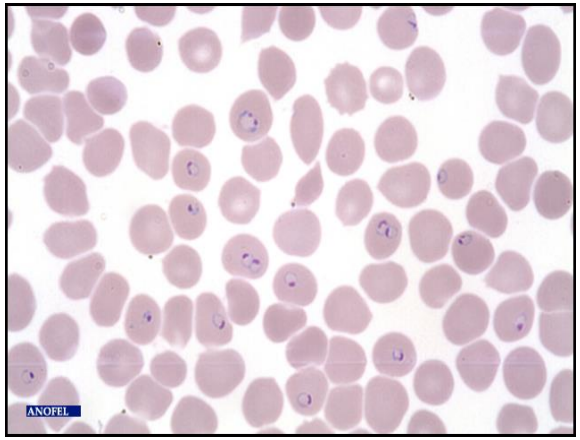
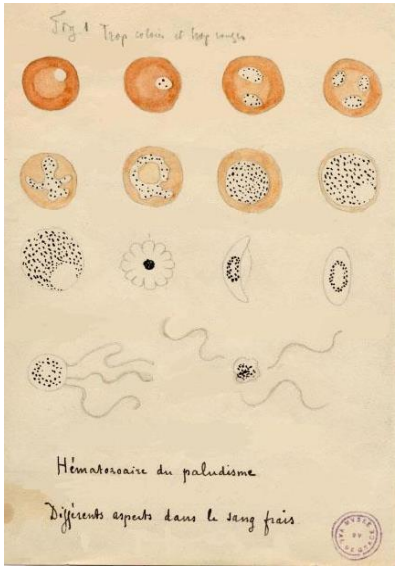
Paludisme en 2024

DU d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie
anti Infectieuse



Dr J. LEROY
Service de Parasitologie-Mycologie CHU Lille
Leroy.jordan@chu-lille.fr

Plan



- Généralités
- Tendances épidémiologiques mondiales
- Paludisme d’importation en France métropolitaine
- Actualités du diagnostic biologique et recommandations
- Quelques mécanismes d’action des antipaludéens
- Prévention du paludisme d’importation

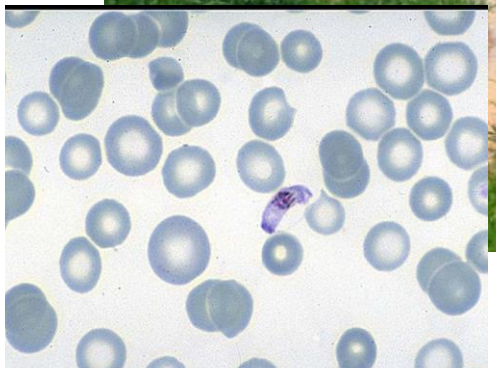
Pas de lien d'intérêt pour cette intervention

Le paludisme nécessite la coexistence géographique de 3 acteurs

Le paludisme est une parasitose due au genre *Plasmodium* transmise par certaines espèces d'anophèle

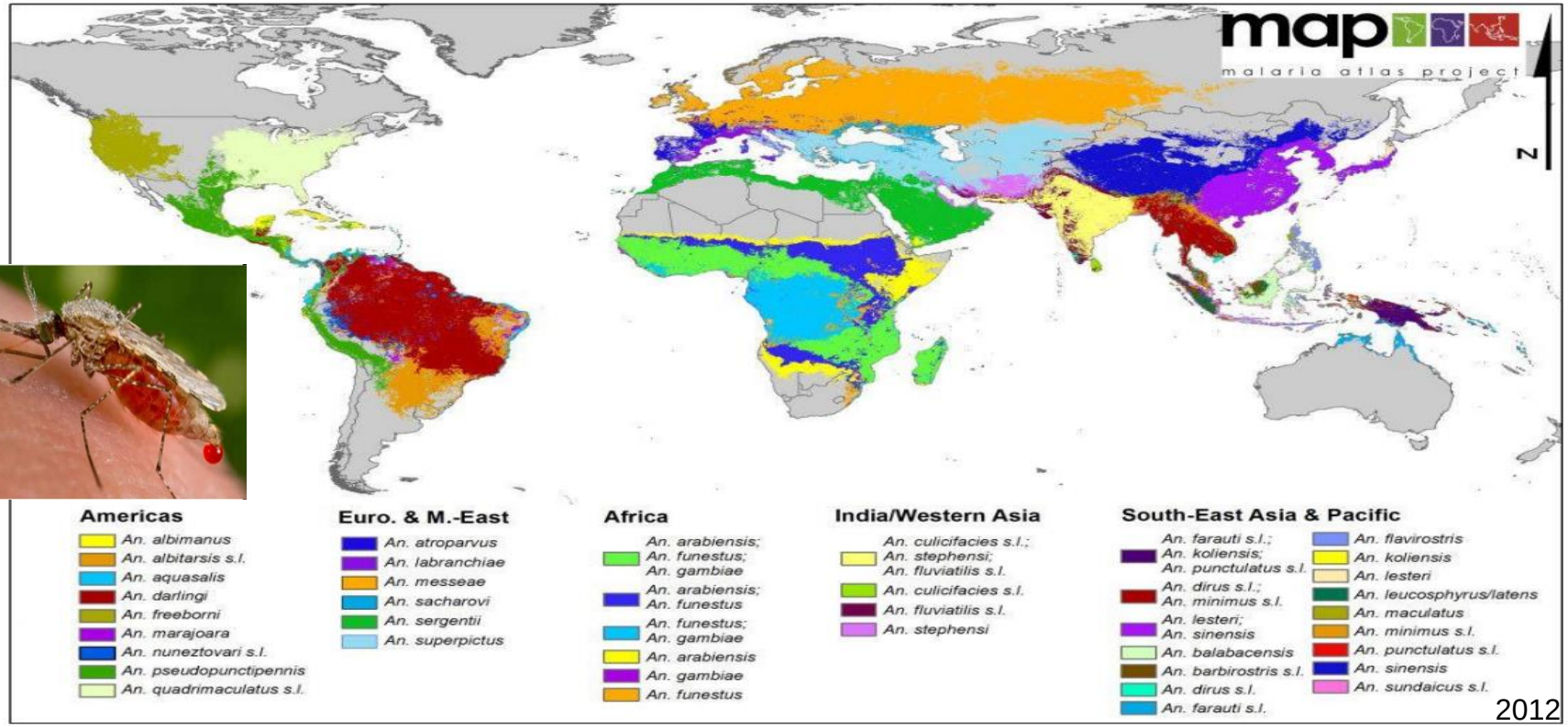
Réservoir (HI)
Reproduction asexuée
Absence d'immunité

Parasite :
Plasmodium



Vecteur (HD) :
anophèle femelle
(hématophage
23-6H)

Répartition mondiale des espèces du genre *Anopheles*



- **486** espèces dont **60 anthropophiles** et **10 espèces = 99% transmissions**
- Espèces adaptées à des conditions climatiques (**optimum 20°C**) & au parasite
- Habituellement absentes des grandes villes et des hautes altitudes

L'anophèle : un vecteur principalement nocturne

Différences	*Anopheles*	*Aedes*	*Culex*
Habitat préférentiel	Préférentiellement rural mais également périurbain ou urbain surtout en Afrique	Variable selon les espèces, mais parfois strictement urbain	
Horaire des piqûres	Nocturne (mais des espèces crépusculaires en Amérique du Sud)	Diurne	Nocturne
Mode de piqûre	En une fois	Harcèle son hôte jusqu'à avoir pris un repas complet	Ordinairement, en une fois
Type de vol	Silencieux	Bruyant	
Aspect de la piqûre	Non douloureuse, peu de signes inflammatoires	Sensible avec signes inflammatoires plus ou moins importants	

Espèces anthropophiles/endophiles = les plus dangereuses

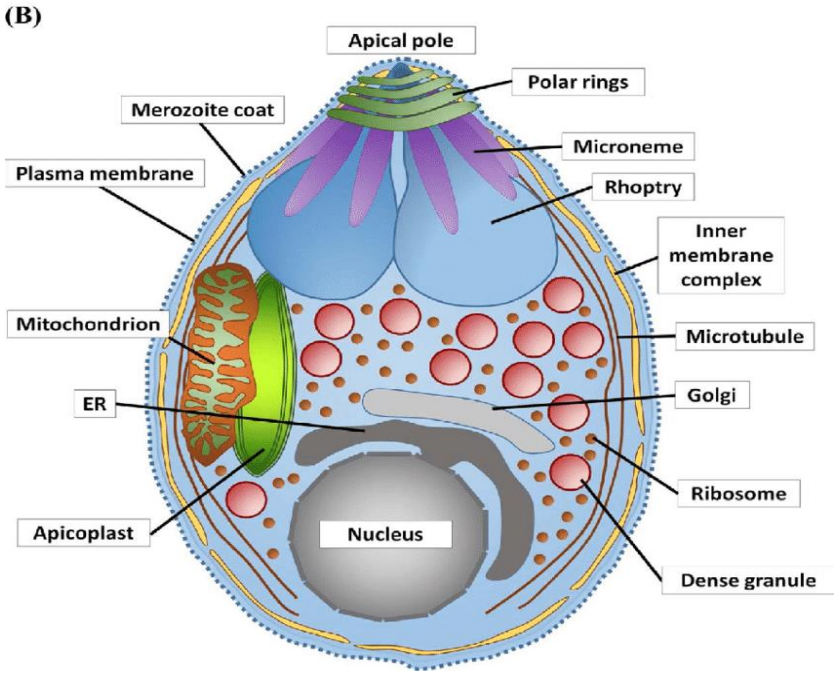
Agents pathogènes

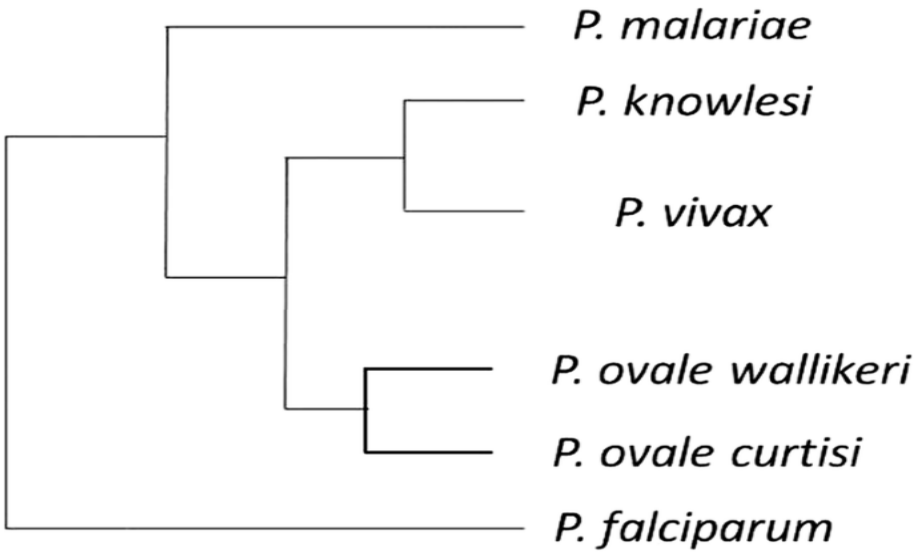
Protozoaire intracellulaire obligatoire

Genre *Plasmodium*

Embranchement des *Apicomplexa*

6 espèces chez l'Humain



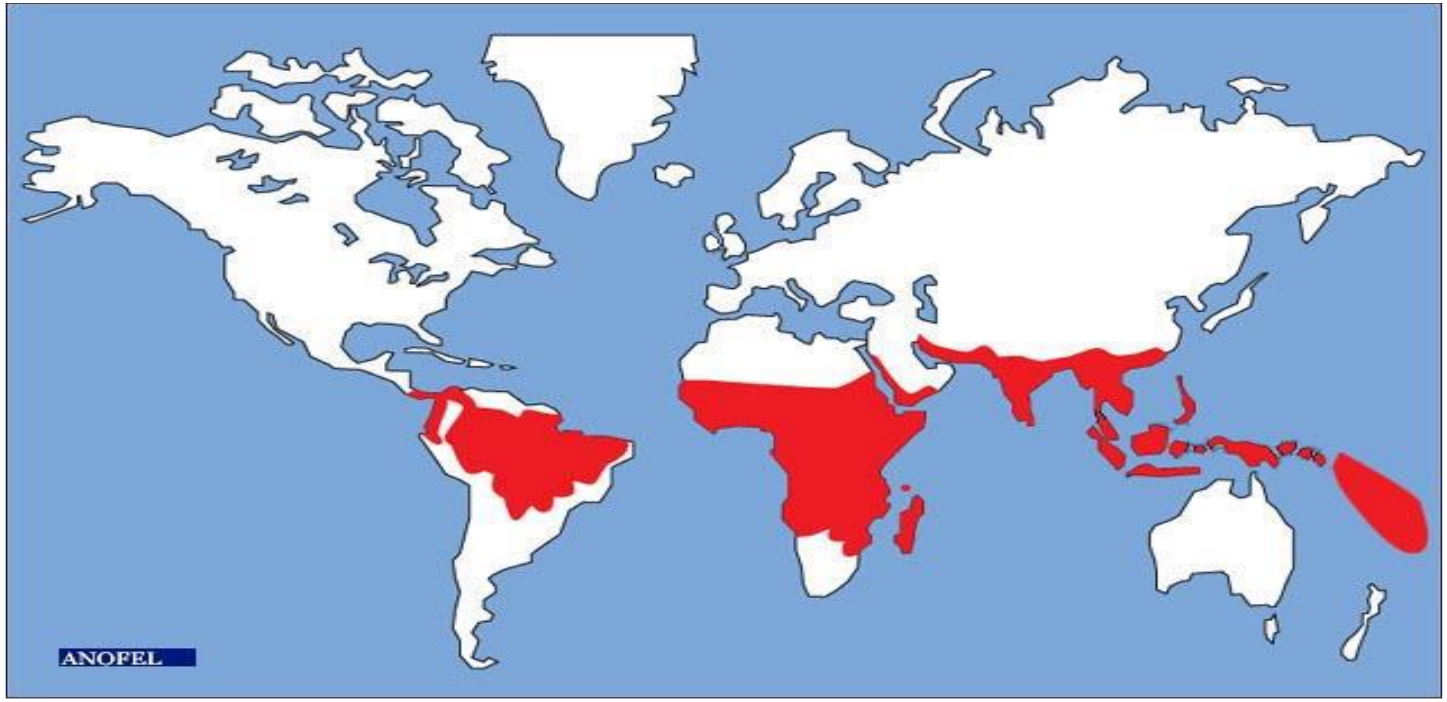


Garrido-Cardenas J-A et al, Parasitology Research (2019)

Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

➢ ***P. falciparum*** (le plus répandu, résistance, **forme clinique mortelle**)

- **Neuropaludisme+++**
- Transmission > 18°C
- Rechutes tardives rares
- **90% accès dans les 2 mois**

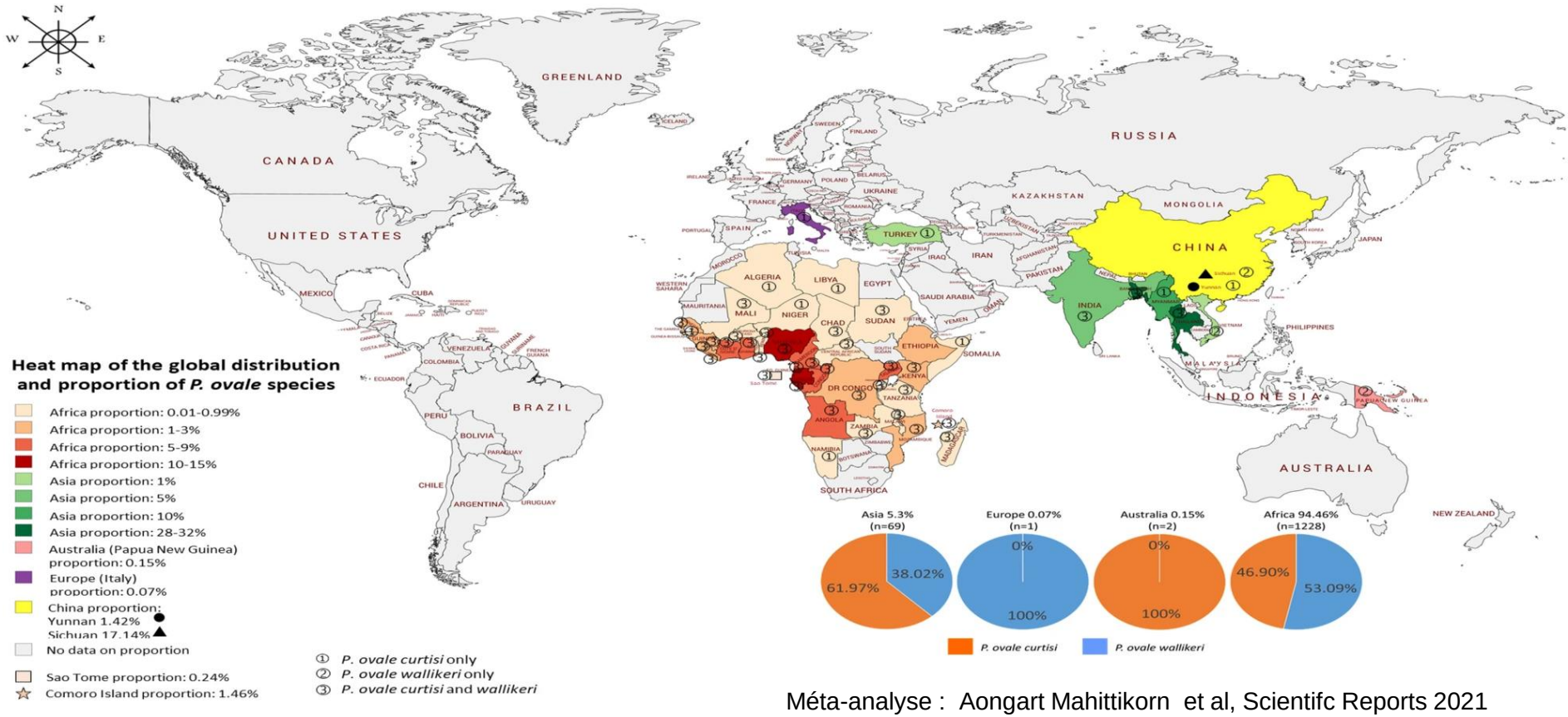


Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

- ***P. ovale curtisi/wallikeri :***

- Fièvre tierce bénigne
- Rechutes tardives = 5 ans

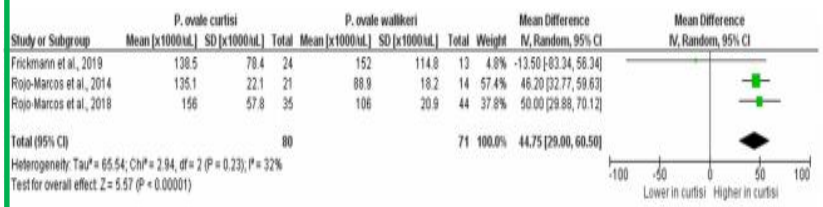
P. ovale curtisi
- + fréquent
- Cas importé en France



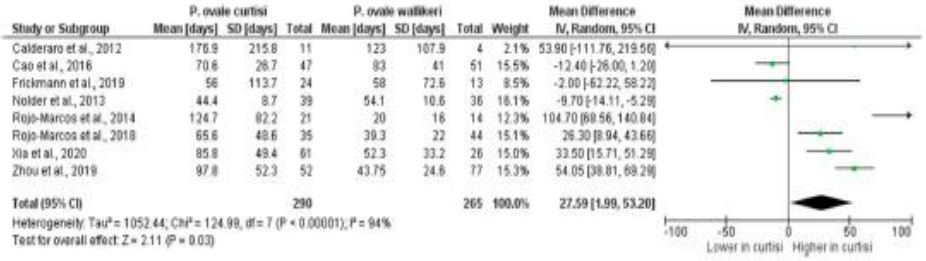
Méta-analyse : Aongart Mahittikorn et al, Scientifc Reports 2021

Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

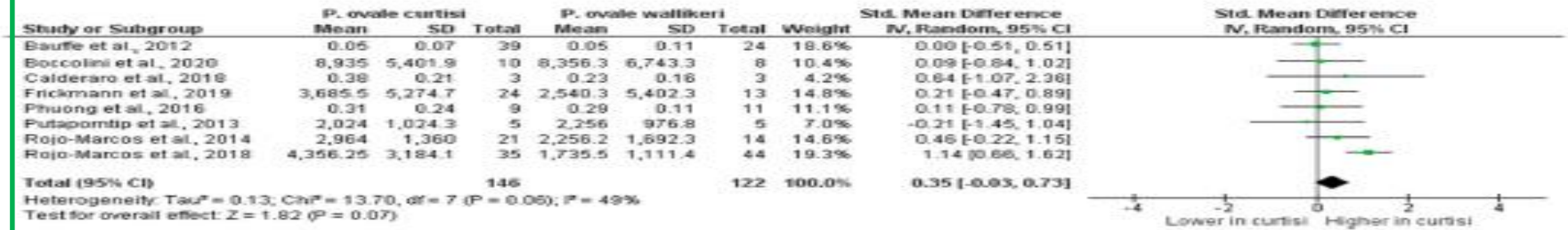
Plasmodium ovale wallikeri



Taux de plaquettes plus élevé



Délai latence + longue



Parasitémie plus élevée

Aongart Mahittikorn et al, Scientifc Reports 2021

Table 3. Biologic and clinical characteristics of *Plasmodium ovale wallikeri* and *P. ovale curtisi* infections, France, January 2013–December 2018*

Characteristic	*P. ovale curtisi*, n = 309	*P. ovale wallikeri*, n = 368	p value
Clinical categorization			0.927
Uncomplicated malaria	293 (97.7)	335 (97.4)	
Severe malaria	3 (1)	5 (1.5)	
Asymptomatic	4 (1.3)	4 (1.1)	
Admission to hospital	158 (55.4)	196 (60.3)	0.243
Duration of hospitalization, d, median (IQR)	2 (1–3)	3 (1–4)	0.0732
Intensive- or intermediate-care hospitalization	1 (2.2)	7 (11.3)	0.134
Conventional hospitalization	46 (97.8)	55 (88.7)	

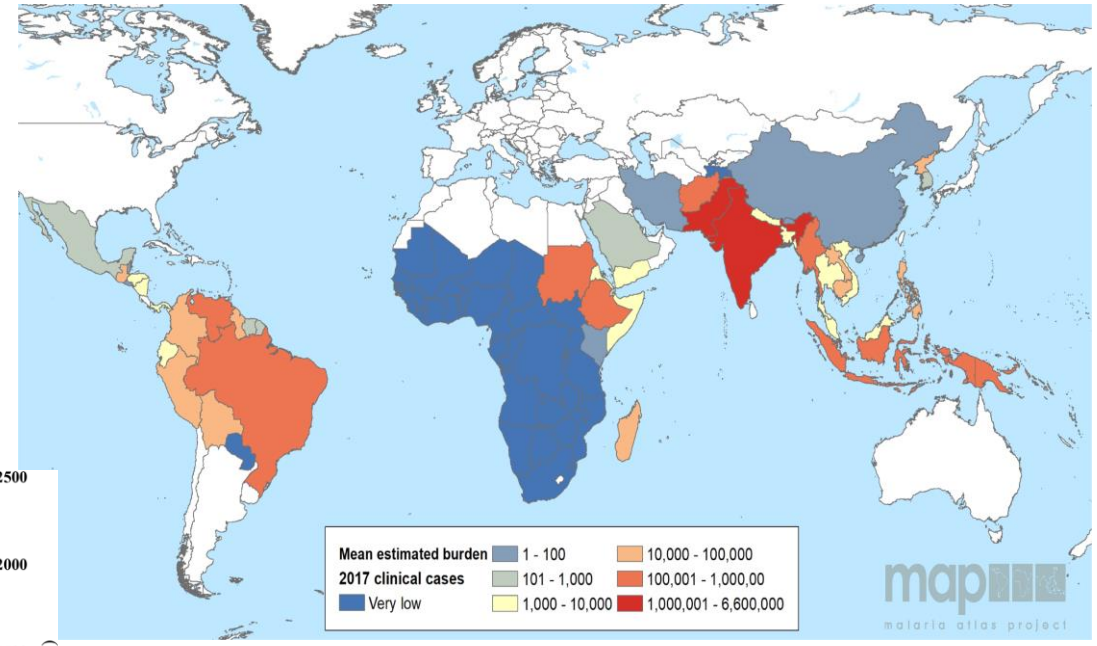
Joste v et al, Emerging Infectious Diseases 2021

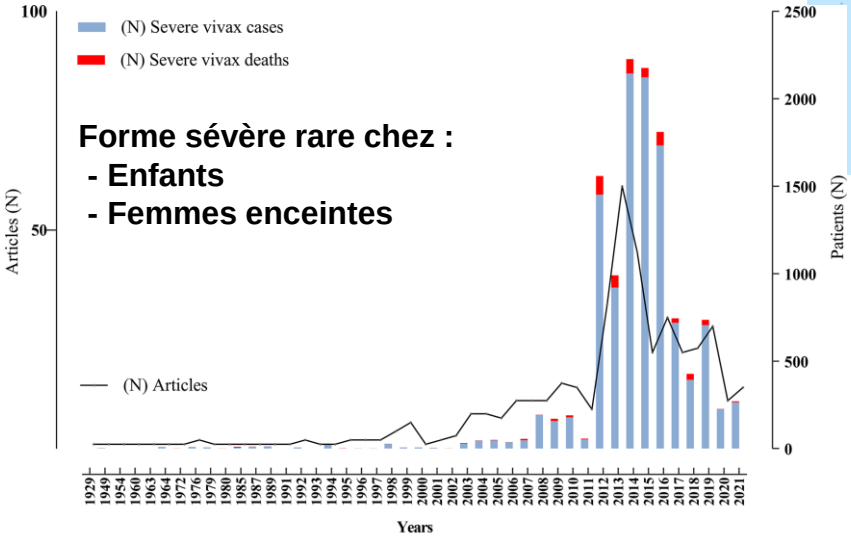
P. ovale curtisi :
Forme moins grave ?

Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

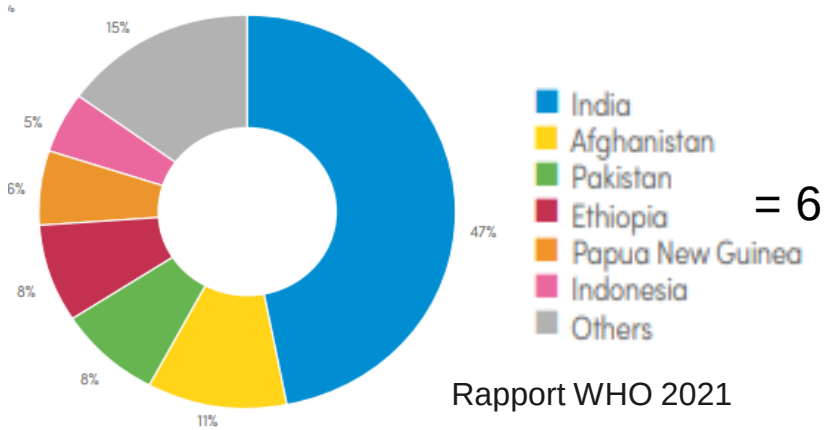
➢ *P. vivax :*

- *Fièvre tierce bénigne*
- ***Complications** possibles*
- *Accès de reviviscence (3-4ans)*
- ***Résistances** décrites*
- Entré GR via antigène Duffy NEG possible





Aung Pyae Phyo et a, Plos Med 2022



Rapport WHO 2021

Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

- ***P. malariae :***

Plus sporadique avec fièvre quarte

Complications rénales possibles (1 décès en 2021 en France)

Recrudescences tardives (20 ans)

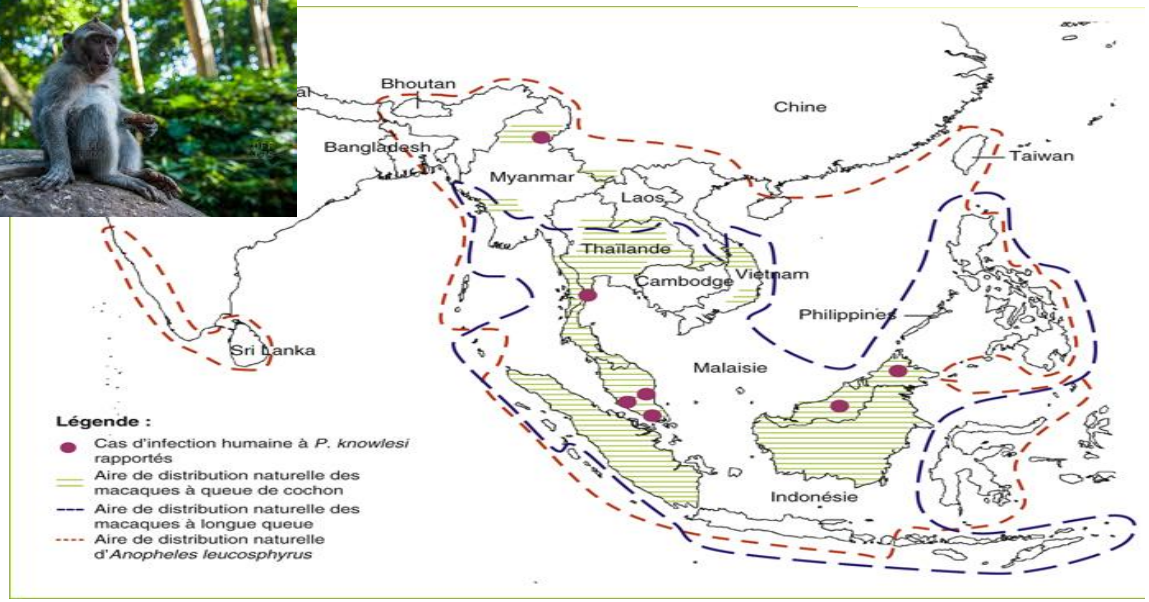
Résistance à la chloroquine en Indonésie

Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

- ***P. knowlesi***

Sud Est Asiatique +++

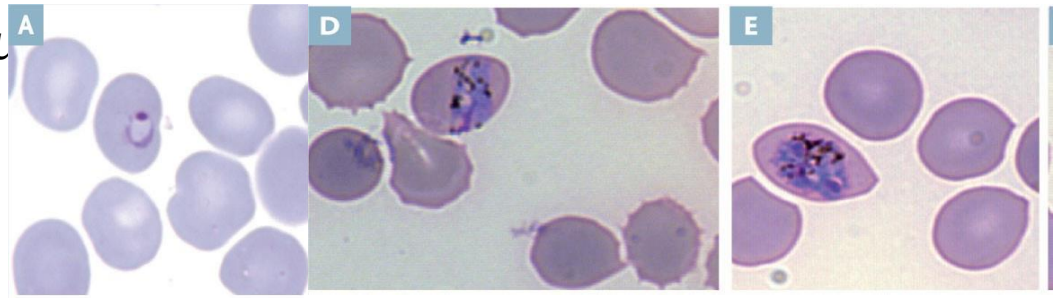
zone forestière



Formes graves possibles (10%)

Depuis 2004, 6 cas en France

Aspect microscopique : *P. falciparu*

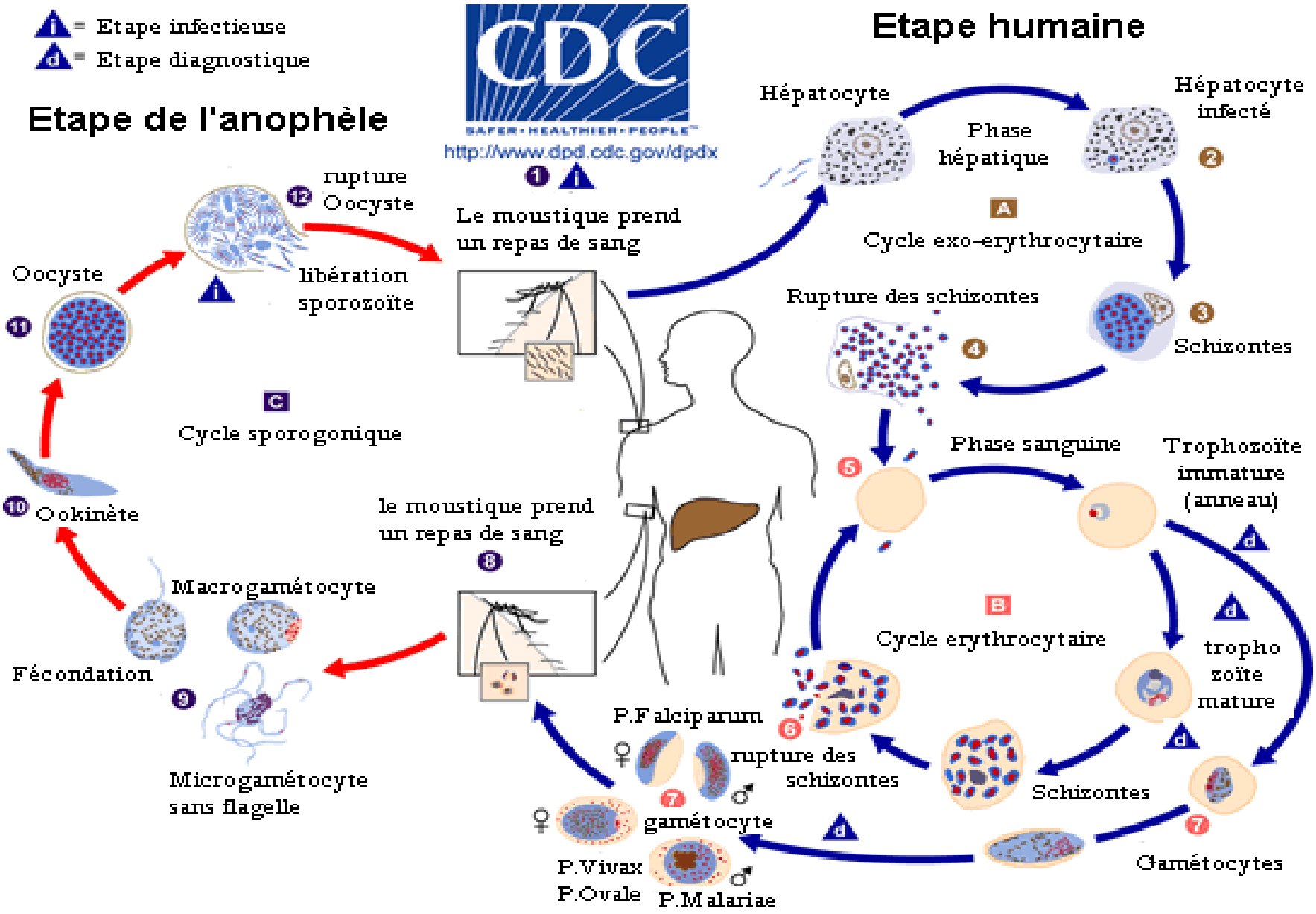


TDR : HRP2 - / pan LDH variables

La Lettre de l'Infectiologue / N° 4 sept. 20

Le diagnostic biologique repose sur la PCR +++

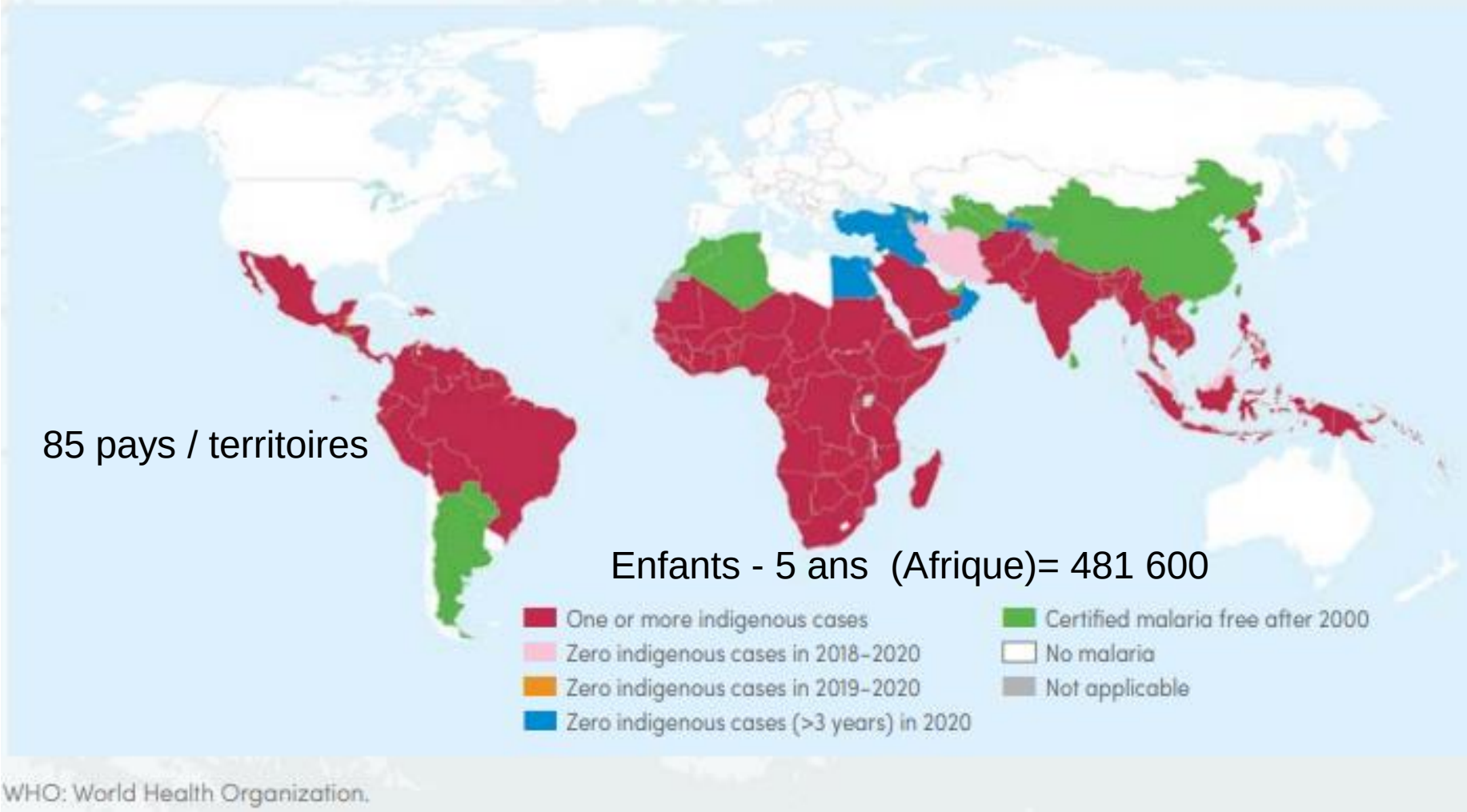
Cycle parasitaire



Organisation mondiale de la Santé

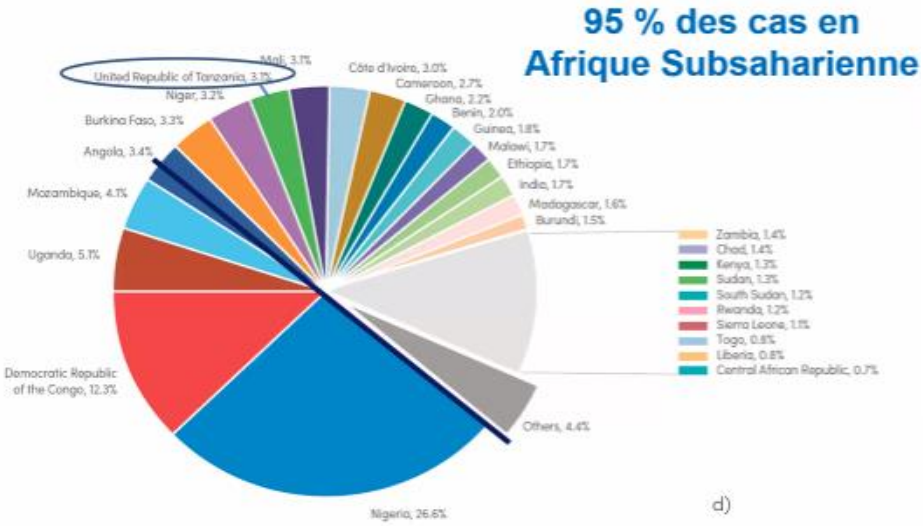
Données épidémiologiques mondiales

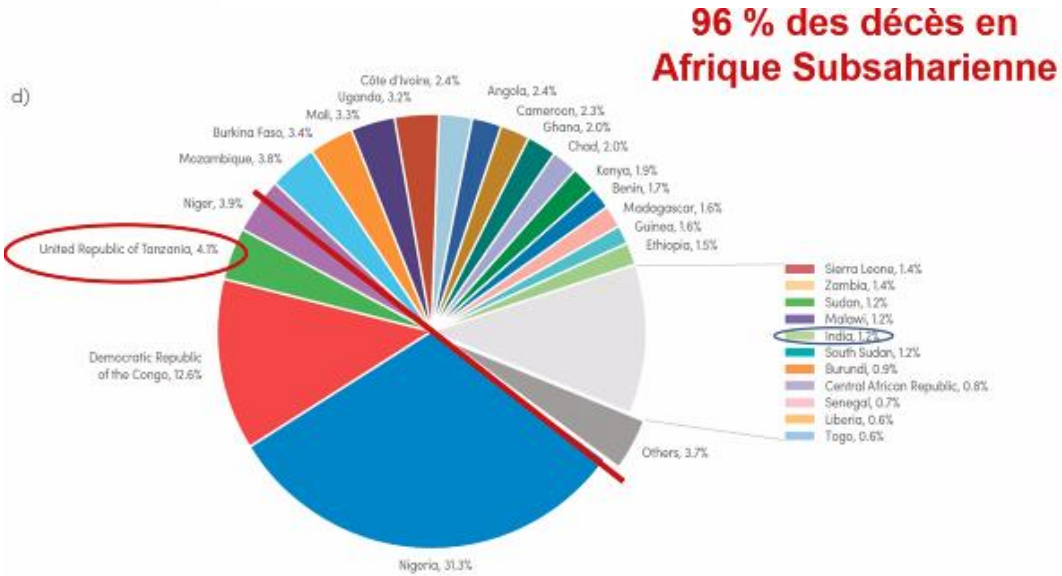
- **2,5 milliards de personnes exposées**
- **247 millions de cas** et **619 000 décès**



Organisation mondiale de la Santé

Données épidémiologiques mondiales





Rapport WHO 2021

Données présentée à la journée du CNR PALUDISME 2023 par le **Dr Marc Thellier**

Organisation mondiale de la Santé

Données épidémiologiques mondiales 2000-2015

La morbidité et la mortalité liées au paludisme ont considérablement baissé depuis 2000.

Au niveau mondial, la baisse du nombre de cas de paludisme est estimée à 18 %, de 262 millions en 2000 (plage comprise entre 205 et 316 millions) à 214 millions en 2015 (plage comprise entre 149 et 303 millions). La mortalité associée a quant à elle diminué de 48 %, passant de 839 000 décès en 2000 (plage comprise entre 653 000 et 1,1 million) à 438 000 en 2015 (plage comprise entre 236 000 et 635 000). La plupart des cas de paludisme et des décès associés sont estimés dans la région Afrique de l'OMS (88 %), loin devant la région Asie du Sud-Est.

Estimation par l'OMS du nombre de cas de paludisme et de décès associés, par région de l'OMS, 2000-2015

	Nombre de cas (en milliers)				Variation	Nombre de décès				Variation
Région de l'OMS	**2000**	**2005**	**2010**	**2015**	**2000-2015**	**2000**	**2005**	**2010**	**2015**	**2000-2015**
Afrique	214 000	217 000	209 000	188 000	-12 %	764 000	670 000	499 000	395 000	-48 %
Amériques	2 500	1 800	1 100	660	-74 %	1 600	1 200	1 100	500	-69 %
Méditerranée orientale	9 100	8 600	4 000	3 900	-57 %	15 000	15 000	7 000	7 000	-51 %
Europe*	36	5,6	0,2	0	-100 %	0	0	0	0	
Asie du Sud-Est	33 000	34 000	28 000	20 000	-39 %	51 000	48 000	44 000	32 000	-37 %
Pacifique occidental	3 700	2 300	1 700	1 500	-59 %	8 100	4 200	3 500	3 200	-60 %
Monde	**262 000**	**264 000**	**243 000**	**214 000**	**-18 %**	**839 000**	**738 000**	**554 000**	**438 000**	**-48 %**
Limite inférieure	205 000	203 000	190 000	149 000		653 000	522 000	362 000	236 000	
Limite supérieure	316 000	313 000	285 000	303 000		1 099 000	961 000	741 000	635 000	

Objectifs de la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030

Organisation mondiale de la Santé

Buts, objectifs intermédiaires et cibles de la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* et du plan *Action et Investissement pour vaincre le paludisme 2016-2030* (AIM)

Vision	Un monde sans paludisme		
Buts	Objectifs intermédiaires		Cibles
	2020	2025	2030
1. Réduire le taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
2. Réduire l'incidence des cas de paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
3. Éliminer le paludisme des pays où il y avait transmission en 2015	Au moins 10 pays	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays
4. Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts	Réapparition évitée	Réapparition évitée	Réapparition évitée

Toutefois…

Afrique

Malgré une forte mobilisation internationale, l'argent manque encore contre le paludisme

Paludisme, la guerre d'usure (10/10). Les investissements actuels ne représentent que 41 % du budget nécessaire pour atteindre les objectifs fixés par l'OMS.

Par Stephany Gardier - Publié le 25 avril 2018 à 15h35 - Mis à jour le 02 mai 2018 à 15h02

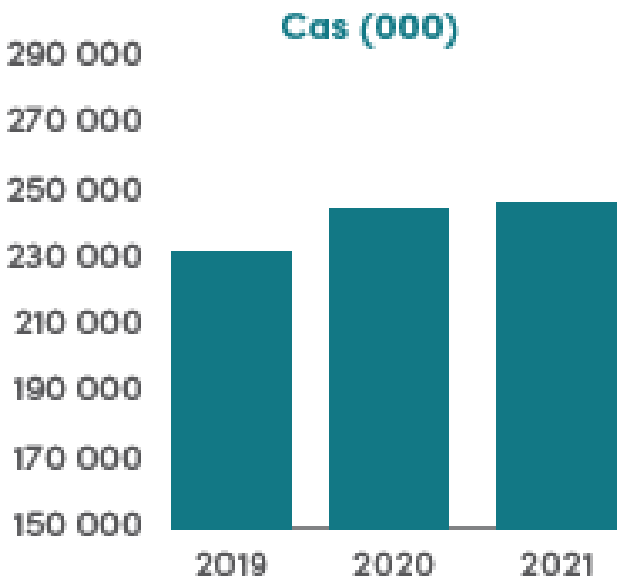
En Afrique subsaharienne :

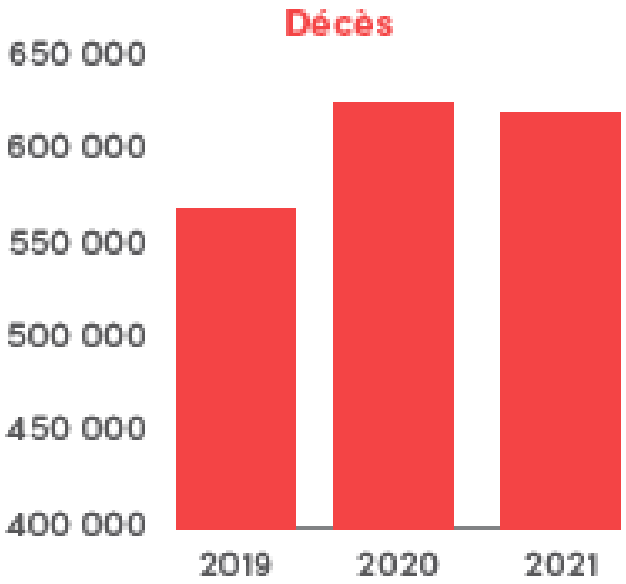
Stagnation des cas

Enfants traités par ACT reste < à 20 %

Organisation mondiale de la Santé

Paludisme en contexte de Covid-19



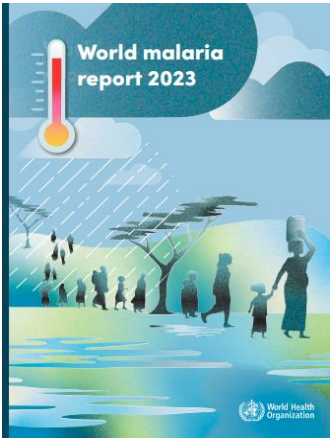


Rapport du WHO 2022

Perturbations :

- livraisons de moustiquaires
- diagnostic (398 Millions en 2020 vs 450 en 2019)
- traitement

Données présentée à la journée du CNR PALUDISME 2023



Incidence des cas de paludisme et décès chez population à risque

Stabilisation

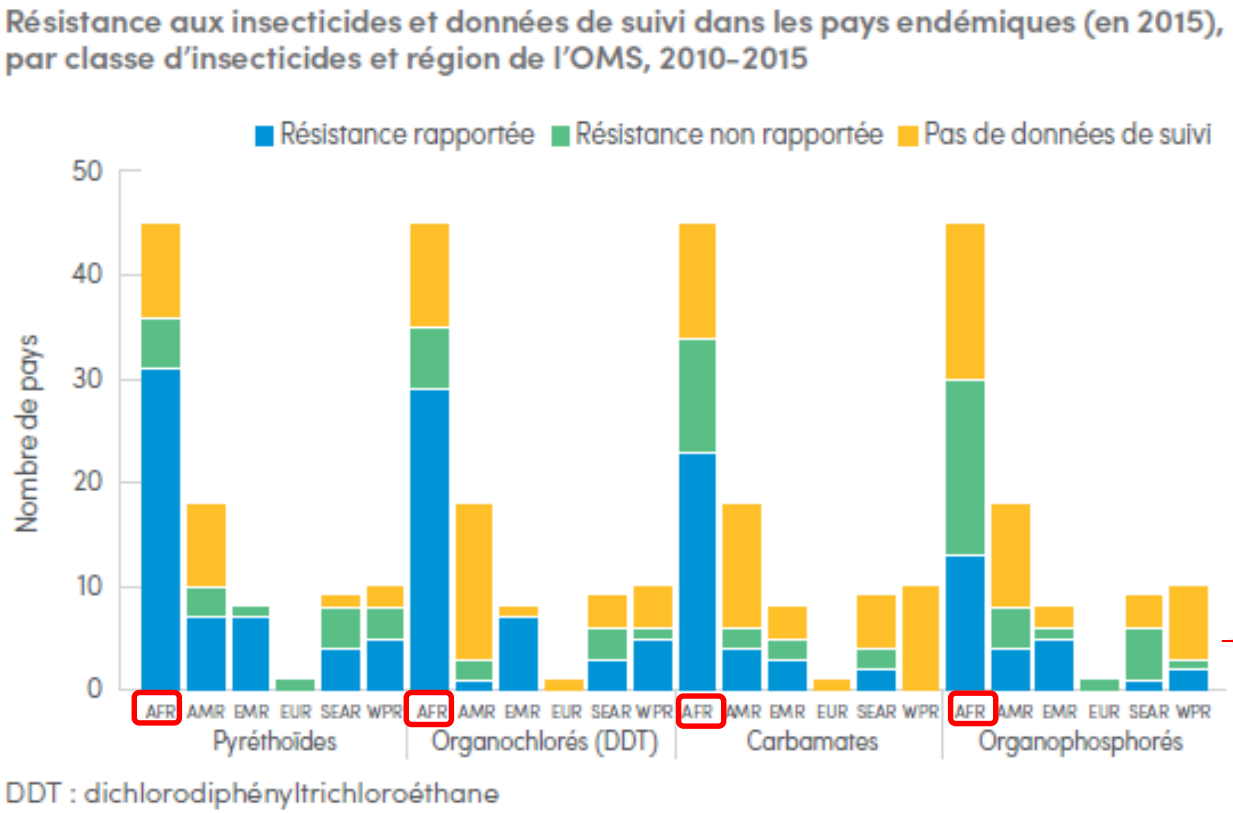
Comparaison entre les progrès réalisés concernant l'incidence de la maladie et le taux de mortalité dans le monde sur la base de deux scénarios : trajectoire actuelle maintenue (en bleu) et objectifs du GTS atteints (en vert)

Cas de paludisme / 1000 habitants

Décés au paludisme 100 000 habitants

Objectifs non atteignables pour 2030

Emergence d'Anophèles résistantes aux insecticides



Modification cible
Enzyme détoxifiante

- Résistances contre la plupart des insecticides liés à un **mésusage** des outils à disposition (répulsifs, pulvérisation d'insecticide…)

.

- Majorité des résistances retrouvées en Afrique

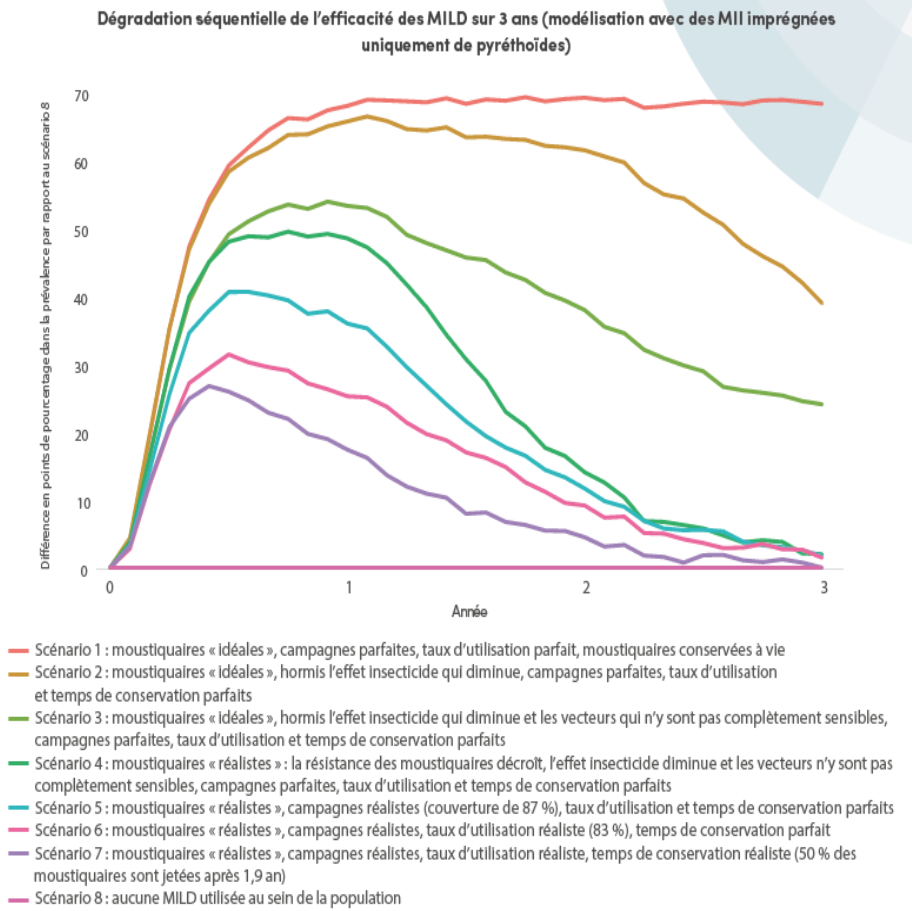
Déclin de l’efficacité des moustiquaires

Plusieurs écueils :

- ✓ **Résistances aux insecticides**
- ✓ Résistance physique dépend des matériaux
- ✓ Rétention de l’insecticide à la surface diminue au cours du temps
- ✓ Moustiquaires jetées trop rapidement

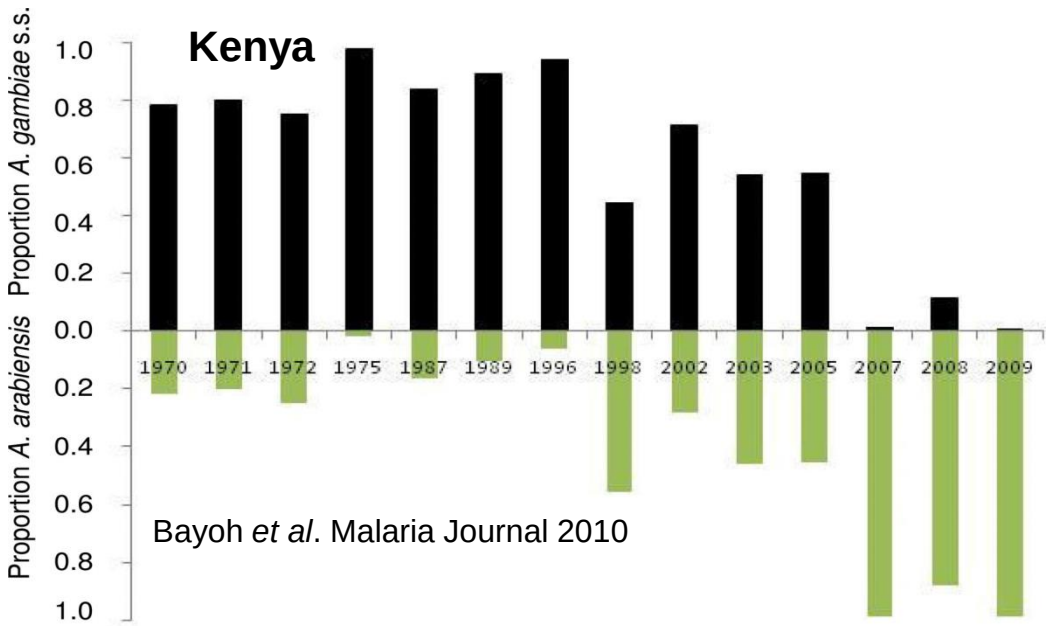
= nombre insuffisant

- ✓ Moustiquaires gardées trop lgtps

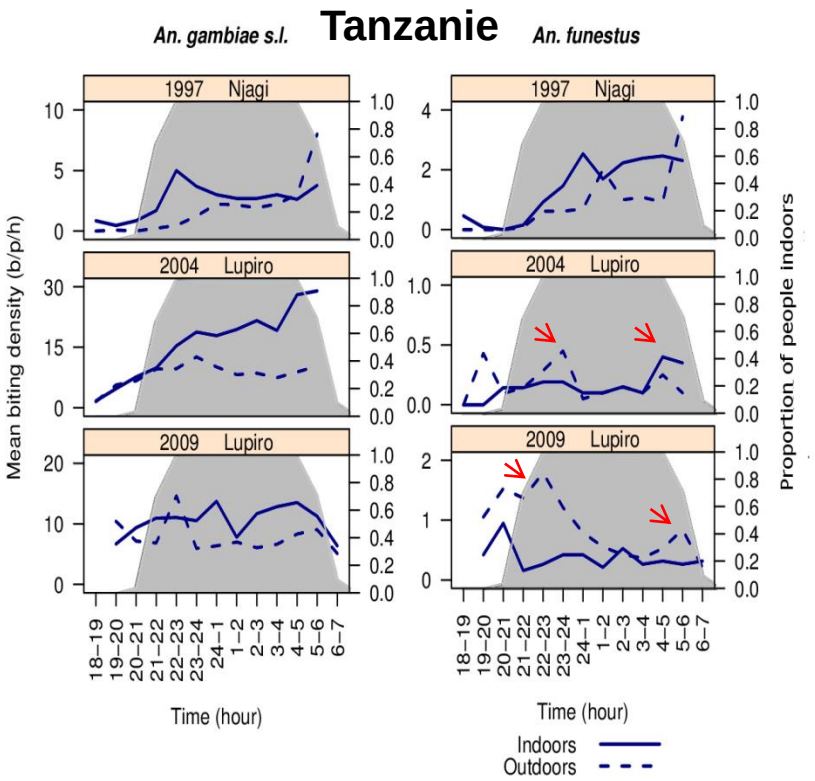


Adaptation comportementale de l'Anophèle

- Changement de l'espèce dominante



Bayoh *et al*. Malaria Journal 2010

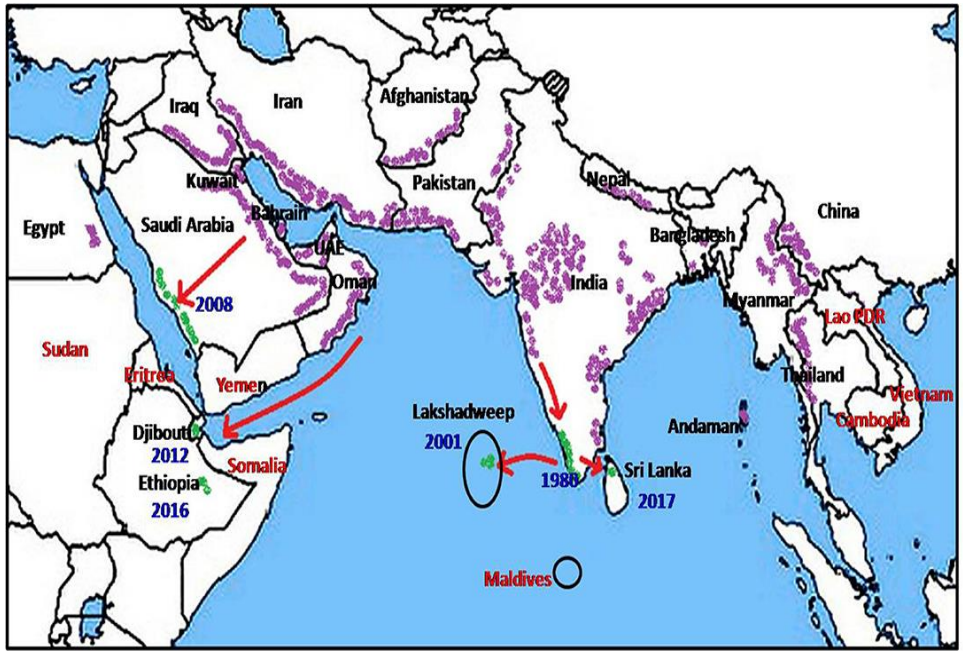


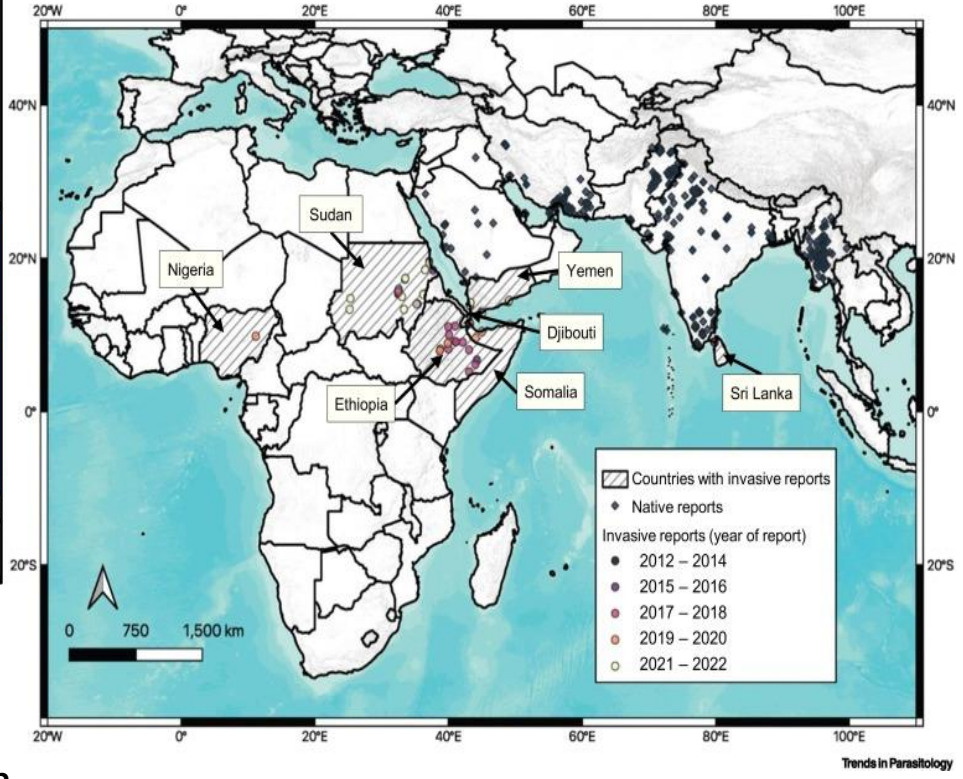
Russell *et al*. Malaria Journal 2011

- Nouveaux gîtes sans DDT

- **Exophagie**
- Piqûre en début de soirée/petit matin

Adaptation comportementale de l'Anophèle





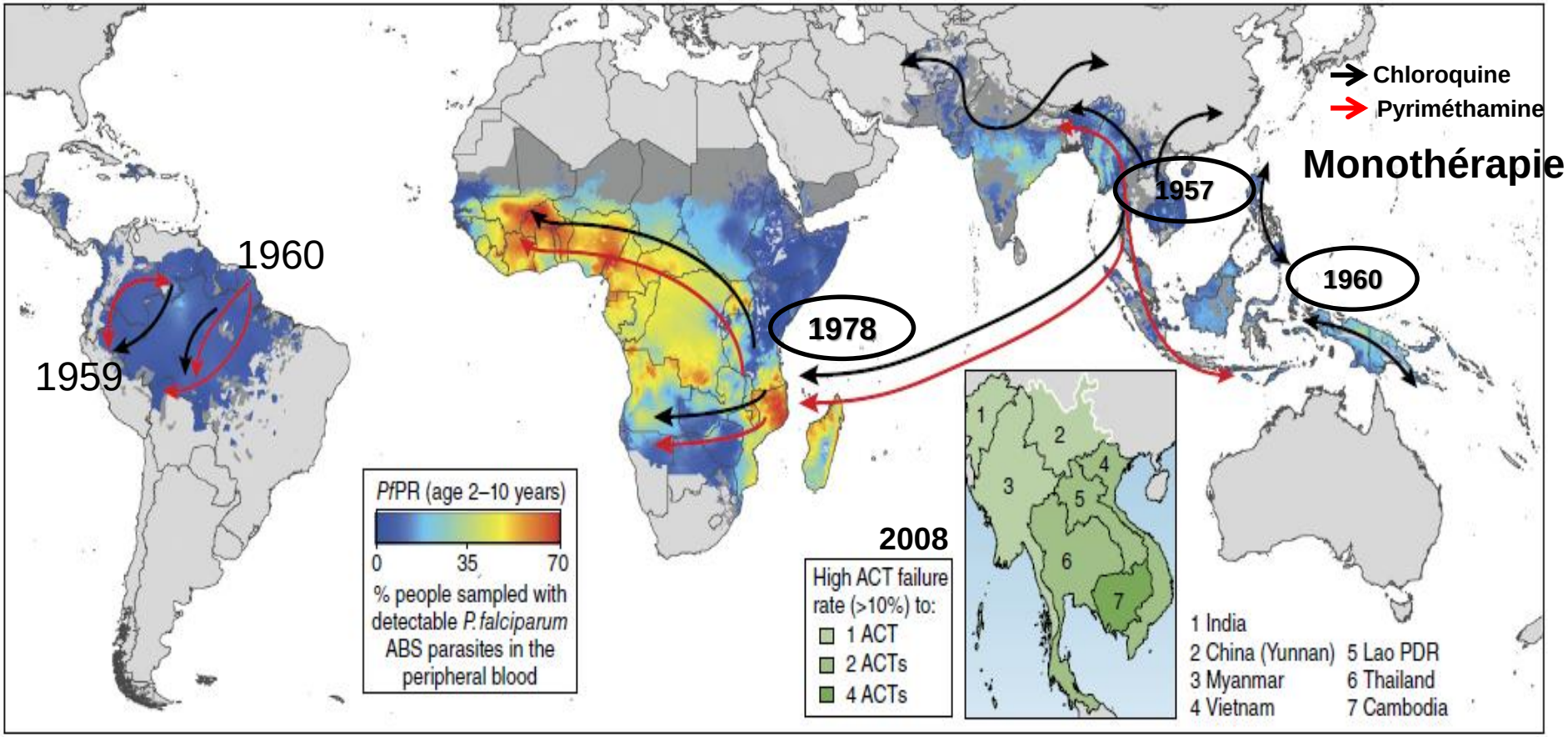
Anopheles stephensi :

Vecteur efficace de *P. vivax* / *P. falciparum*
Asie / Péninsule arabique
Adaptées aux zones urbaines & sécheresse
Epidémies décrites à Djibouti en 2012
R aux principaux insecticides

Surendran N et al., Front. Public Health, 2019

Hemming-Schroeder E, Trends in Parasitology, February 2023

Emergence de la résistance aux traitements chez *Plasmodium falciparum*

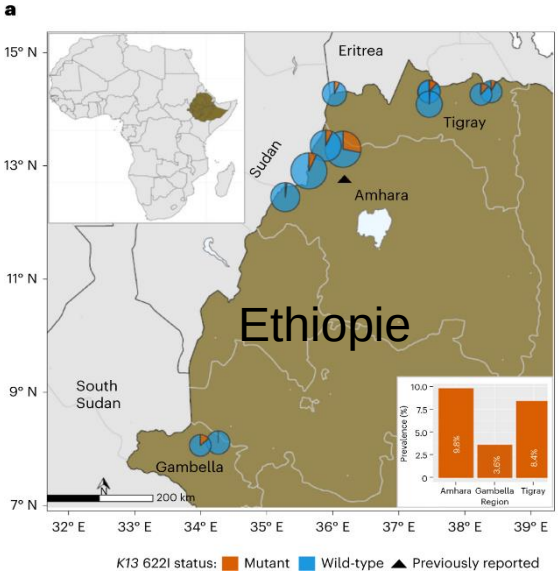


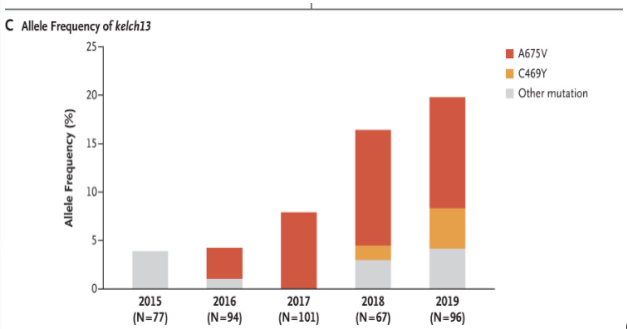
Transport actif ou modification de la cible (diminution PH) ?

Modifié d'après : Blasco. B et al. Nature Review 2017 & Ecker. A et al. Trends Parasitol 2013

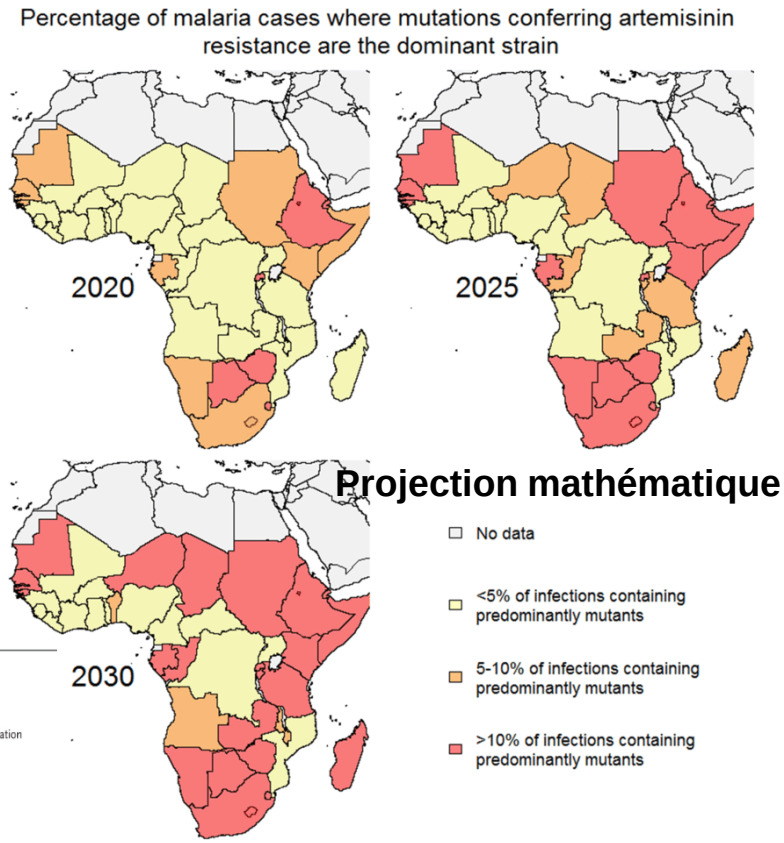
Accroissement de *P. falciparum* de sensibilité diminuée à l'artémisinine en Afrique

- Expansion clonale de souche de *P. falciparum* portant la mutation Kelch 13 *au Rwanda,* en Ouganda ou en Ethiopie
- Echec < 10% sur l'association ACT
- Diffusion probable vers d'autres pays





Ouganda



Projection mathématique

Scott et al, Malaria Journal 2018
Bakilaga et al, NEJM 2021
Fola et al, Nature Micr 2023

Stratégie de lutte contre les résistances aux antipaludiques

- **Traiter les formes symptomatiques +++**

- **Combinaison thérapeutiques à base d'arthémisinine (ACT) :**

Association d'un dérivé de l'artémisinine (courte durée d'action) à une autre molécule à action prolongée (luméfantrine…) pour un effet synergique ou additive

- **Pas de monothérapie**

- Observance importante (cures incomplètes / doses insuffisantes)

Emergence de *P. falciparum* portant une délétion du gène HRP2/3

M. Gendrot et al. / Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 580–585

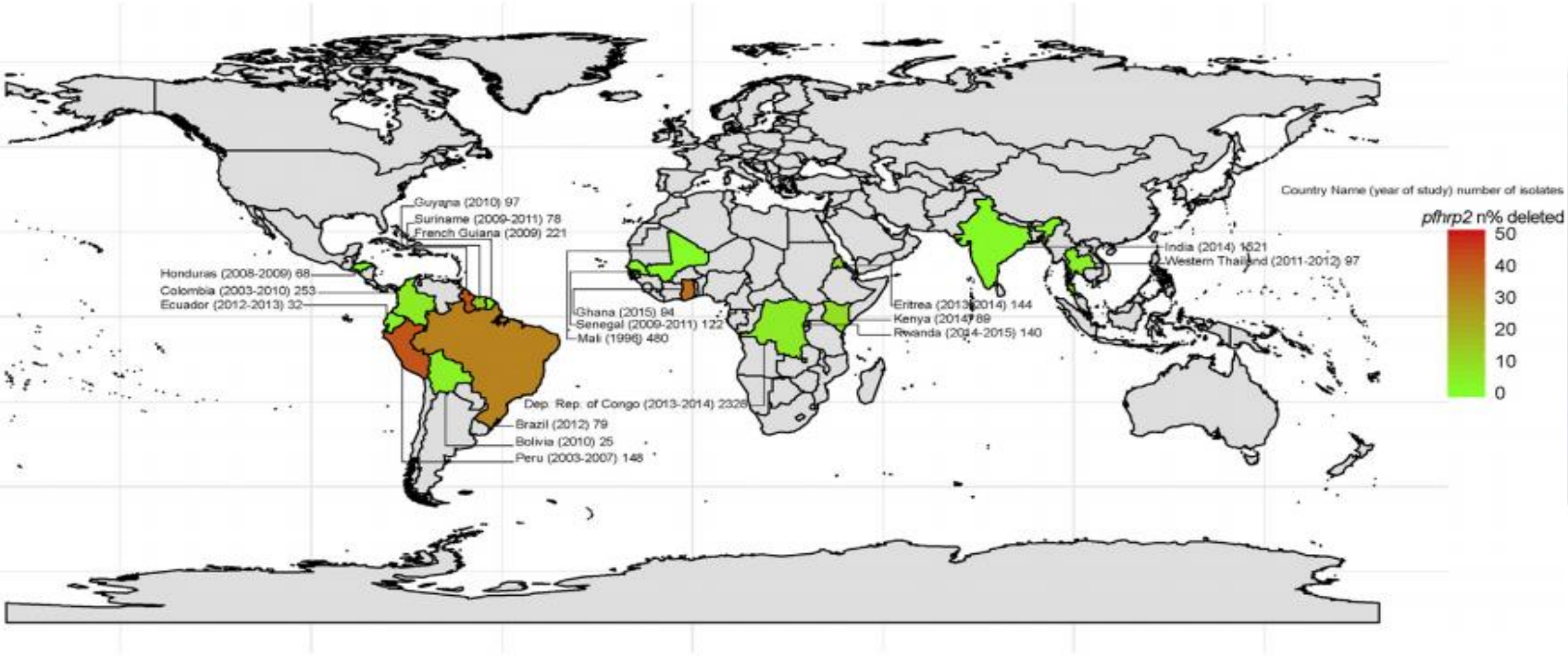
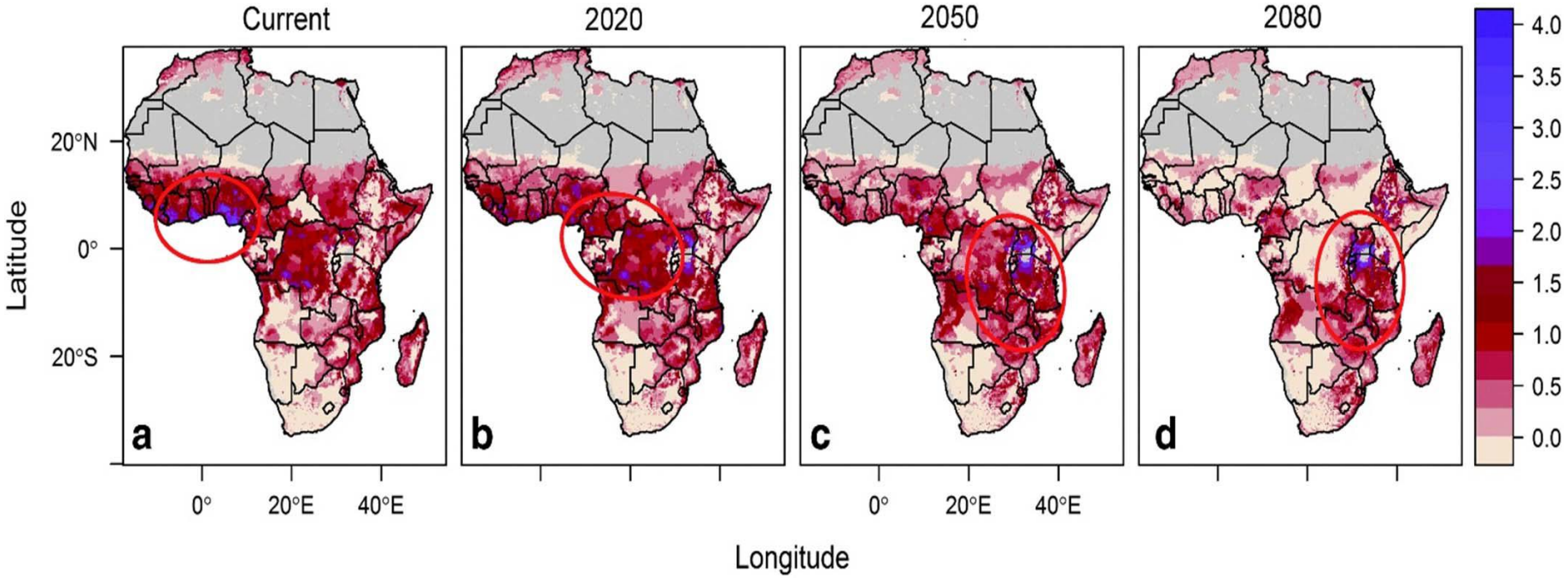


Fig. 1. Geographical distribution of the prevalence of *Plasmodium falciparum* parasites lacking the *pfhrp2* gene.

Passer à des tests non-HRP2 dans les pays > 5 % infections symptomatiques à *P. falciparum avec* mutation génétique

Nouveaux diagnostics **en cours de développement**

Modélisation de l'effet potentiel du changement climatique et du paludisme



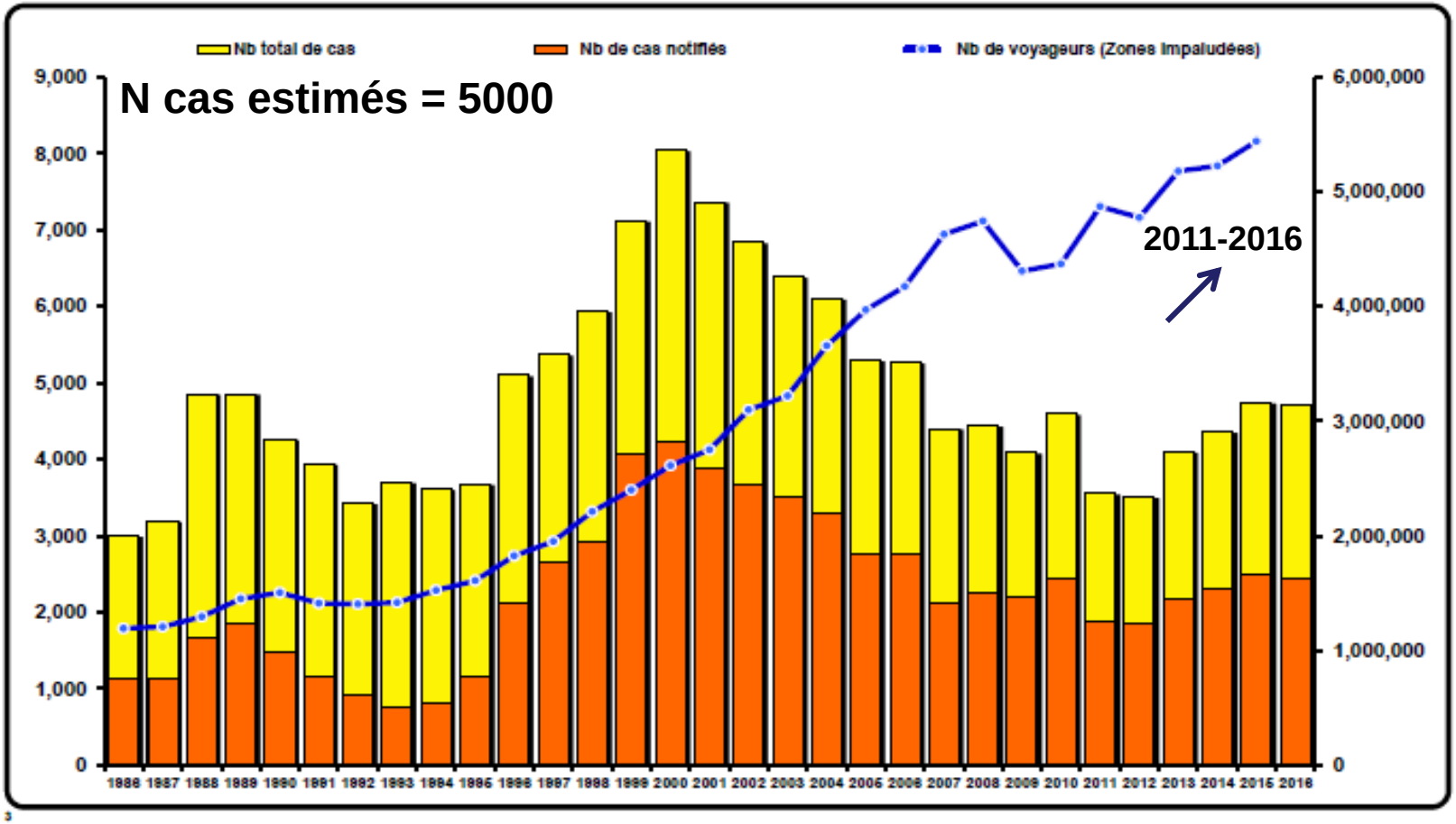
Echelle combinant : Durée d'aptitude à la transmission (0-12 mois) et la densité de population (log-transformé) (Point chaud)

- Augmentation modeste de la superficie totale propice à la transmission du paludisme

- Déplacement de la zone où la température est propice à la transmission tout au long de l'année

Ryan. J et al, VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES 2015

Le paludisme d'importation en France métropolitaine



France = **1 er pays occidentale en nombre de paludisme d'importation**

Rapport CNR 2017

Le paludisme d'importation en France métropolitaine

Tableau 8. Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique et de la région d'endémie visitée en 2016, France métropolitaine, n = 2019.

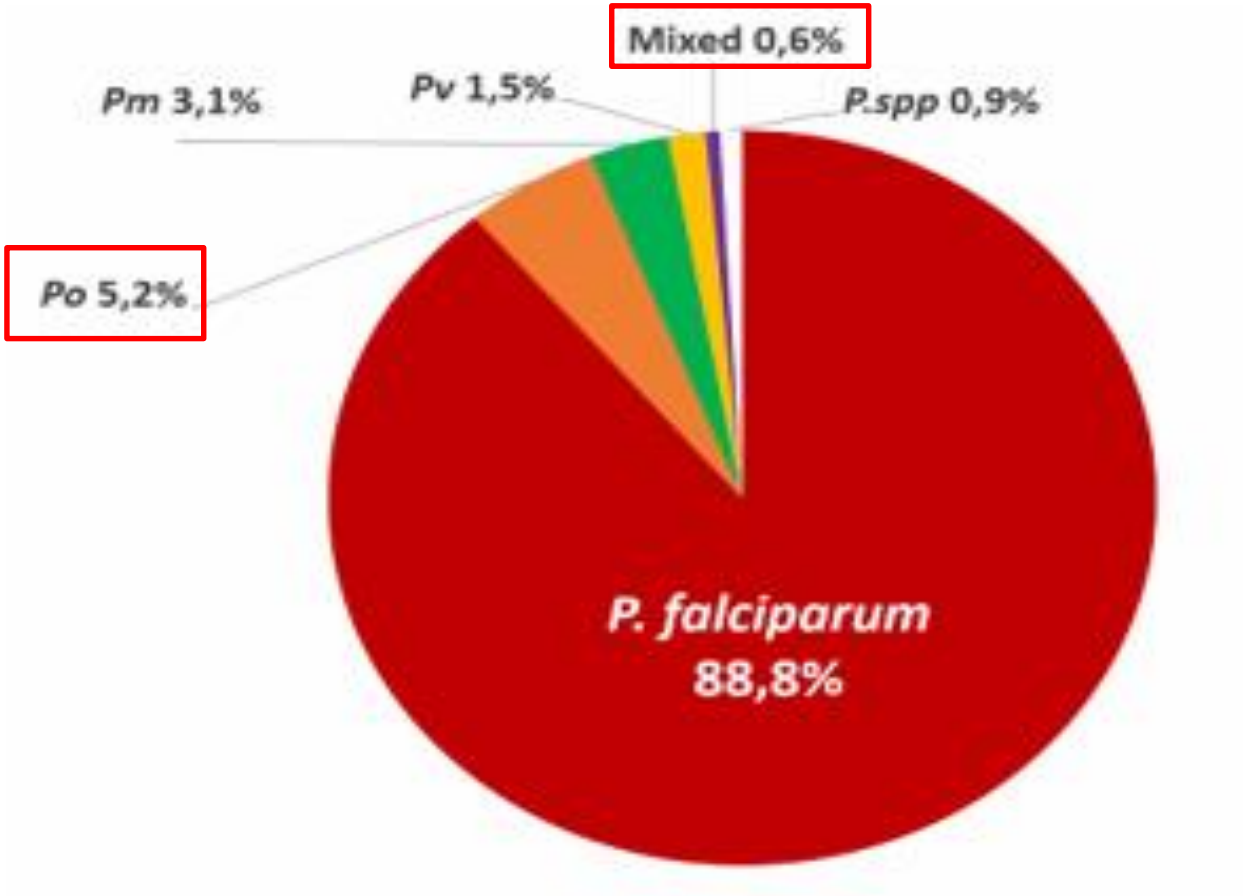
	Civils Voyageurs		Civils Résidents		Militaires		Total	
Régions Endémies Visitées	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Amérique du Sud	6	0,4%	0	0,0%	11	29,7%	17	0,8%
Amérique Centrale	1	0,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
Sous-total Amérique	**7**	**0,5 %**	**0**	**0,0 %**	**11**	**29,70 %**	**18**	**0,80 %**
Afrique Ouest	856	52,7%	149	41,6%	10	27,0%	1015	50,3%
Afrique Centrale	708	43,6%	190	53,1%	14	37,8%	912	45,2%
Afrique australe	1	0,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,0%
Afrique Est	25	1,5%	5	1,4%	2	5,4%	32	1,6%
Afrique Nord	3	0,2%	2	0,6%	0	0,0%	5	0,2%
Afrique, SAP	4	0,2%	0	0,0%	0	0,0%	4	0,2%
Sous-total Afrique	**1597**	**98,3%**	**346**	**96,7%**	**48**	**70,20 %**	**2005**	**97,50 %**
Asie du Sud-Est	2	0,1%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,1%
Asie du Sud	14	0,9%	12	3,4%	0	0,0%	26	1,3%
Sous-total Asie	**16**	**1,0 %**	**12**	**3,4 %**	**96**	**0,00 %**	**4038**	**1,40 %**
Les Antilles	**3**	**0,2%**	**0**	**0,0%**	**0**	**0,0%**	**3**	**0,1%**
Pacifique	**1**	**0,1%**	**0**	**0,0%**	**0**	**0,0%**	**1**	**0,0%**
Total	**1624**	**100,0%**	**358**	**100,0%**	**37**	**100,0%**	**2019**	**100,0%**

SAP : sans autre précision

Rapport CNR 2017

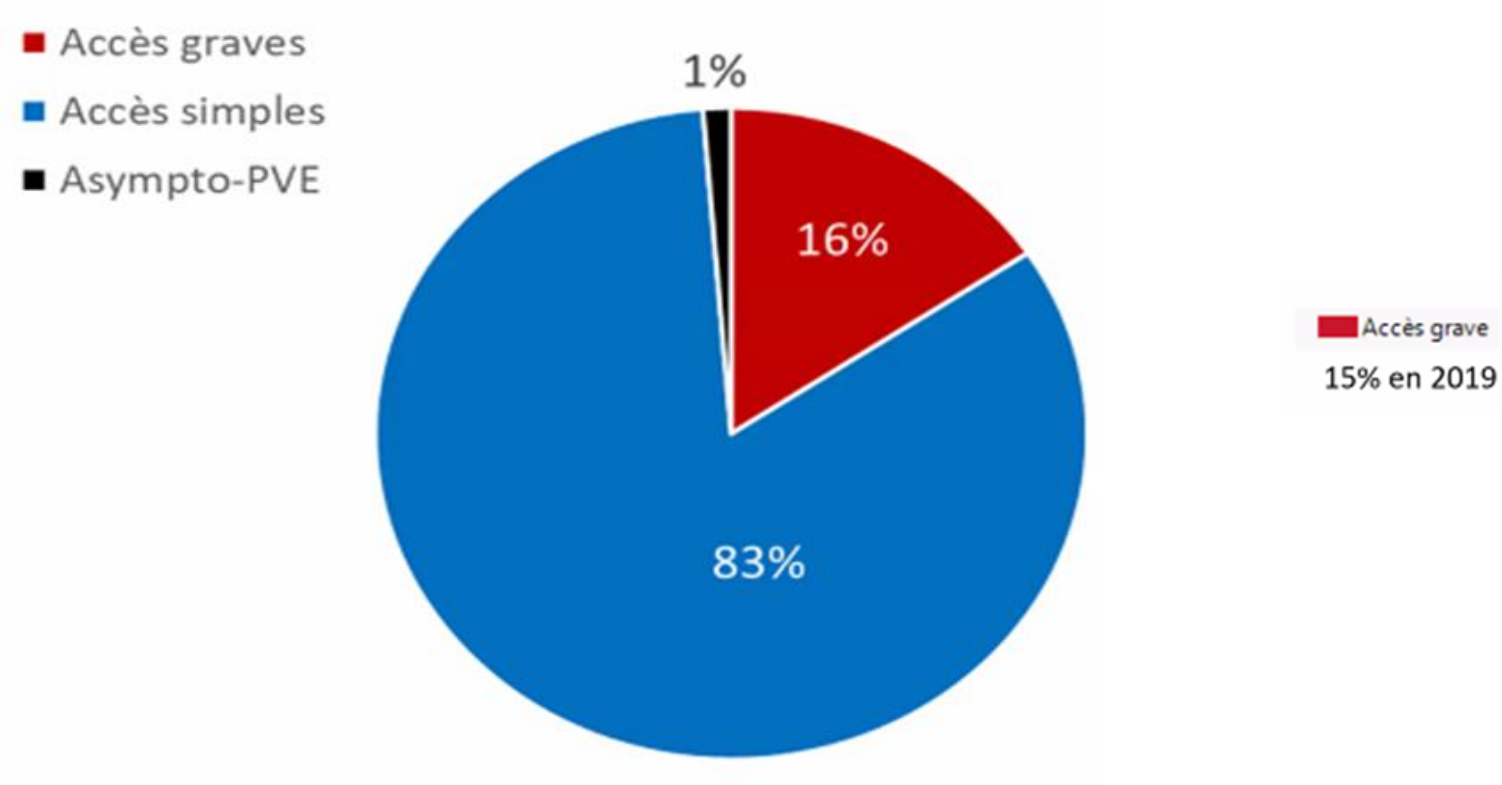
Le paludisme d'importation en France métropolitaine

Identification moléculaire et microscopique



Données CNR 2021

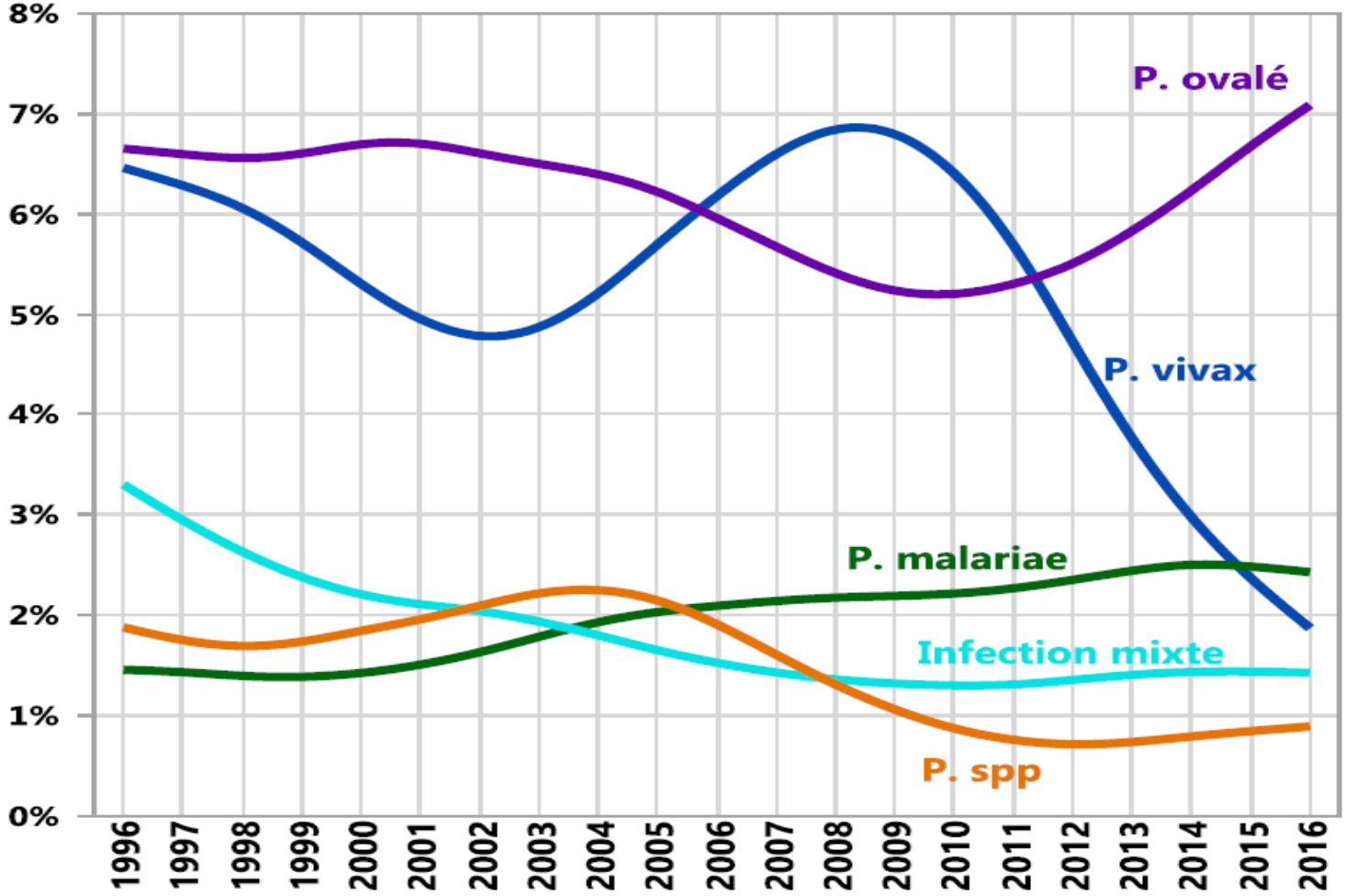
Le paludisme d'importation en France métropolitaine



Données CNR 2021

Le paludisme d'importation en France métropolitaine

Répartition des cas par espèces, 1996-2016



Rapport CNR 2017

CARACTERISTIQUES PROPRES A CHAQUE ESPECE

	EXO-ÉRYTHR.	SCHIZOGON.	HYPNOZOITE
P. falciparum	7 - 12 J	48 H	NON
P. malariae	15 – 21 J	72H	?
P. ovale	15 J minimum	48 H	OUI
P. vivax	11 - 15 J	48 H	OUI

En l'absence de traitement synchronisation du cycle erythrocytaire

Diapositive du Dr E. Dutoit

TRADUCTION SYMPTOMATOLOGIQUE

	INCUBATION	ACCES PALU	ACCÈS SCHIZOG. TARDIFS
P. falciparum	**7** - 12 J	+ Fièvre IRRÉGULIERE ou Fièvre tierce maligne	NON (<1 AN)
P. malariae	15 - 21 J	+ F. QUARTE	10 - 20 ANS
P. ovale	15 J minimum	+ F. TIERCE (bénigne)	3-5 ANS
P. vivax	11 - 15 J	+ F. TIERCE (bénigne)	3-5 ANS

Diapositive du Dr E. Dutoit

Accès palustre simple

TOUTE FIEVRE CHEZ UN PATIENT DE RETOUR DE ZONE D'ENDEMIE

TOUTE FIEVRE DOIT FAIRE RECHERCHER LA NOTION DE VOYAGE

« Embarras gastrique fébrile » (Primo-invasion)

- **3 PHASES** : frissons, fièvres et sueurs (6-10 H) (schizogonie érythrocytaire)

- Céphalées, myalgies

- Nausées, vomissements, diarrhées

Forme tardif : ictère, pâleur

- **Formes atypiques sous prophylaxie !**

Evolution possible vers paludisme grave +++

Accès pernicieux : pathogénie

- **Ne se rencontre presque exclusivement que dans les infections à *P. falciparum***

- **Touche le plus souvent les jeunes enfants, les sujets non-prémunis et les femmes enceintes**

2 circonstances:
- consécutif à un accès simple mal traité
- d' emblée

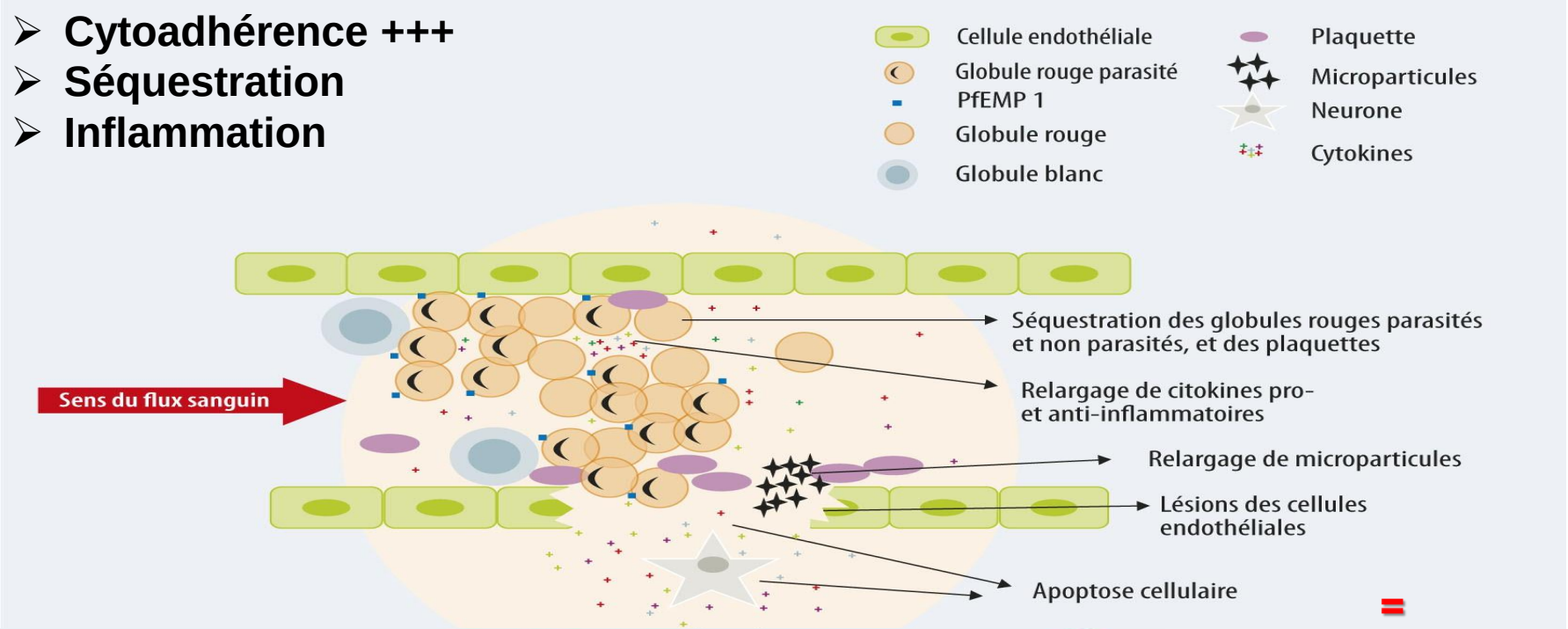
« Encéphalite fébrile aiguë » (Neuro-Paludisme) liée au tropisme cérébral de *P. falciparum*

→ **traitement d'urgence**

Non traité: issue fatale en 2-3 jours

Accès palustre grave à *P. falciparum* lié à l'atteinte de la microcirculation

- **Cytoadhérence +++**
- **Séquestration**
- **Inflammation**



=

Anoxie tissulaire

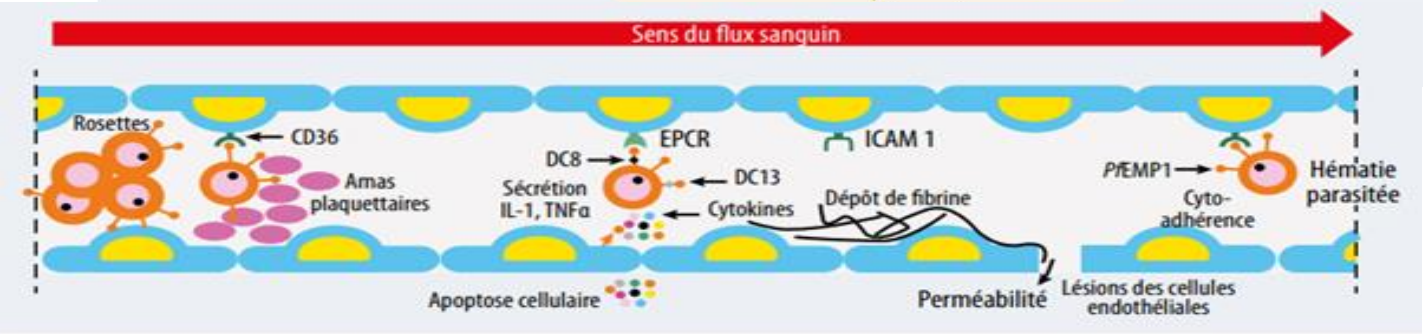


Figure 1. Résumé des principaux mécanismes du neuropaludisme.

La Lettre de l'Infectiologue 2012 & 2017

TUE6-166-1 : **Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *Plasmodium falciparum* (Prise en charge et prévention du paludisme d'importation Mise à jour 2017 des RPC 2007)**[#§]

Pronostic péjoratif	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : · obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsion(s) · coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : · si VM ou VNI : PaO_2/FiO < 300 mmHg · si non ventilé : PaO_2 < 60 mmHg et/ou SpO_2 < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min · signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : · pression artérielle systolique < 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	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 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 *a fortiori* > 5 mmol/L	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %	+++
++	Insuffisance rénale : · créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 20 mmol/L	+++

VM : ventilation mécanique - VNI : ventilation non invasive - FR : fréquence respiratoire. [#] Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4 % (car rarement > 2 %), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose. [§] Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

Tout adulte avec un accès à *P. falciparum* et qui présente un critère de gravité avec un pronostic coté à ++ ou +++ doit être évalué le plus tôt possible avec un Réanimateur sans retarder le traitement

Accès palustre d'importation : conduite à tenir chez l'adulte

Recherche de signes de gravité

- Troubles de la conscience, convulsions
- choc, défaillance respiratoire
- Syndrome hémorragique
- Ictère ou bilirubine totale > 50 µmol/L
- Hémoglobine < 7 g/dL
- Créatininémie > 265 µmol/L
- Glycémie < 2,2mmol/L
- Parasitémie > 4 %
- Hyperlactatémie, acidose métabolique

OUI

Avis du réanimateur pour
Hospitalisation en urgence en :
•Réanimation
•Unité de surveillance continue
•Unités spécialisées

Traitement par artésunate IV :
Au moins 3 premières doses

NON

Vomissements ?

OUi

Hospitalisation en urgence

Quinine IV

NON

Prise en charge en ambulatoire ?

- Diagnostic parasitologique fiable, absence d'échec d'un premier traitement
- Absence de facteur de risque de mauvaise observance
- Absence de facteur de risque associé (isolement, grossesse, splénectomie, immunodépression)
- Mise à disposition de l'antipaludique (pharmacie hospitalière ou service)
- Proximité d'un hôpital, n° de téléphone fourni
- Suivi possible à J3 et J7
- Plaquettes > 50.000/mm3, hémoglobine > 10 g/dL, créatininémie < 150 µmol/L
- Parasitémie < 2 %

Dès l'amélioration

Si **tous** les critères sont vérifiés **Traitement ambulatoire possible**

•**En 1 ère intention ACT (A/PQ ou A/L)**
•Atovaquone-proguanil
•Quinine (3 ème intention)

Si 1 seul critère pas vérifié
Hospitalisation
•**ACT (A/PQ ou A/L)**
•Atovaquone-proguanil
•Quinine (3 ème intention)

Suivi avec frottis - goutte épaisse à J3, J7, J28
NFS à J7, J14,J21 et J28 si accès grave

SPILF 2017

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

Antipaludique	Ligne de traitement	Avantages	Inconvénients	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Arténimol + pipéraquine **Eurartésim®**	1ère ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Posologie simple . Prise à jeun . Tolérance générale	. Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. 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	. 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+ Luméfantrine **Riamet®**	1ère ligne	. Clairance parasitaire rapide . Traitement court . Tolérance générale	Faible biodisponibilité (luméfantrine) Troubles de la conduction . Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)	. 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 (1er trimestre) et allaitement	. 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®**	2ème ligne	. Traitement court . Tolérance générale . Génériques	.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**	3ème ligne	. Possible si grossesse	. Tolérance moyenne . Traitement long	. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) . Troubles de conduction de haut degré*	.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)

http://www.infectiologie.com

Tableau 5. Traitement du paludisme grave

Le traitement du paludisme grave repose par ordre de préférence sur :

1) Artésunate IV ou IM
- 2,4 mg/kg par voie intraveineuse[1], H0, H12, H24, H48, H72 (3 mg/kg si enfant < 20 kg)
- un relais est possible *per os* à partir du 2e jour par un ACT (traitement complet si le relais oral est possible)
- en cas de relais impossible, le traitement par artésunate peut être poursuivi jusqu'à 7 jours pleins (9 doses), toujours à compléter par un traitement par ACT.

Artésunate intrarectal (enfant < 6 ans) : 10 mg/kg par dose avant référencement en urgence.

2) Artéméther IM si artésunate IV non disponible (devra être complété par un traitement oral de type ACT) :

Adultes :
- 2 ampoules de 80 mg par voie intramusculaire le premier jour
- 1 ampoule de 80 mg les 4 jours suivants

Enfants :
- 3,2 mg/kg par voie intramusculaire, puis
- 1,6 mg/kg /jour les 4 jours suivants

3) Quinine IV (sels) si artésunate non disponible :
- surveiller la glycémie toutes les 4 à 6 heures si glycémie > 1 g/L , toutes les heures si glycémie < 1 g/L
- dose de charge[2] : 20 mg/kg de quinine-base, diluée dans du glucosé 5 ou 10 %, 10 mL/kg (sans dépasser 500 mL)
- en perfusion intraveineuse lente de 4 heures. La dose d'attaque peut être séparée en deux et injectée dans les faces antérieures des cuisses.
- 8 à 12 heures[3] après le début de la dose de charge : 10 mg/kg de quinine-base en perfusion lente de 4 heures
- à renouveler toutes les 8 à 12 heures[3] jusqu'à ce que le patient puisse avaler
- puis : 8 mg/kg de quinine-base par voie orale toutes les 8 à 12 heures[4]
- pour une durée totale de 7 jours

Si les thérapeutiques IV sont indisponibles et dans l'attente d'un référencement vers une structure de santé mieux équipée, le traitement reposera par ordre de préférence sur :
1) Artésunate IM
2) Artésunate intrarectal (valable pour l'enfant de moins de 6 ans)
3) Artéméther IM
4) Quinine IM
5) Quinine intrarectale

(1) L'artésunate, dissous dans une solution de bicarbonate, est dilué dans 5 mL de glucosé à 5 % et injecté en bolus intraveineux.
(2) Une dose de charge doit être envisagée uniquement chez l'adulte, sauf si le patient a déjà reçu de la quinine ou de la méfloquine dans les 12 heures précédentes.
(3) Préférer un intervalle de 12 heures chez l'enfant ; en Afrique, la sensibilité relativement conservée des souches à la quinine permet d'espacer les perfusions à 12 heures au lieu de 8 heures.
(4) En cas d'insuffisance rénale persistante après 48 heures, diminuer d'un tiers la dose quotidienne.

Le traitement par artésunate complété, une fois le relais oral possible, par un traitement complet de type ACT+++

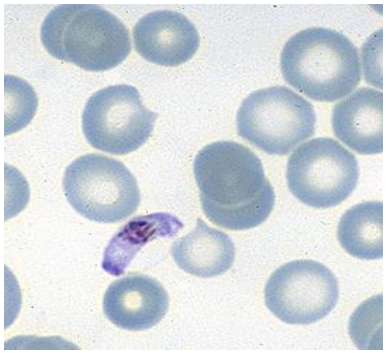
Le diagnostic biologique

Les objectifs :

- **Confirmer** la présence de Plasmodium
- Diagnostic d'**espèce**
- Déterminer le **stade** infectieux
- Quantification via la **parasitémie**

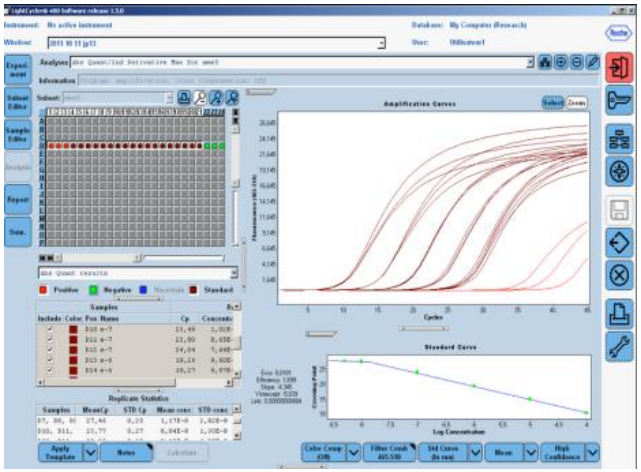
Les différents outils diagnostiques

- **Microscopie +++**

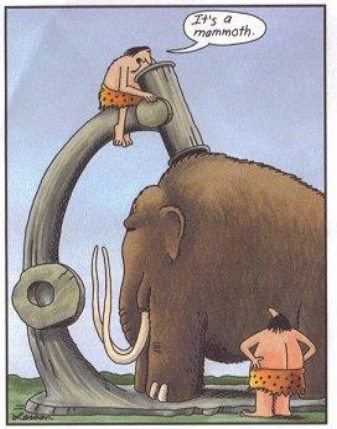


- **Immunochromatographie**

- **PCR**



Diagnostic biologique

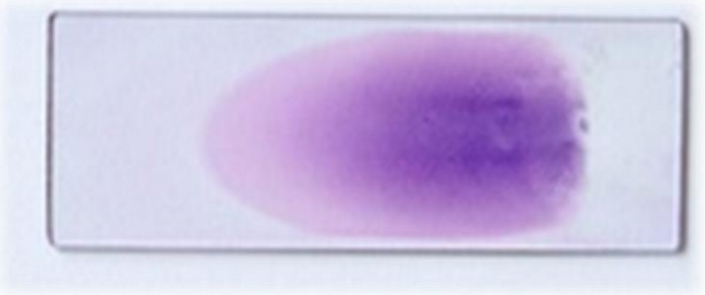


Early microscope

Urgence diagnostic < 2 h

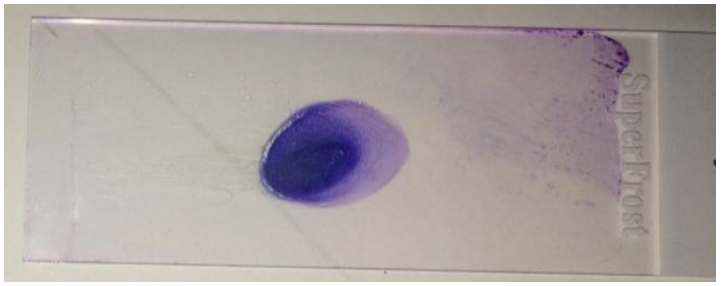
Frottis : (Minimum 20 minutes sur 100/200 champs)

- Sensibilité : **100-300 parasites / µL**
- Identification d'espèce(s)
- Parasitémie (critère de gravité+++)



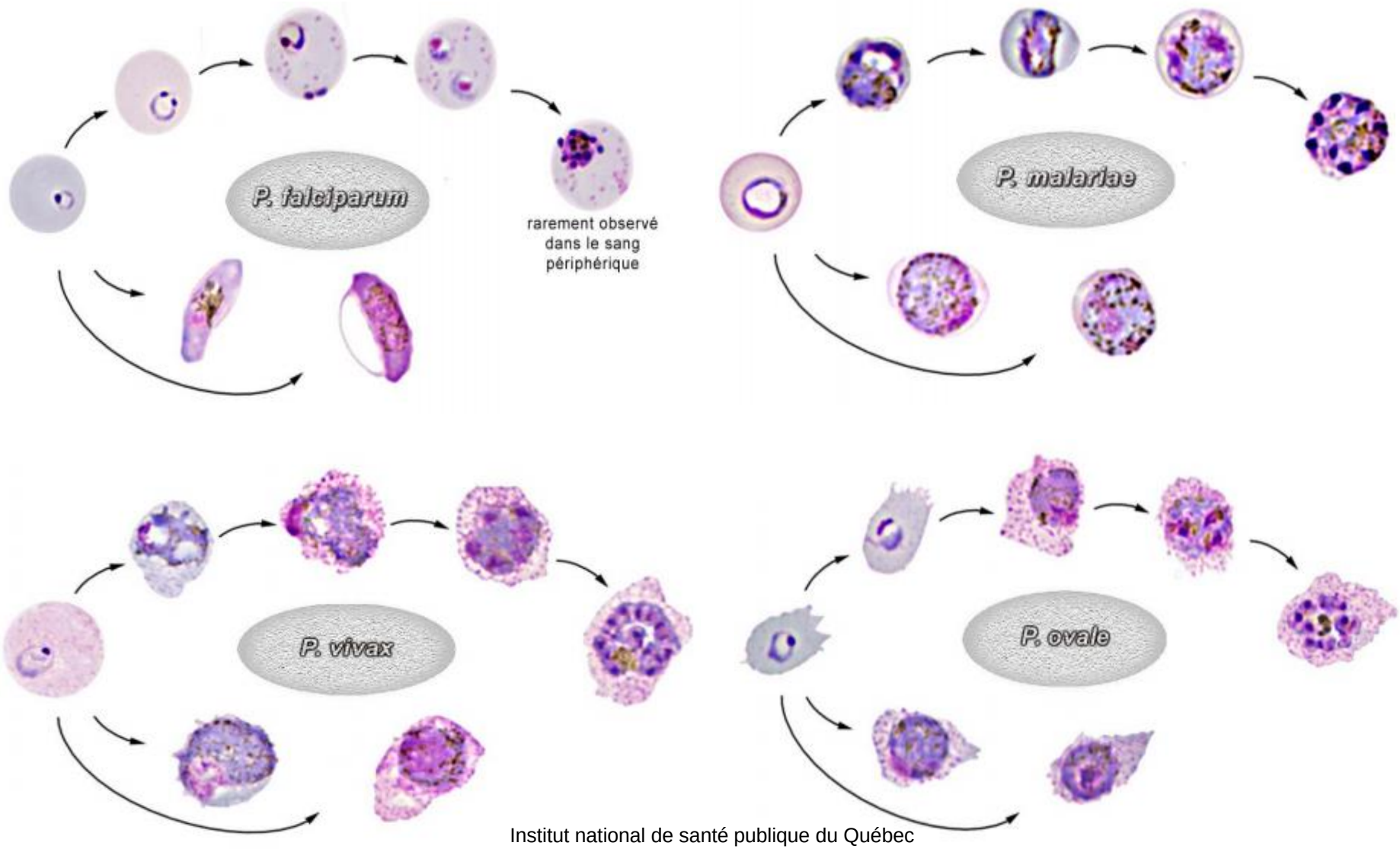
Goutte épaisse :

- Sensibilité : **10-20 parasites /µL**
- Difficulté de lecture
- Microscopiste expérimenté

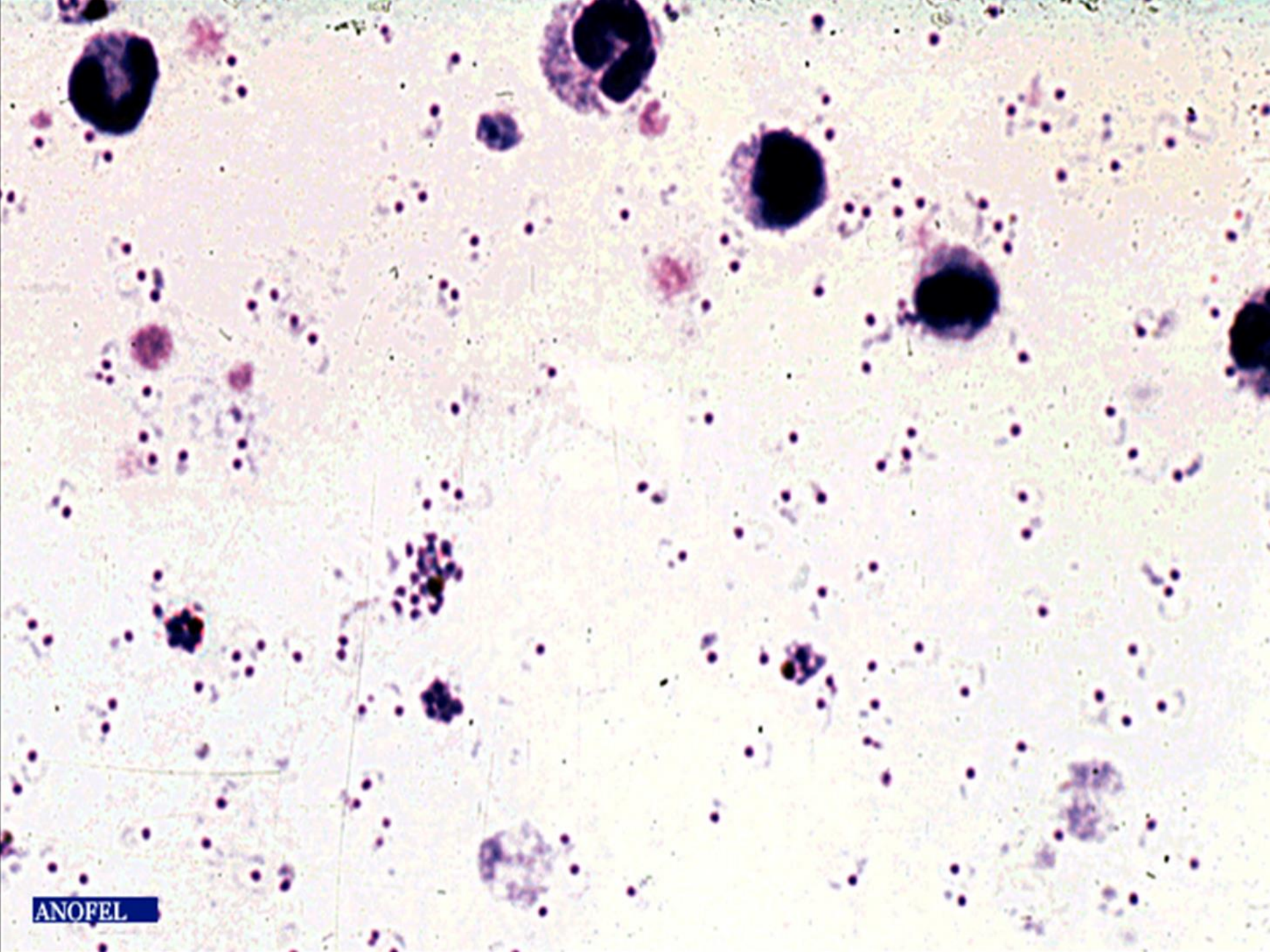


SPILF&HAS 2017

Aspects microscopiques des 4 principales espèces rencontrées en France



Institut national de santé publique du Québec

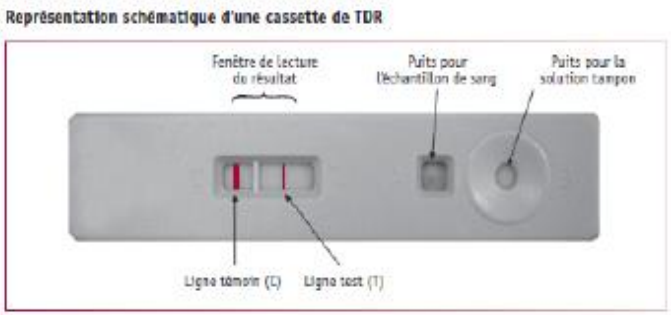

ANOFEL

Les tests de diagnostic rapide

Immunochromatographie

- Détection qualitative de protéines plasmodiales

Antigène(s) détecté(s)	Sous types	Espèce(s) cibles identifiées(s)
HRP-2	-	*P. falciparum*
LDH	Pf pLDH	*P. falciparum*
	Pv pLDH	*P. vivax*
	Pan pLDH	toutes
Aldolase	Pv aldolase	*P. vivax*
	Pan aldolase	toutes



- Sensibilité : **100-300 parasites/µL**
  -HRP2 100% pour *P. falciparum* mais mutant HRP2 (TDR-)
  -40-90% selon les autres espèces (médiocre pour *P. ovale* et *P. malariae*)

Faux positifs : maladies auto-immunes, persistance sous traitement (Ag résiduel jusqu'à 28 jours pour HRP2)

Faux négatifs : délétion **HRP2**, forte parasitémie Microscopie +

Recommandations (HAS décembre 2016):

- Doit détecter **au moins 2 Pr dont l'HRP2** et une commune aux 5 espèces
- Ne doit **pas être la seule technique**

HAS & SPILF 2017

Recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse (Juin 2017)

Diagnostic du paludisme:

- une **technique sensible** + un **frottis sanguin** (pour identification et parasitémie

Techniques dites sensibles:

- Goutte épaisse (Se: 10 à 20 parasites/µl)
- QBC (Microscope à fluorescence)
- PCR (Se : 2 parasites/µl)

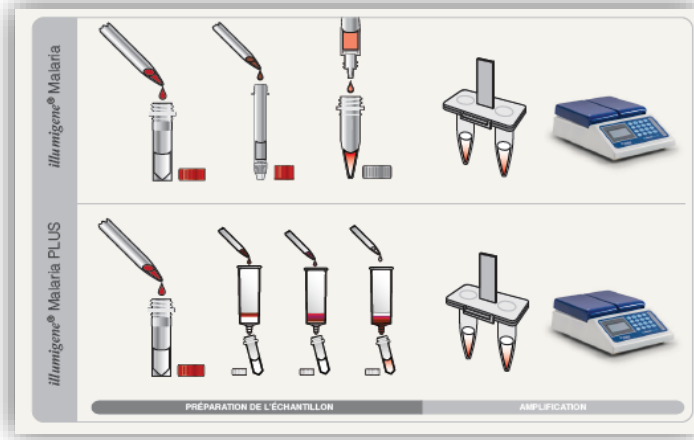
Biologie moléculaire et paludisme

PCR :

- **Excellente spécificité et sensibilité** (0,005 – 1 parasite/µL)
- Délai de réalisation long / coût important
- Technique de référence pour le diagnostic d'espèce **(coinfection +++)**
- Diagnostic rétrospectif chez un patient prémuni ou traité

LAMP :

- Temps réduit (50mn) / **simplicité**
- Résultat uniquement **qualitatif,** diagnostic de genre
- **Excellente VPN +++** Sensibilité (2 parasites /µl pour *P.falciparum* à 0,12/µl pour *P.vivax*)



Inconvénients PCR LAMP :

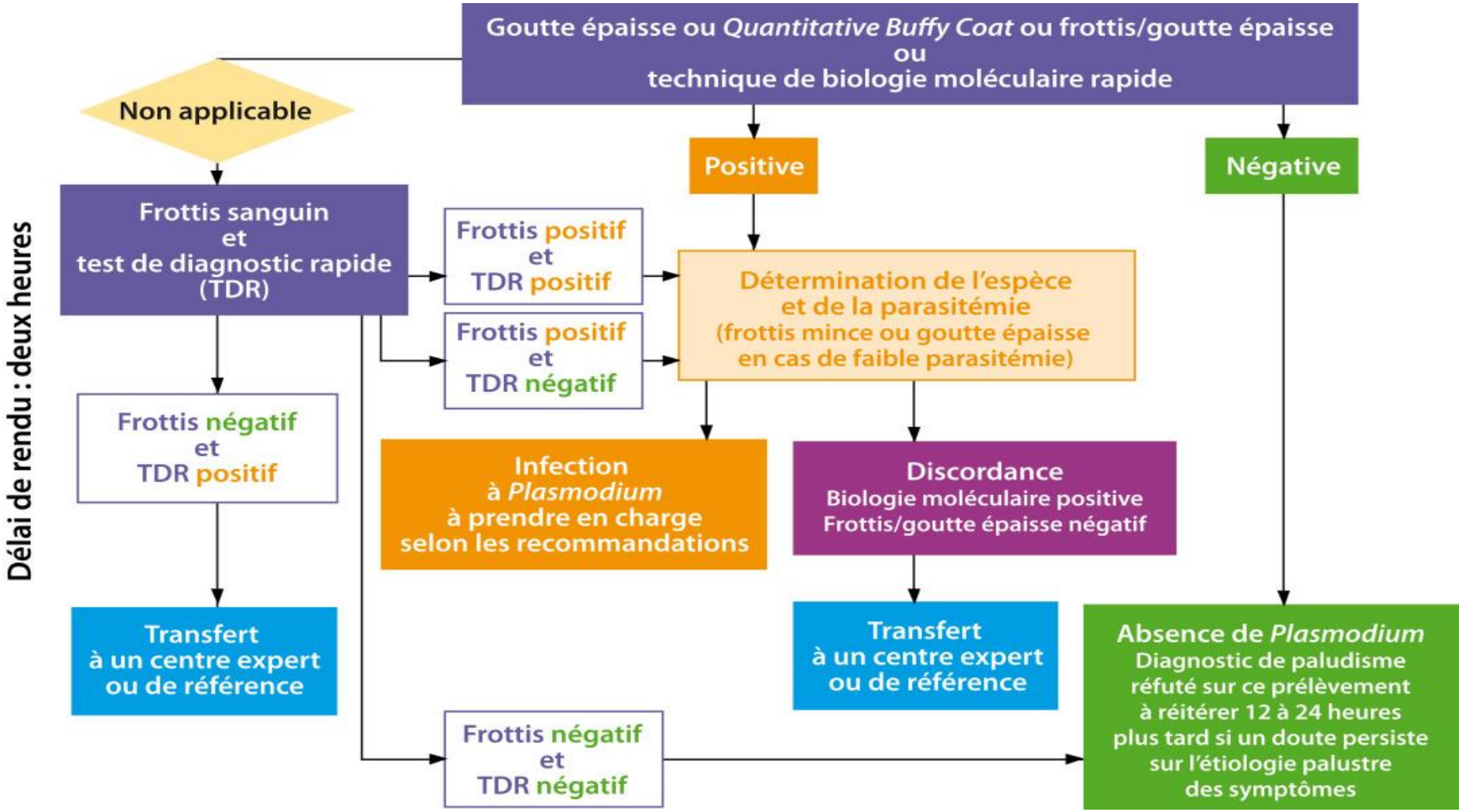
- Pas de diagnostic d'espèce
- Pas de distinction gamétocyte/schizonte/trophozoïte (gravité de l'infection?)
- **Pas de quantification** (parasitémie indispensable)
- Si positif : infection ancienne/aiguë ?
- Coût

Biologie moléculaire et paludisme

Une PCR négative
=
diagnostic d’exclusion

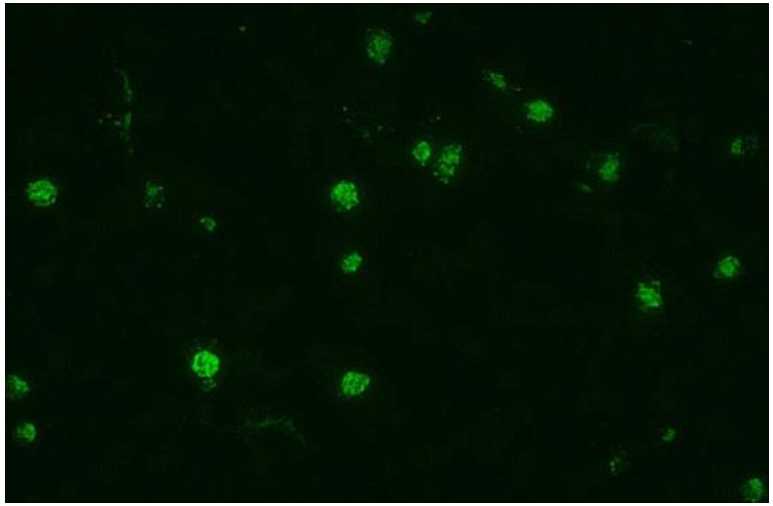
Une PCR positive & microscopie négative
=
rechercher les autres causes possibles de fièvre

Logigramme du diagnostic biologique du paludisme



SPILF&HAS 2017

Sérologie et paludisme



Pas d'utilité pour l'urgence diagnostic +++

Peu d'indication

Suspicion :

- **paludisme viscéral évolutif**
- **splénomégalie palustre hyperimmune**

➢ **Dépistage chez donneurs de sang/PMO**

- – Don d'organes : pas de contre-indication à la greffe
- – Don du sang:

  Réalisée de 4 mois – 3 ans après retour

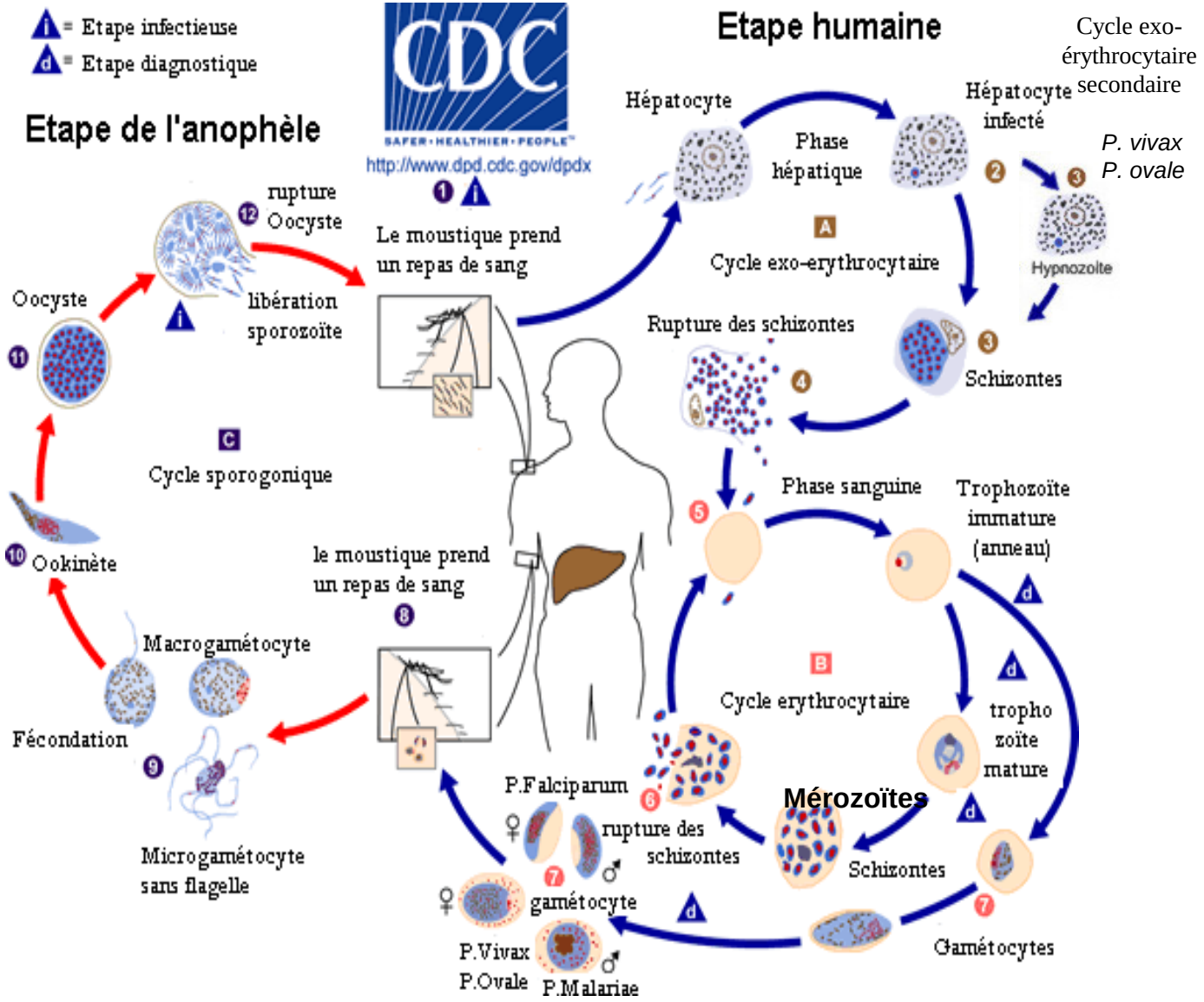
  Résident zone d'endémie >3mois, quelle que soit la date du retour

Sérologie positive : exclusion du don

➢ **Etudes épidémiologiques**

Les antipaludiques et leurs cibles

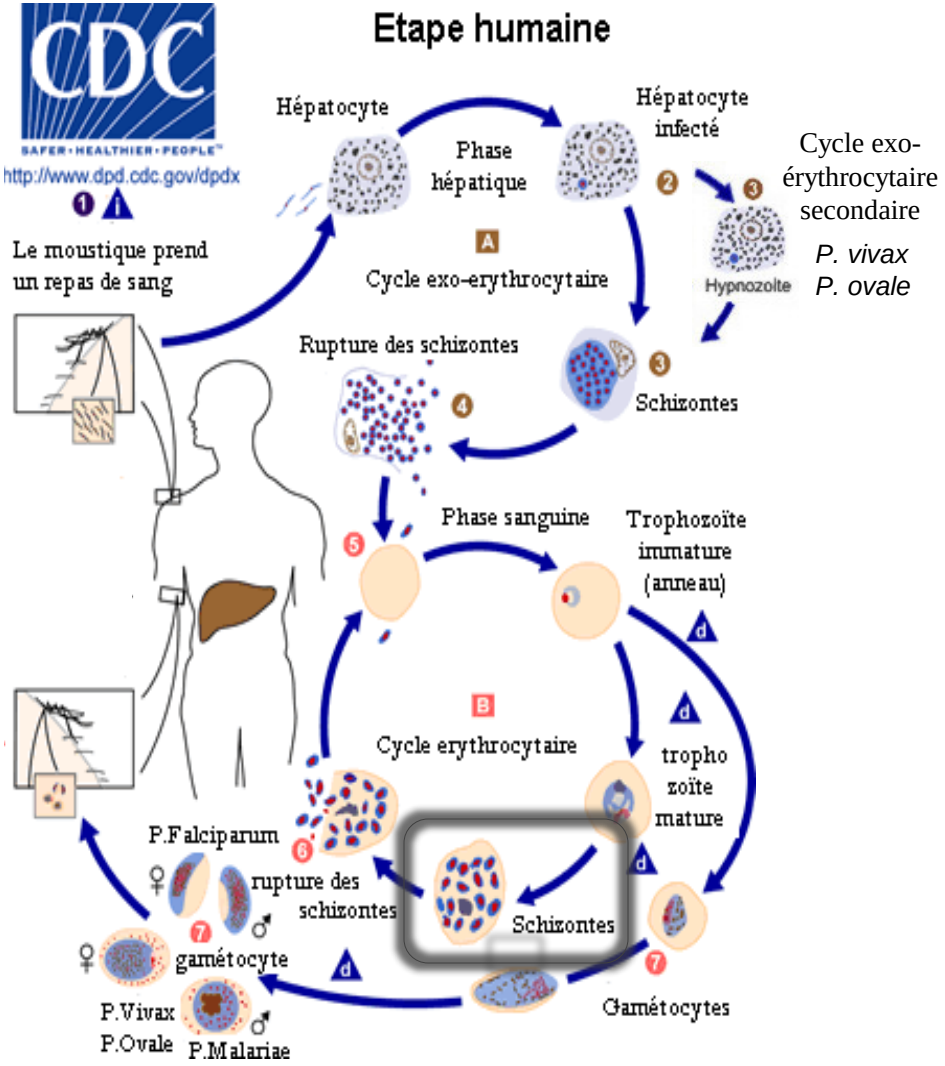
- **2 dérivés naturels** :
  - **Quinine**
  - **Artémisinines**
- **Dérivés de synthèse**
- **Catégories selon le point d'impact sur les divers stades des plasmodies**
- Tolérance des gamétocytocides inférieure aux schizontocides



A. Schizontocides érythrocytaires

Schizontocides Erythrocytaires

MEDICAMENTS	
PRODUIT	FAMILLE
Armoise : artémisinines	Artésunate
	Artéméther
	Dihydroartémisinine
Quinquina	Quinine
Aryl-amino-alcools	Méfloquine
	Halofantrine
	Luméfantrine
Amino-4-quinoiléines	Chloroquine
	Amodiaquine
	Pipéraquine
Acridines	Pyronaridine
Antifoliques	Sulfadoxine
Antifoliniques	Pyriméthamine
Naphtoquinone	Atovaquone
Antibiotique	Doxycycline

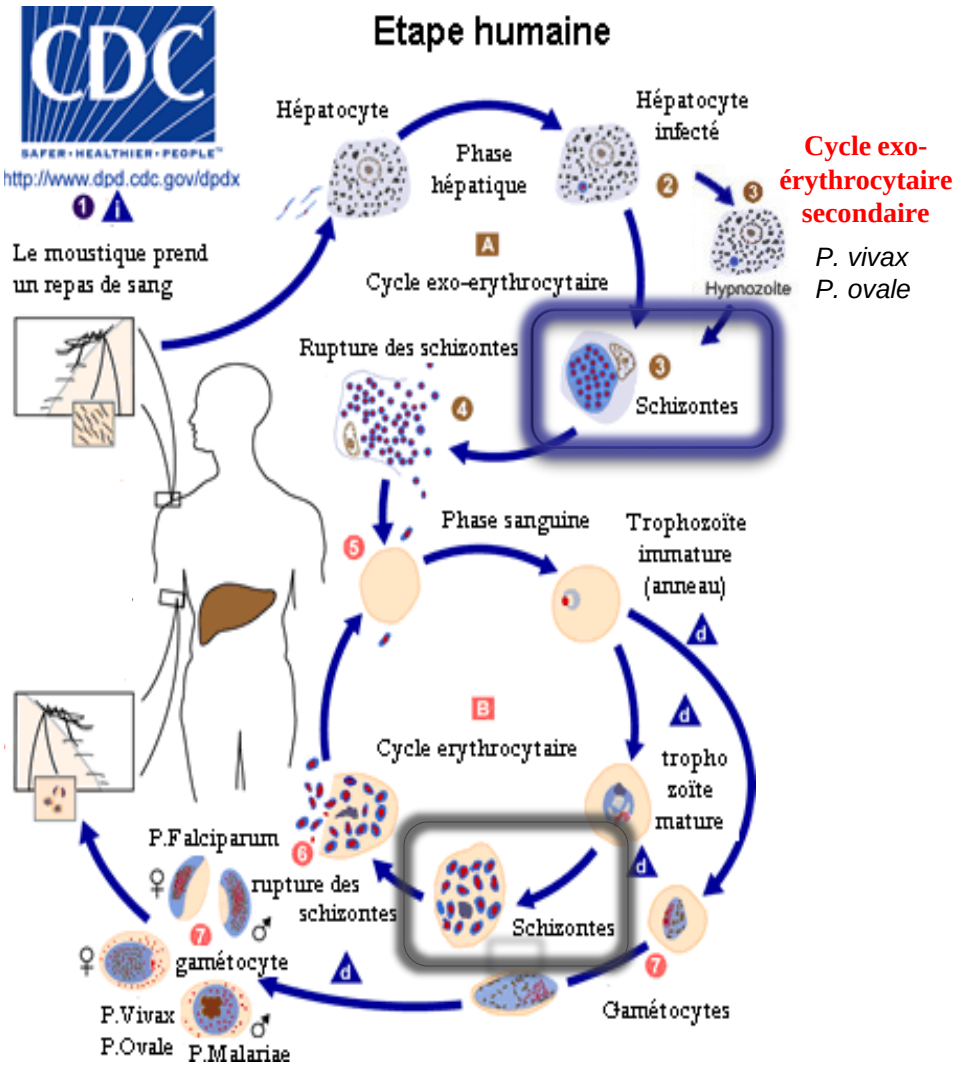


B. Schizontocides érythrocytaires et hépatiques

Schizontocides Erythrocytaires

Schizontocides hépatiques primaires

MEDICAMENTS	
PRODUIT	FAMILLE
Naphtoquinone	Atovaquone
Diguanides	Proguanil



C. Antipaludéens actifs sur les différents stades parasitaires

Hypnozoïtocides hépatiques

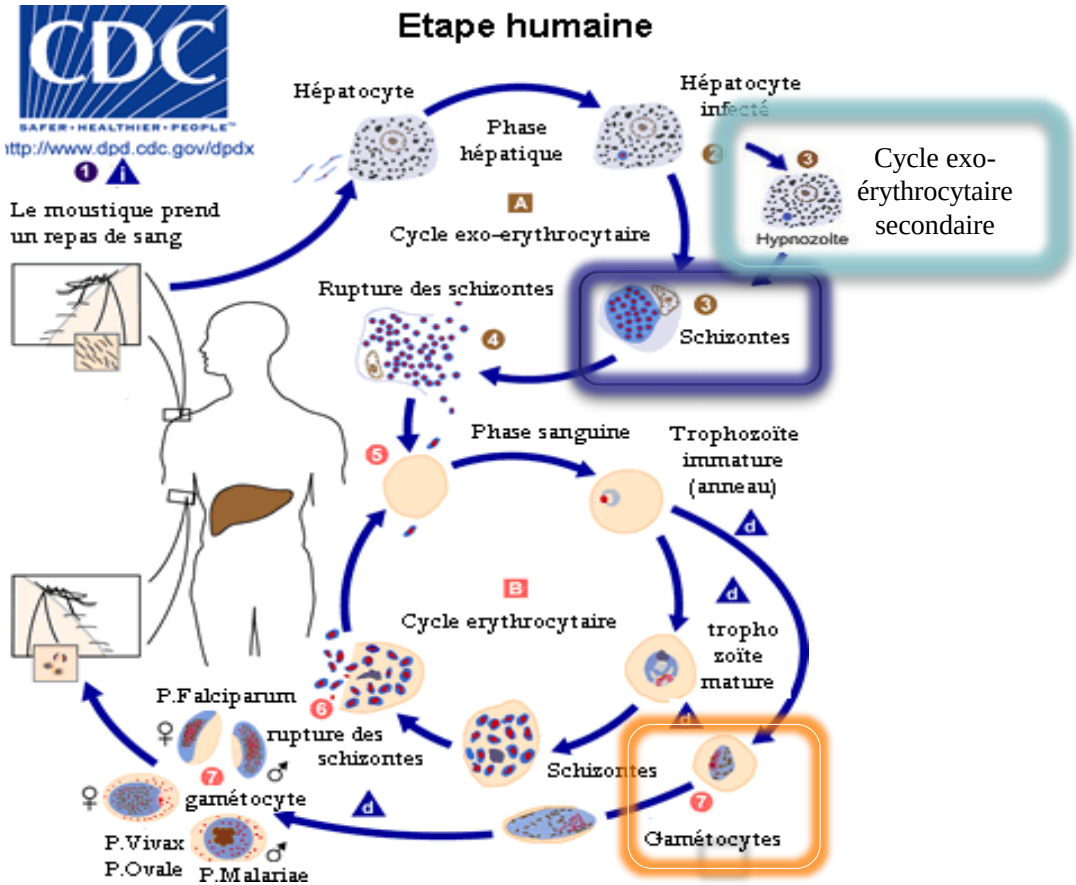
Schizontocides hépatiques primaires

Gamétocytocides

MEDICAMENTS	
PRODUIT	FAMILLE
Amino-8-quinoléines	Primaquine
	Tafénoquine

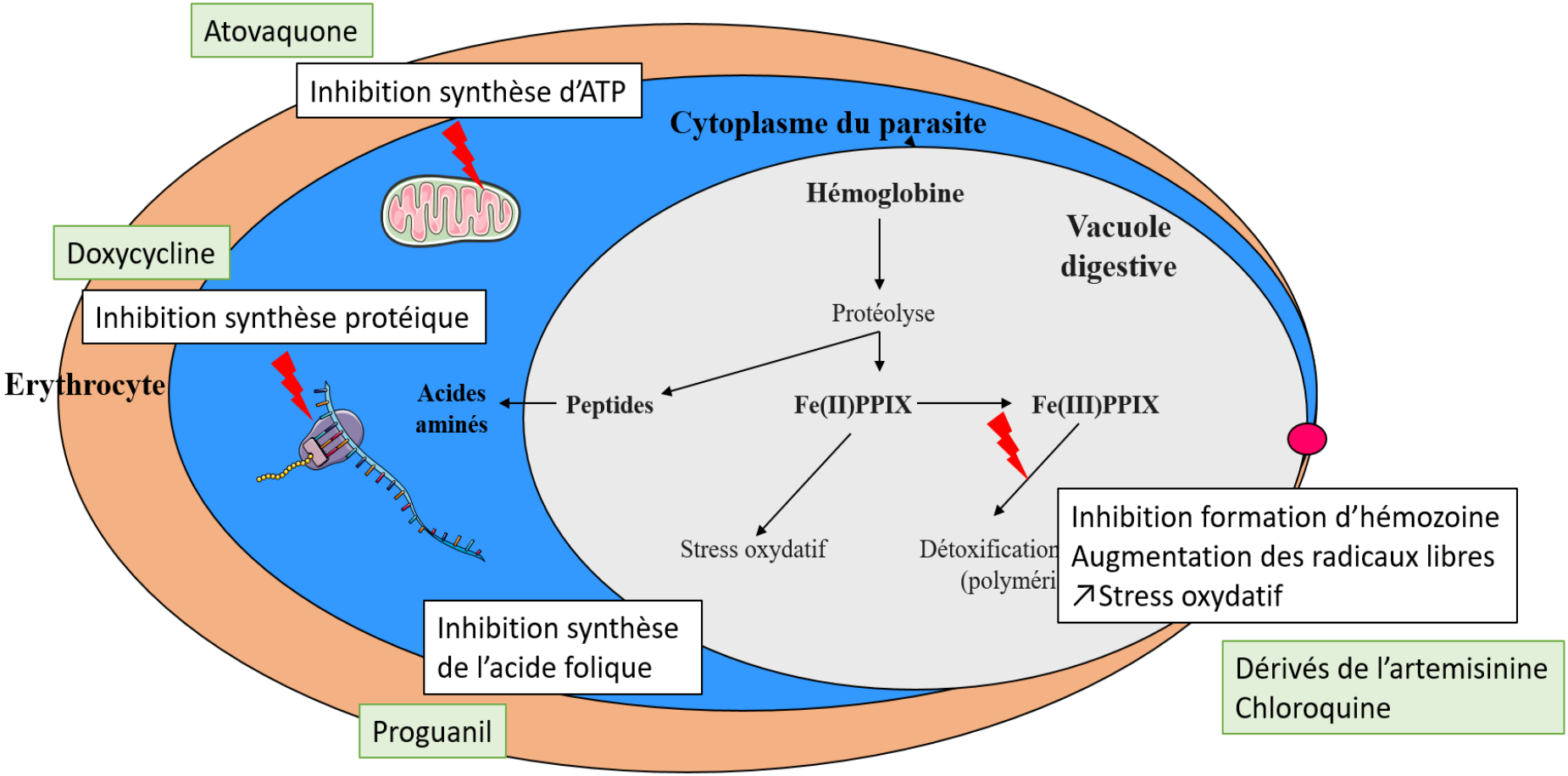
Inhibe :

- Gamétocyte pour *Pf*
- Hypnozoïte *P. ovale/vivax*



Antipaludéens : Mécanisme d’action, indications

Mode d'action : synthèse



diapositive du Dr Marjorie Cornu

Schizontocides Erythrocytaires

Amino-4-quinoléines

Traverse les différentes membranes

Base faible
Concentration dans la vacuole digestive du parasite (pH acide)

⬇

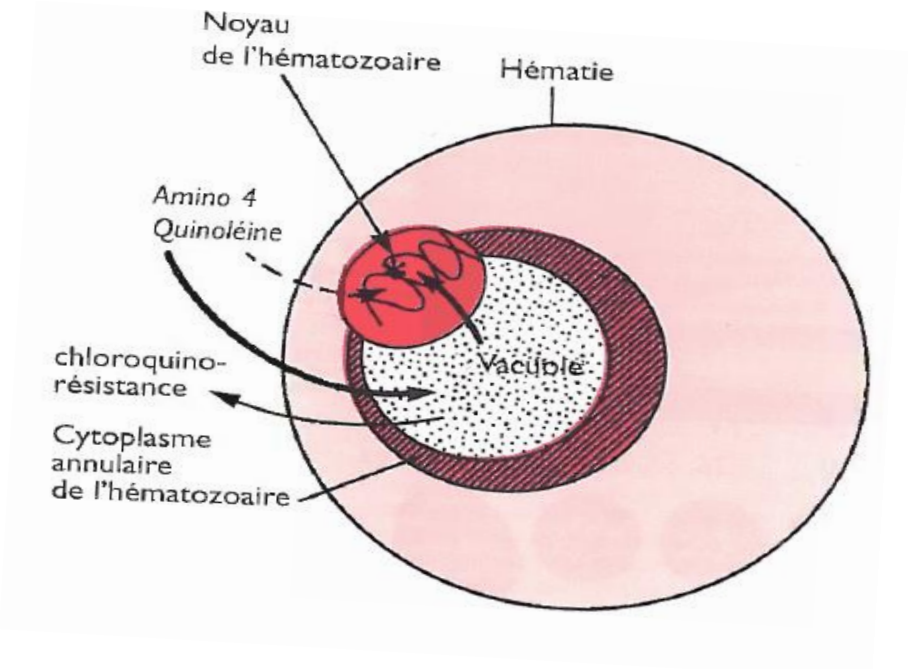
Lyse des membranes hématies et de Plasmodium : stress oxydatif

Chloroquine (NIVAQUINE®)
Amodiaquine (FLAVOQUINE®)

- **Action rapide**
- Elimination lente ➔ **imprégnation prolongée**
- **Bonne tolérance**
- Coût faible
- **Résistances** de *P. falciparum* **décrites** depuis 1960+++

➢ **Indications** :
- Traitement curatif des **accès simples** autre que *P. falciparum*

➢ Effet indésirables :
- **Goût amer**
- Troubles digestifs, cutanés, céphalées



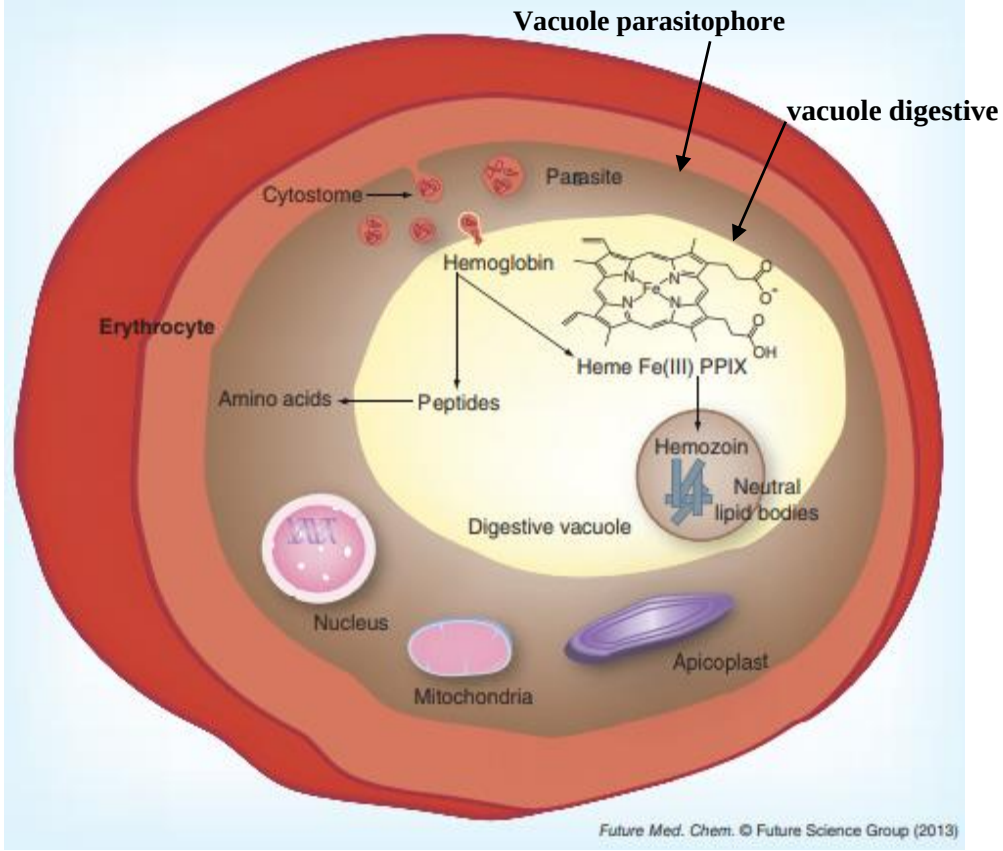
Extrait de Gentilini, Médecine tropicale, Lavoisier

Devenir de l'Hémoglobine (Hb) dans la vacuole digestive de *Plasmodium* :

Hb transformée en **Hème** + **globine**
par les enzymes lysosomiales

Globine
↓
AA (Energie)

Hème (Toxique)
Complexe avec
les protéines plasmodiales
(Ferriprotoporphyrine IX
ou β hématine)
↓
Hémozoïne
(pigment malarique)



Action anti oxydante des plasmodiums :

- Infection de **GR jeunes (riches en enzymes détoxifiantes)**
- **Sécrétion d'enzymes protectrices** (superoxydes dismutases, catalase, G6PD)

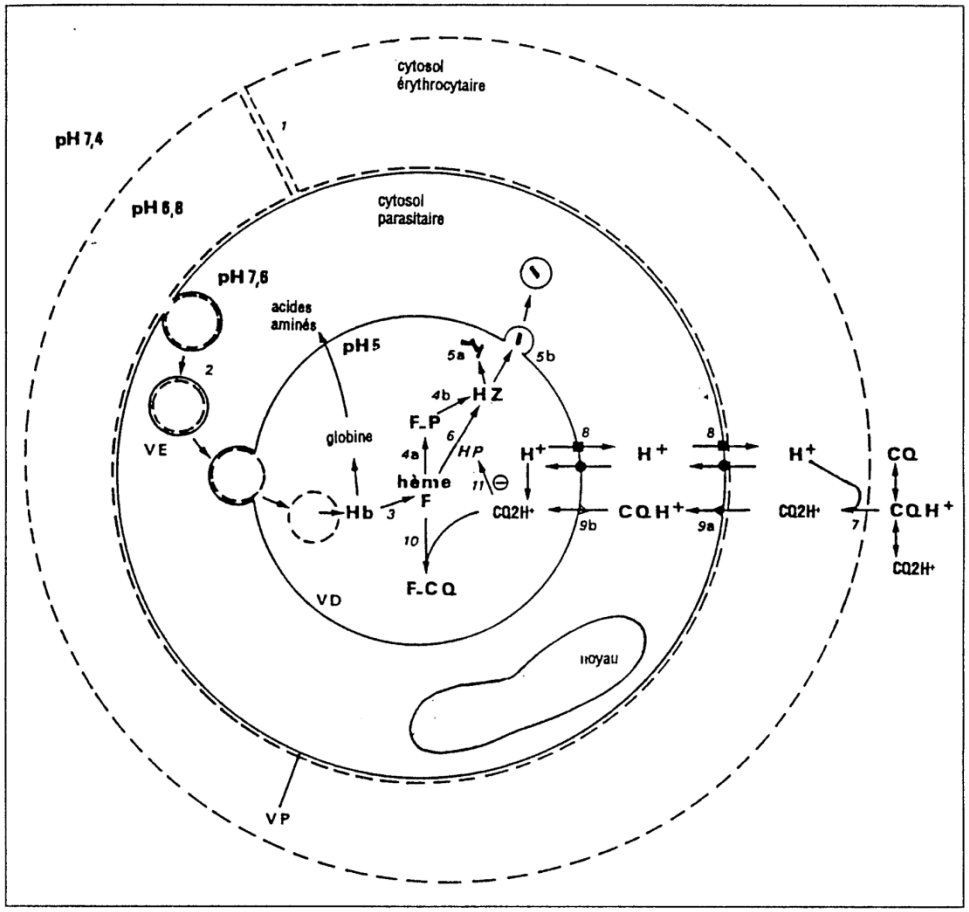
Action de la chloroquine

Hb transformée en Hème + globine
par les enzymes lysosomiales

Globine
↓
AA (Energie)

Complexe chloroquine (CQ)
Protéines plasmodiales (F)
F-CQ
=
Inhibition de l'
hème polymérase

Accumulation de d'hémozoine toxique pour les membranes du parasite
↓
Stress oxydatif
Formation de radicaux libres

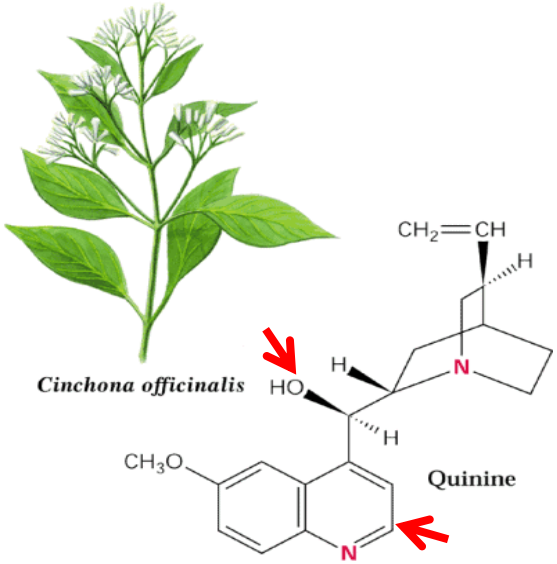


. Devenir de la chloroquine (CQ) dans une hématie parasitée par un trophozoïte de plasmodium. F = ferriprotoporphyrine IX ; F-CQ = complexe ferriprotoporphyrine IX-chloroquine ; F-P = complexe ferriprotoporphyrine IX-protéine plasmodiale ; Hb = hémoglobine ; HP = hème-polymérase ; HZ = hémozoïne ; P = protéine plasmodiale ; VD = vacuole digestive ; VE = vésicule d'endocytose ; VP = vacuole parasitophore.

Schizontocides Erythrocytaires

Quinine

QUININIMAX®
QUININE LAFRAN®
QUINIFORME®



- Alcaloïde **extrait de l'écorce de l'arbre quinquina**
- 1er antipaludique naturel
- Demeure un antipaludique majeur en **zone tropicale**

➢ Indications :
- Accès sévères et pernicieux à *P. falciparum (femme enceinte…)*
- Accès à *P. falciparum* **(3éme ligne)**

➢ Effet indésirables :
- Atteinte cochléo-vestibulaire
- **Hypoglycémie**
- **Trouble cardiaque** (surdosage)

Active par son noyau quinoléine et radical méthanol

⬇

Inhibe la polymérisation de l'hème

⬇

Bloque la division des trophozoïtes en schizontes

Aryl-amino-alcool :

Dérivé de synthèse de structure proche de la quinine issue de la recherche militaire
Demi vie longue (7-30j)

Méfloquine (LARIAM®)

- CI : enfant <15kg, antécédents psychiatriques, convulsions

- Indications :
  - Traitement **curatif et prophylaxie** du paludisme à *P. falciparum* **chloroquino** et **polychimiorésistant**

Luméfantrine
Association avec l'**artemether (RIAMET® COARTEM®)**

Mécanisme d'action commun avec la chloroquine:

Concentration dans la vacuole digestive du parasite (pH acide)

↓

Complexe avec l'hème

↓

Stress oxydatif
Lyse des membranes des hématies et des Plasmodies

Antifoliniques

Action lente

Apparition précoce de chimiorésistance de *P. falciparum* et *P. vivax*

Toujours en association

Biguanides :

Proguanil (PALUDRINE®) actif par son dérivé hépatique le cycloguanil

En association :

avec la chloroquine (**SAVARINE®) :** prophylaxie ++

avec l'atovaquone (**MALARONE®)**

Diaminopyrimidines :

Pyriméthamine (MALOCIDE®)

+ Sulfadoxine (FANSIDAR®) : en curatif associé aux sulfamides pour le traitement du paludisme résistant aux amino 4 quinoléines (chloroquine)

Mécanisme d'action commun avec les **antifoliques**:

Action sur les enzymes de la biosynthèse des acides nucléiques

Dihydrofolate réductase (DHFR)

↓

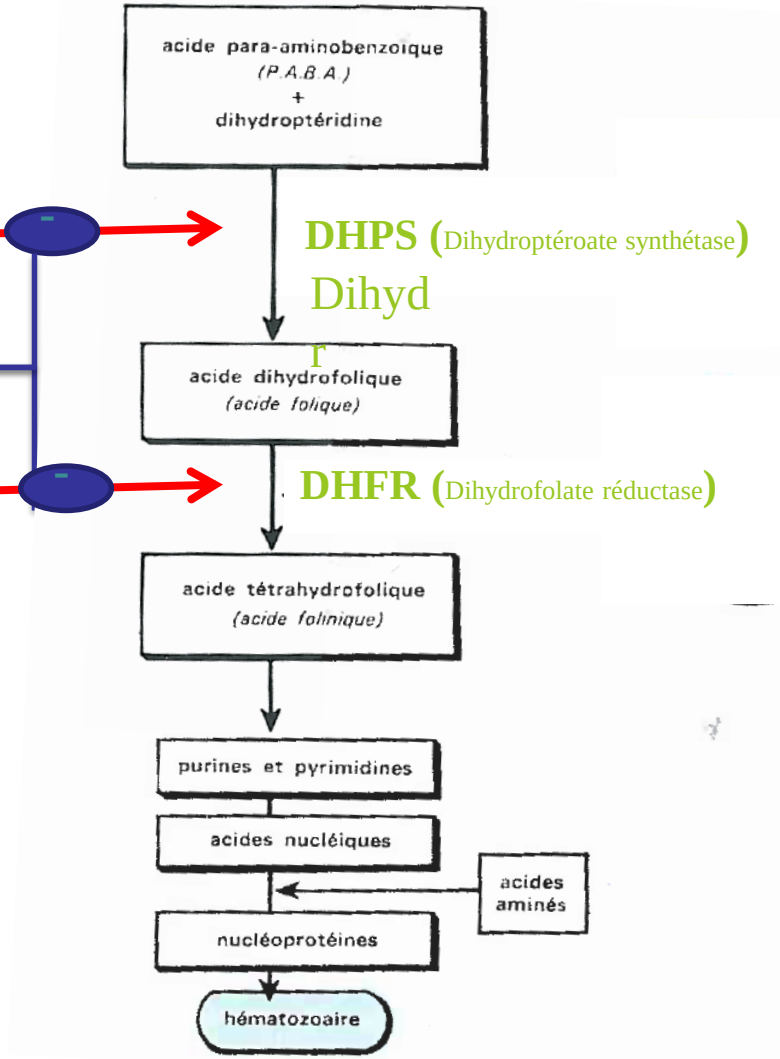
Inhibition de la **croissance** de **l'hématozoaire**

Action des antifoliques et antifoliniques

ANTIFOLIQUES:
Sulfadoxine (FANASIL®)
Sulfaméthoxazole

Sulfadoxine + Pyriméthamine (FANSIDAR®)

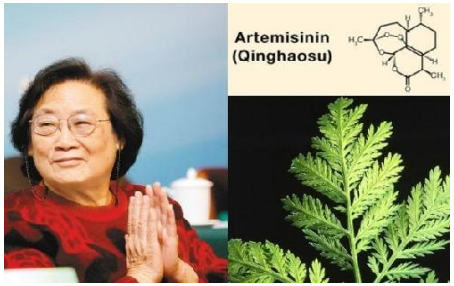
ANTIFOLINIQUES:
Proguanil (PALUDRINE®)
Pyriméthamine (MALOCIDE®)



Extrait de Gentilini, Médecine tropicale, Lavoisier

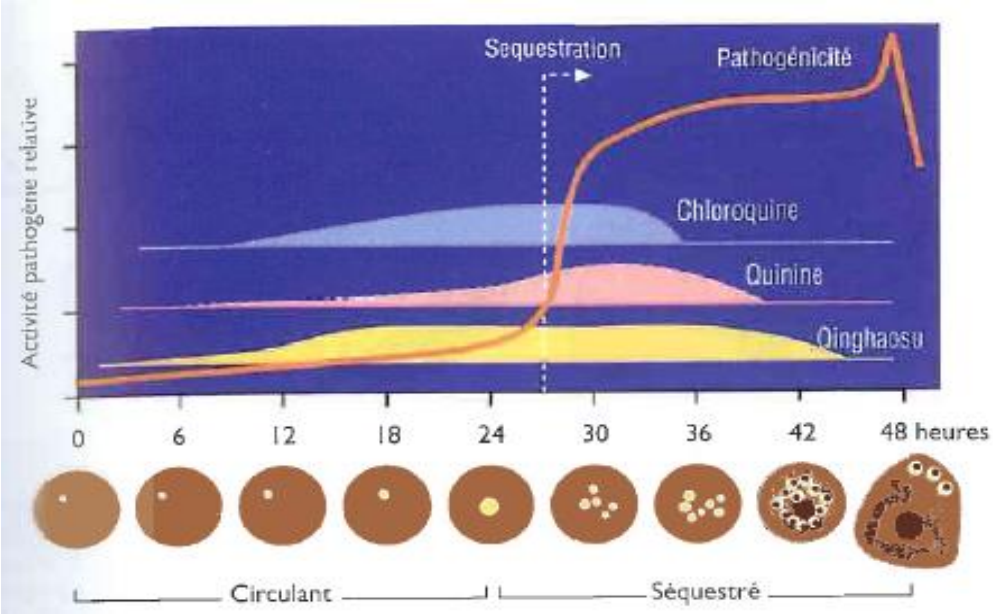
Schizontocides Erythrocytaires

Artémisinines



Prix Nobel 2015 Youyou Tu

- **Isolé en 1973** d'une armoise : *Artémisia annua* (qinghaosu en chinois)
- Activité :
  - **rapide et intense**
  - **Brève** (demi-vie sanguine de 2h)
- **Actif dès le stade trophozoïte**



Phase du cycle érythrocytaire de P. falciparum aux quels 3 antipaludéens sont actifs
Extrait de Gentilini, Médecine tropicale, Lavoisier

- **Entrave la cytoadhérence +++**
- Monothérapie = **IV accès graves**
- **associer impérativement** avec un autre antipaludique

Artémisinines

✓**Artésunate (MALACEF®)** hydrosoluble, ATU
1ère intention administration IV dans **les accès graves +++**
Alternative à la quinine :
Rapidité d'action supérieure et mortalité inférieure de l'Artésunate Vs Quinine

✓**Dihydroartémisinine**
Association avec la **pipéraquine (EURARTESIM®)**
Indication : **Accès palustre à *P. falciparum* non compliqués** de l'adulte et enfant (>5 kg) **(1ère intention)**

✓**Artemether (PALUTHER®)** liposoluble, IM ou per os, ATU
Association avec la **luméfantrine (RIAMET® COARTEM®)**
1ère intention accès palustre à *P. falciparum* **non compliqué** de l'adulte et enfant (>5 kg)

Agit par son **métabolite**
Dihydroartémisinine

Concentration dans la vacuole digestive
du parasite (pH acide)

⬇

Formation de complexes avec la F-IX (ferroprotoporphrine IX)

⬇

Stress oxydatif via radicaux libres toxiques
=
Lyse des membranes hématies et des plasmodies

Schizontocides Erythrocytaires

Schizontocides hépatiques primaires

Naphtoquinone

- **Atovaquone :**
- ✓ Monothérapie = **résistances rapides**
- ✓ Association synergique avec le **proguanil (MALARONE®)**
- ✓ **Activité schizontocide lente (60-70H)**
- ✓ **Traitement curatif** : **2éme ligne** accès palustre à *P. falciparum* non compliqué de l'adulte et enfant (>5 kg)
- ✓ **Traitement préventif** : efficacité 98% et excellente tolérance
- ✓ Coût élevé

Arrêt 7 j après le retour vs 4 semaines pour autres molécules

Inhibiteur puissant des fonctions mitochondriales

Blocage de la chaîne de transfert d'électrons

↓

Inhibition de la synthèse d'ATP

Action de la MALARONE

- ✓ Plasmodium ne peut pas utiliser les pyrimidines de l'hôte et va synthétiser ses propres pyrimidines pour synthétiser son ADN

Analogue structural de L'UBIQUINONE (cytochrome Q ou BC1) dans la membrane interne des mitochondries de certains parasites dont *Plasmodium*

↓

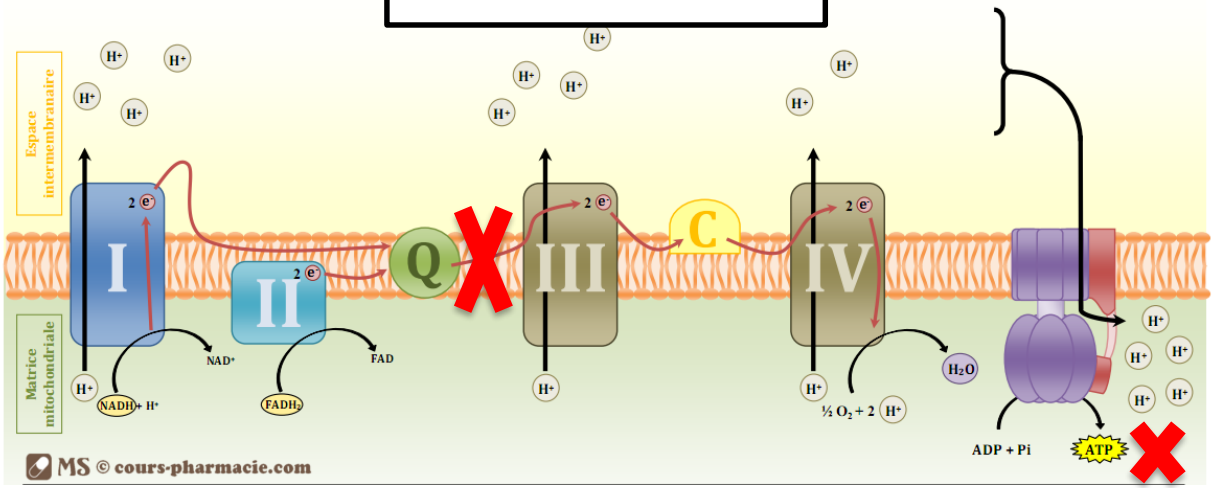
Inhibition du transport d'électrons mitochondriaux au niveau de la chaine respiratoire

↓

Inhibition de la synthèse d'ATP

= Inhibition des pyrimidines

Atovaquone + Proguanil
MALARONE®



Chaine respiratoire mitochondriale de plasmodium

Prévention du paludisme d'importation

- Le risque d'acquérir un paludisme est globalement 1000 fois plus important pour un séjour en Afrique sub-Saharienne que pour un séjour en Asie ou Amérique tropicale

Les **séjours touristiques «conventionnels»** (séjours de moins d'un mois avec nuitées en zone urbaine) **d'Asie et d'Amérique tropicales** exposent à un risque faible où la balance bénéfice/risque n'est **pas en faveur d'une chimioprophylaxie**

✓Afrique 1 à 3 % pour un mois d'exposition
✓Asie : 0,002 %
✓Amérique du Sud 0,001 %

Incidence des effets secondaires graves de la chimioprophylaxie antipalustre = 1/100 000

BEH 2018 Recommandations sanitaires pour les voyageurs

Protection individuelle anti vectorielle

Trois mesures ont fait la preuve de leur efficacité chez l'enfant et l'adulte

- **La moustiquaire imprégnée** de pyréthrinoïde

- **La protection vestimentaire** avec le port de vêtements imprégnés d'insecticides (perméthrine)

- **Les répulsifs cutanés** (insectifuges)

http://acpcongo.com/

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Protection individuelle anti vectorielle

Il est fortement recommandé de ne pas utiliser :

- **Bracelets anti-insectes**
- **Huiles essentielles**
- **Appareils à ultrasons, vitamine B1, homéopathie, raquettes électriques**
- **Rubans et papiers auto-collants gluants sans insecticide**

Recommandations HCSP du 24 avril 2015

Protection individuelle anti vectorielle

Stratégies selon le séjour

<table>
<tr><th colspan="3">Séjour court ou itinérant</th><th colspan="2">Séjour long et fixe
(résidant, expatrié)</th></tr>
<tr><td>Moustiquaire imprégnée
Toujours
(++++)</td><td>OU
ventilation/ climatisation
(+)
ET
utilisation d’un insecticide diffusible d’intérieur
(++)</td><td>OU
moustiquaires de fenêtres et de portes (++)
ET
utilisation d’un insecticide diffusible d’intérieur (++)</td><td>Moustiquaire imprégnée
(++++)</td><td>OU
ventilation/ climatisation (+)
ET
utilisation d’un insecticide diffusible d’intérieur (++)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Vêtements longs idéalement imprégnés
(++)</td><td colspan="2">Pulvérisation intra-domiciliaire d’insecticides rémanents (+++)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Répulsifs cutanés en zone exposée
(++)</td><td colspan="2">Moustiquaires de fenêtres et de portes
(++)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Serpentins fumigènes à l’extérieur le soir (+)</td><td colspan="2">Vêtements imprégnés (++)</td></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="2"></td><td colspan="2">Répulsifs cutanés à l’extérieur (++)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Serpentins fumigènes à l’extérieur le soir (+)</td></tr>
</table>

Chimioprophylaxie :critères de choix des 3 antipaludiques recommandés

Les 3 molécules ont une efficacité similaire

- **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 / Séjours prolongés**
Méfloquine	Séjours prolongés (prise hebdomadaire)

Associée aux mesures de lutte antivectorielles personnelles et intradomicilaire en zone d'endémie +++

Indications selon le type de séjours

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**

* TTR: Traitement de réserve

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

Traitement présomptif du paludisme

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en **l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures suivant l'apparition de la fièvre**

- **Molécules achetées en Europe** pour éviter les contrefaçons
- **ACT** (DHA-pipéraquine, artémether-luméfantrine) > atovaquone proguanil
- Consultation rapide à l'issue
- Pas de traitement présomptif après le retour en France

Le Monde

SCIENCE

Artemisia : une tisane contre le paludisme ?

Un réseau associatif plaide pour la culture de plantes qui seraient plus efficaces que le traitement de référence. Les études sont préliminaires et ce recours à une médecine traditionnelle se heurte à la défiance.

Par Sabah Rahmani • Publié le 24 avril 2018 à 09h00 - Mis à jour le 25 avril 2018 à 20h43

Artemisia annua

MENU Libération 100 CONNEXION

Une tisane peut-elle guérir du paludisme ?

Par Olivier Monod 1 novembre 2018 à 10:50

BEH

Pour ce qui est des tisanes, gélules ou autres préparations dérivées de la plante entière *Artemisia annua* :

- ces produits de phytothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le cadre d'études cliniques méthodologiquement contrôlées et rigoureuses ;
- leur innocuité n'est pas établie ;
- leur usage est prohibé par l'OMS depuis 2012 (WHO Position Statement - June 2012) https://www.who.int/malaria/publications/atoz/position_statement_herbal_remedy_artemisia_annua_l/en/ ;
- ils ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché en Europe ou aux USA ;
- en France, l'ANSM est intervenue à trois reprises, en 2015 et 2017, pour interdire la vente de produits à base d'Artemisia proposés sur Internet ou par l'intermédiaire d'associations ;
- l'Académie Nationale de Médecine, dans son communiqué du 19 février 2019, met également en garde contre l'utilisation de cette phytothérapie.

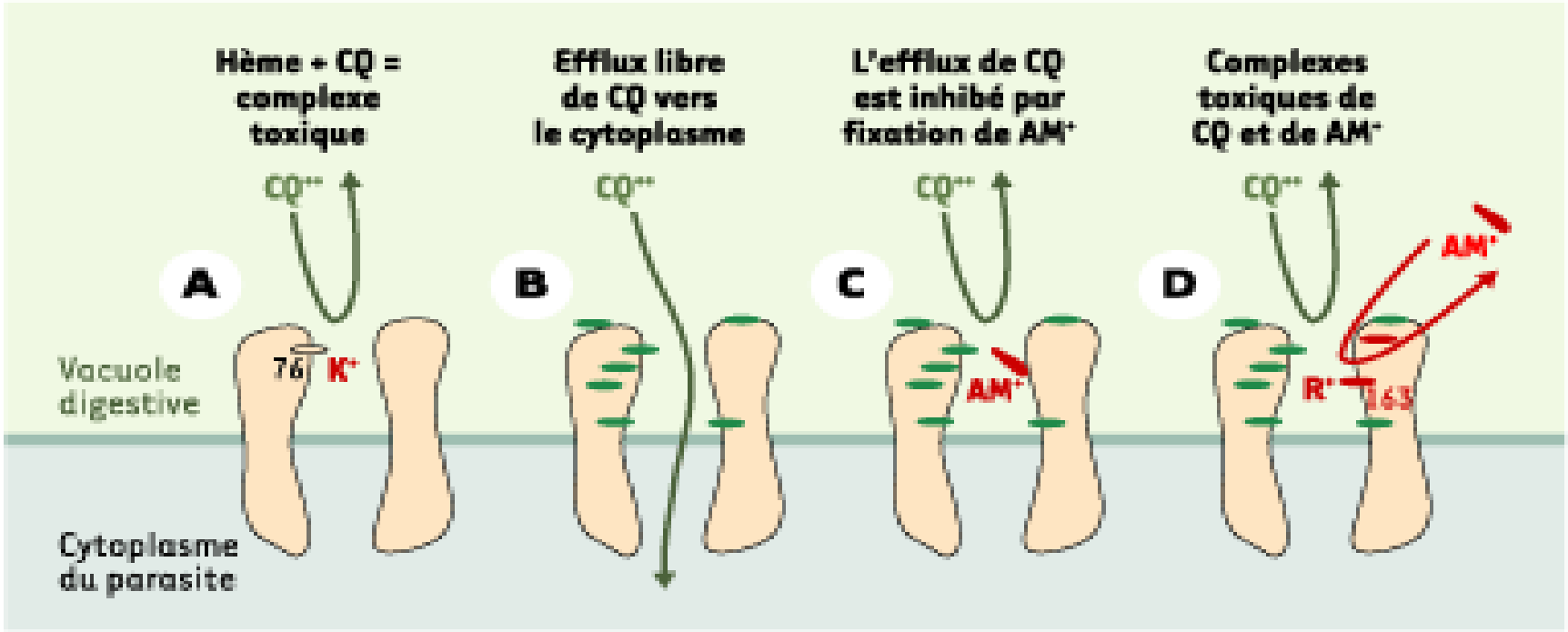
Merci de votre attention

Recommandation actuelle

Comparaison des tests pour le diagnostic du paludisme

	Seuil approximatif de densité parasitaire par µL (%)	Identification de l'espèce	Accessibilité	Détection de la résistance	Avantages
Microscopie – gouttes épaisses	10 à 20 (0,0002 à 0,0004)	Passable	Bonne	Non	Bonne sensibilité, parasitémie
Microscopie – frottis minces	> 100 (0,002)	Bonne	Bonne	Non	Diagnostic d'espèce, parasitémie
TDR	> 100 (0,002) si P.f	+/- (limitée)	Bonne	Non	Bonne sensibilité par rapport à certaines espèces
PCR	1 (0,0000001) P.f	Dépend de la technique	Médiocre	Oui, dépend de la technique	**VPN+++**

Résistance à la chloroquine et rôle possible des mutations ponctuelles du canal PfCRT



Med Sci (Paris). 2005 May; 21(5): 463–465.

Antipaludéens de synthèse

Molécules	Amino-4-quinoléines Amino-alcools	Dérivés de l'artémisinine	Antifoliques	Antifoliniques	Atovaquone	Doxycyline
Site d'action	Vacuole digestive	Vacuole digestive	Cytoplasme		Mitochondrie	Ribosome 70S
Mécanisme d'action	Accumulation dans la vacuole digestive du parasite. Augmentation du pH vacuolaire. Inhibition de l'hème polymérase impliquée dans la polymérisation de la férriprotoporphyrine IX en pigment insoluble	Molécules de structure endopéroxydes. Production de radicaux libres après interaction avec l'hème	Inhibition compétitive des enzymes de la voie de synthèse de l'acide folique Dihydroptéroate synthétase DHFS	Dihydrofolate réductase DHFR	Inhibition de la Dihydroorotate deshydrogénase (DHOD) Altération du transport des électrons au niveau du cytochrome bc1	Fixation à la sous-unité 30S du ribosome Action lente Parasitostatique
Effet final	Accumulation de ferriprotoporphyrine IX toxique pour les membranes du parasite	Stress oxydant avec altération des protéines, des organites et des membranes du parasite.	Inhibition de la production d'acide folique. Altération de la synthèse des pyrimidines		Inhibition de la respiration mitochondriale et altération de la synthèse des pyrimidines.	Inhibition de la synthèse protéique.
Apparition de la résistance	Lente	Non décrite	Rapide			Non décrite
Mécanisme de résistance	Diminution accumulation vacuolaire Facteurs multigéniques	-	Mutations des enzymes cibles (DHFS, DHFR, DHOD) Utilisation thérapeutique en association			-

https://pharmacomedicale.org/

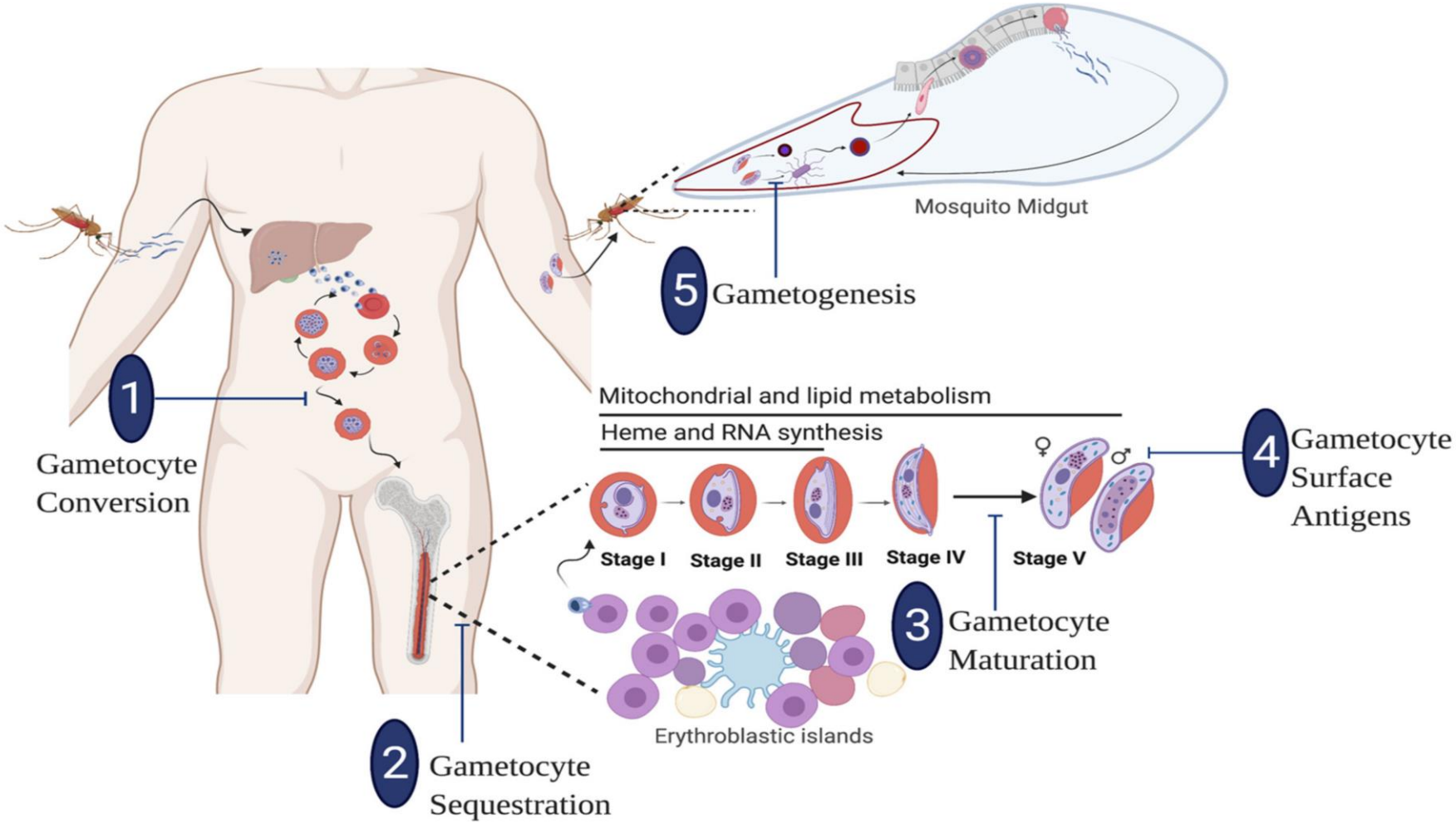
Tableau 8

Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte

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	Enfant : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-<11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-≤40 kg : 3 cpP/j >40 kg : 1cpA/j Adulte : 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 de son utilisation au-delà de 3 mois a été levée** Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte **Effets indésirables** : Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK*** **Contre-indications** : Insuffisance rénale sévère
Chloroquine	Sirop à 25 mg=5 ml Cp* sécable à 100 mg	Enfant : **1,7 mg/kg/j** <10 kg : 25 mg 1 j/ 2. ≥10-16 kg : 25 mg/j >16-33 kg : 50 mg/j >33-45 kg : 75 mg/j >45 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre le jour du départ, pendant le séjour et pendant 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou qui allaite en raison d'un risque génotoxique sauf en l'absence d'alternative plus sûre Contraception nécessaire chez les hommes et femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement (risque de génotoxicité *cf.* rubriques 4.6 et 4.3 du RCP mis à jour le 24/07/2018) Attention aux intoxications accidentelles (risque de cardiotoxicité) **Contre-indications** : Rétinopathie, association citalopram, l'escitalopram et la dompéridone
Doxycycline	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	Enfant : ≥8 ans et <40 kg : 50 mg/j ≥8 ans et ≥40 kg : 100 mg/j Adulte : 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
Méfloquine	Cp* sécable à 250 mg	Enfant : **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 Adulte : 1 cp/sem	À prendre 10 jours avant le départ[a] pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme [a]*Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque.* **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 (renvoi au chapitre 9.5)

* 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).

Gamétogénèse de *P. falciparum*



Jyotsna Chawla *et al, Pathogens* **2021**