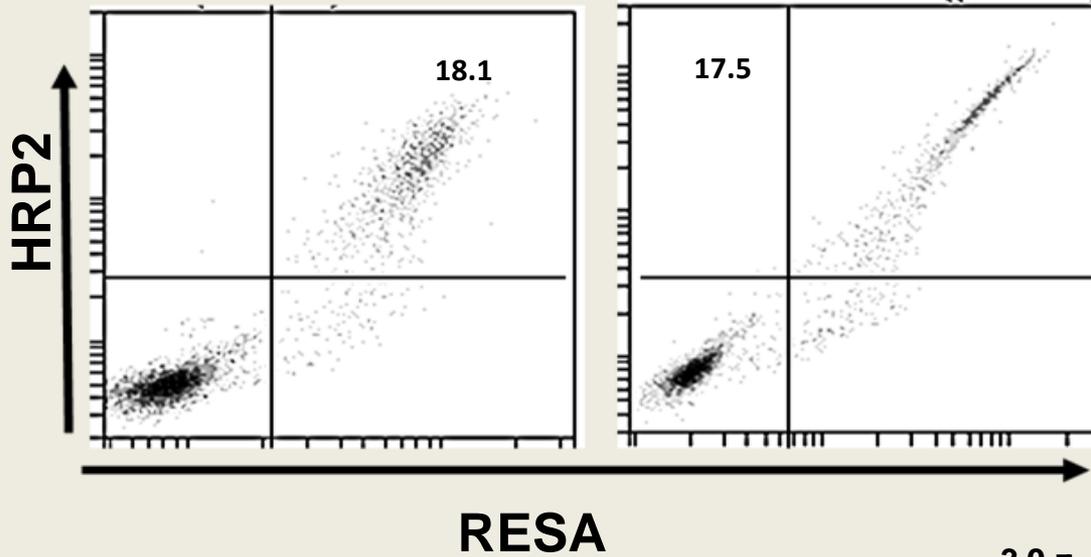


Marqueur prédictif du risque de PADH ?

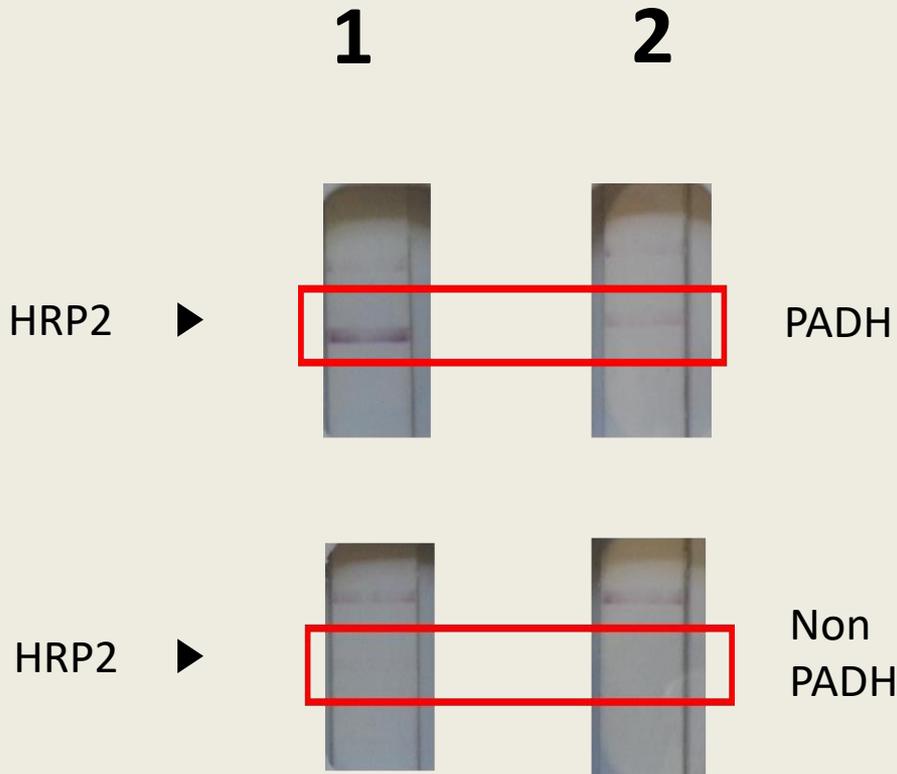
Corrélation oiRBC et HRP2

Day 3

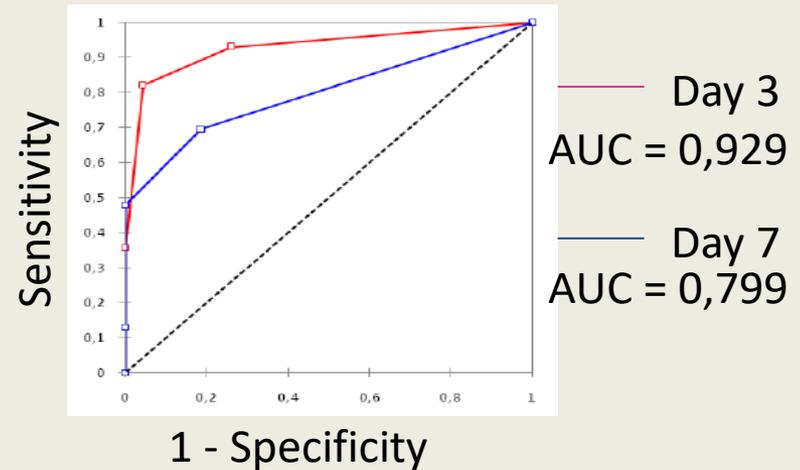
Day 3



Titration de l'HRP2 par bandelette HRP2 à J3



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