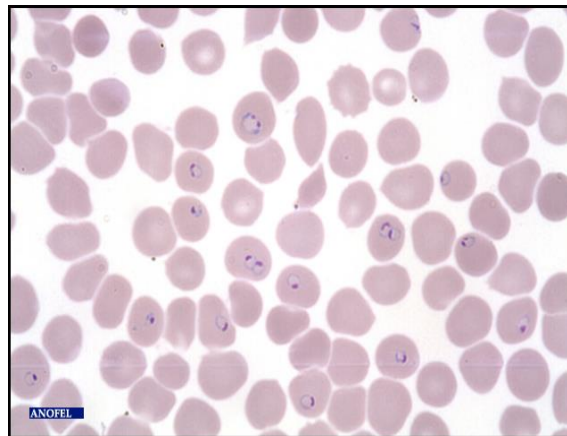


# Paludisme en 2025

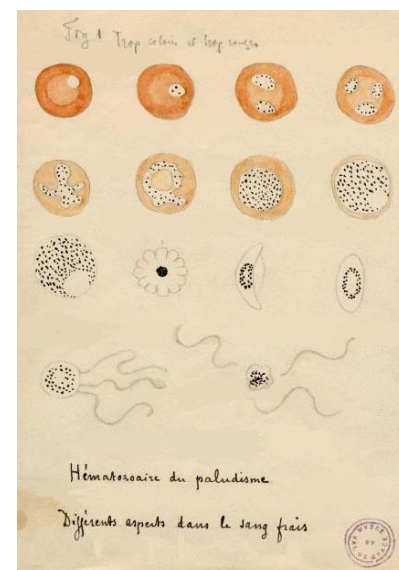
DU d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie  
anti Infectieuse



Dr J. LEROY  
Service de Parasitologie-Mycologie CHU Lille  
[Leroy.jordan@chu-lille.fr](mailto: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

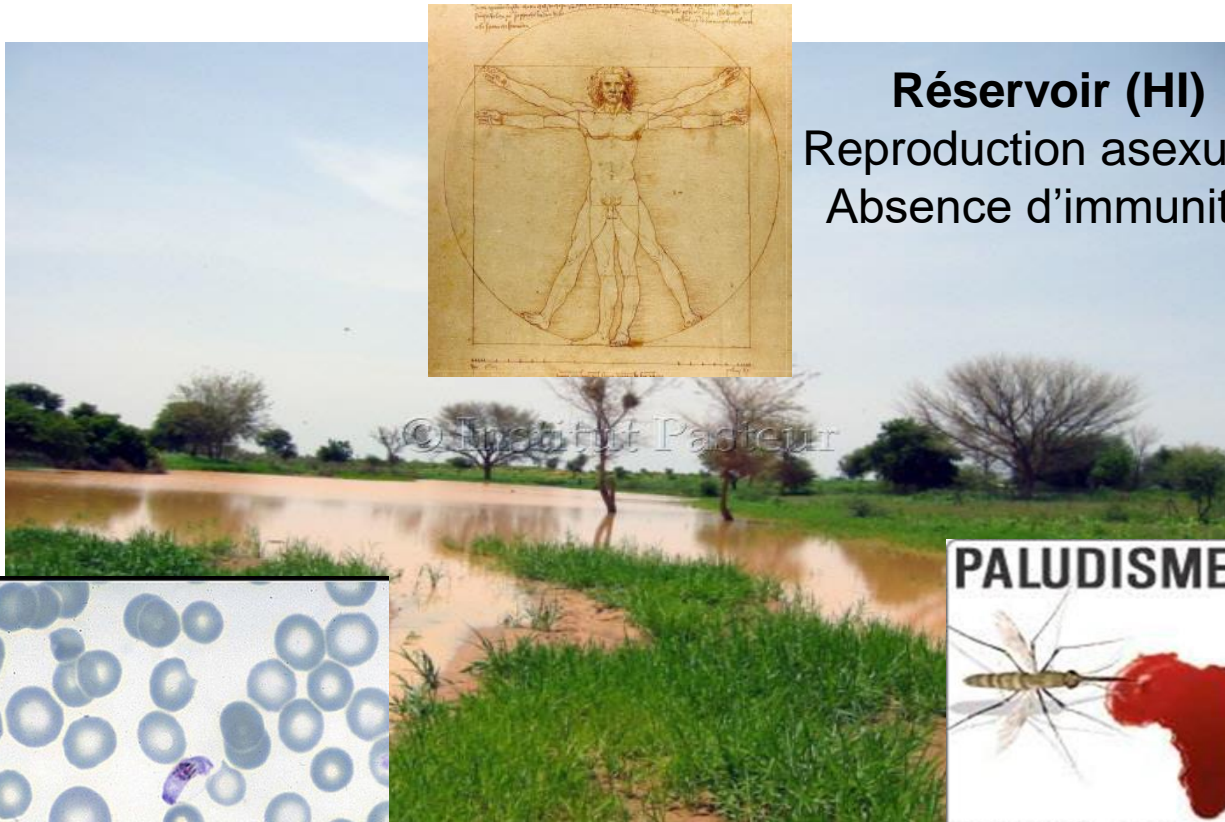
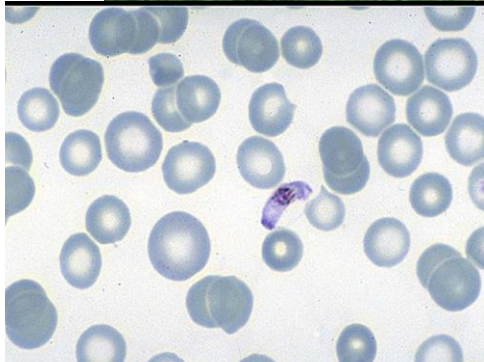


**Pas de lien d'intérêt pour cette intervention**

# Le paludisme nécessite la coexistence géographique de 3 acteurs

Le paludisme est une parasitose due au genre *Plasmodium* transmise par certaines espèces du genre *Anopheles*

**Parasite :**  
*Plasmodium*



**Réservoir (HI)**  
Reproduction asexuée  
Absence d'immunité



**Vecteur (HD) :**  
anophèle femelle  
(hématophage)





# L'anophèle : un vecteur principalement nocturne



<b>Différences</b>	<b><i>Anopheles</i></b>	<b><i>Aedes</i></b>	<b><i>Culex</i></b>
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**

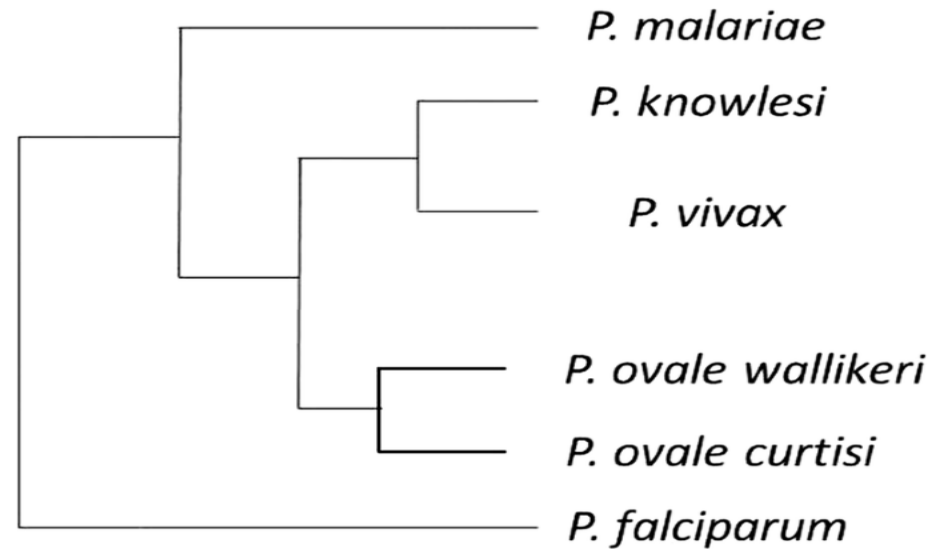
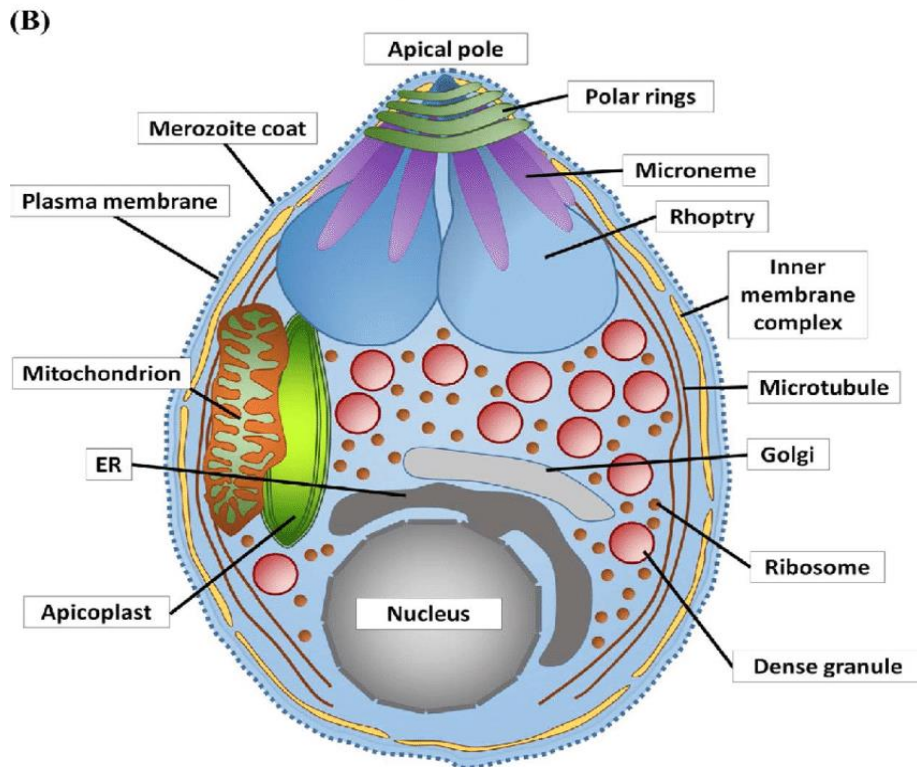
# Agents pathogènes

## Protiste unicellulaire intracellulaire obligatoire

Genre *Plasmodium*

Embranchement des *Apicomplexa*

5 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**)

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



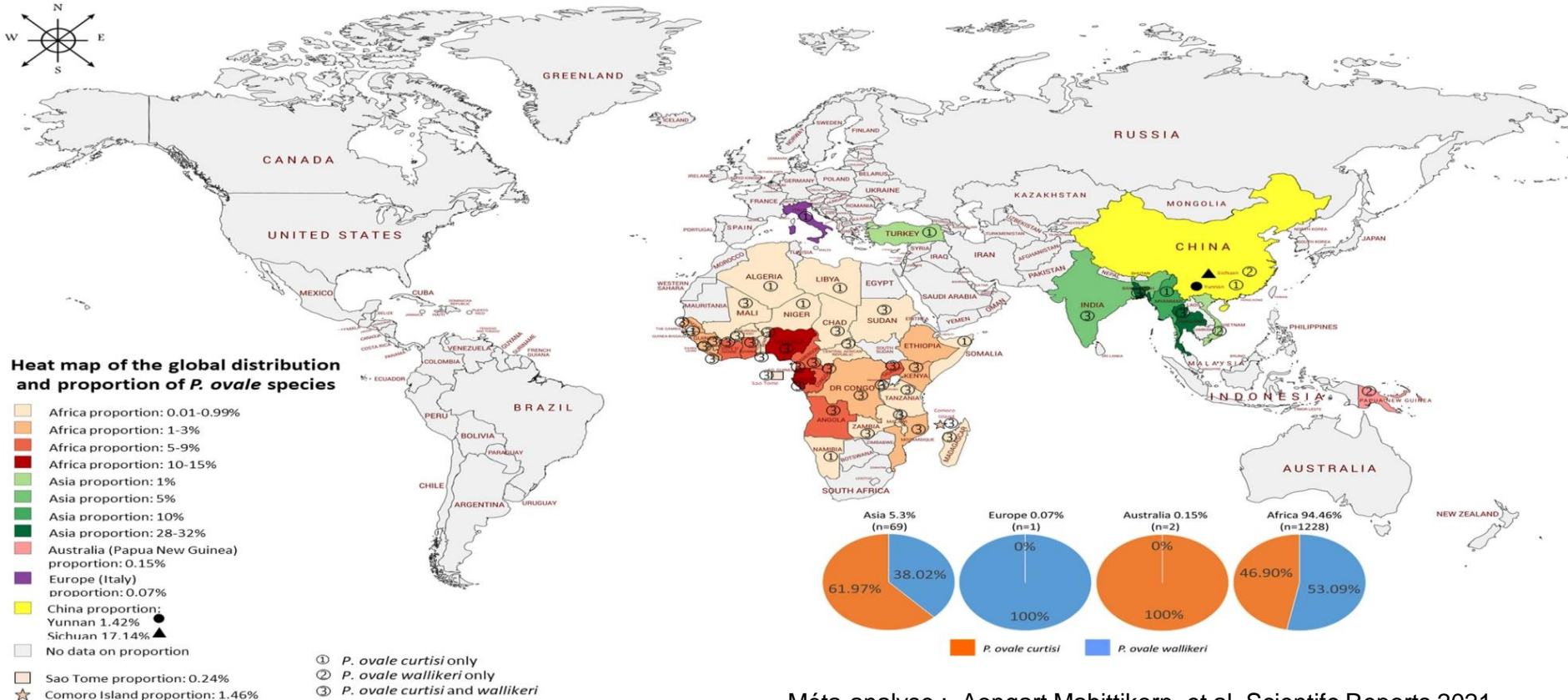
# Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

## ➤ *P. ovale curtisi/wallikeri* :

- Fièvre tierce bénigne
- **Rechutes** tardives = 5 ans

## *P. ovale curtisi*

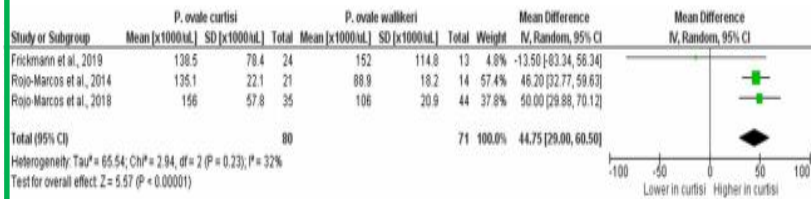
- + fréquent
- Cas importé en France



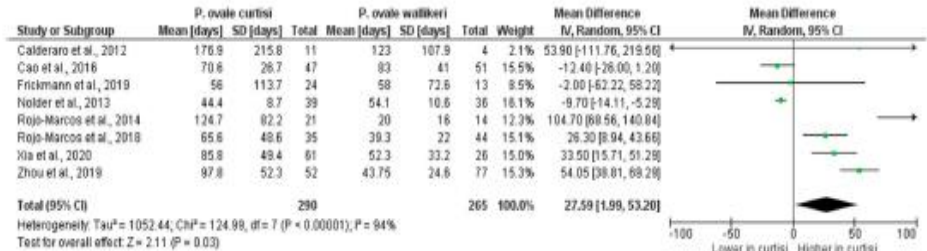


# Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

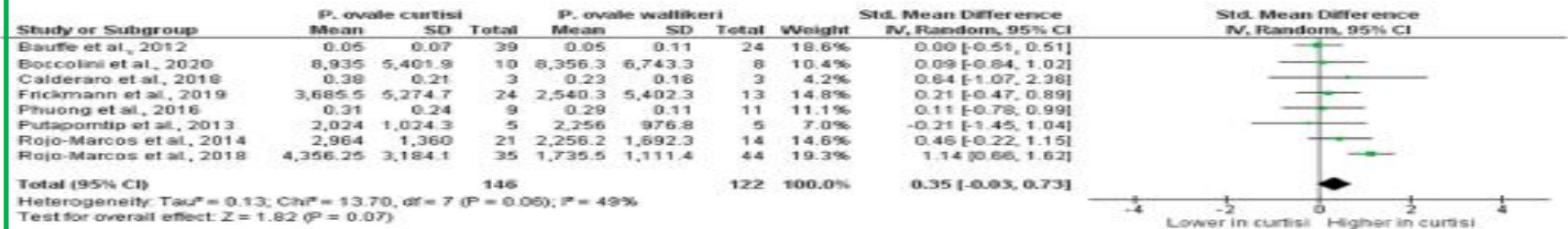
## *Plasmodium ovale wallikeri*



Taux de plaquettes plus basses



Délai incubation + longue



Parasitémie plus élevée

Aongart Mahittikorn et al, Scientific Reports 2021

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

Characteristic	<i>P. ovale curtisi</i> , n = 309	<i>P. ovale wallikeri</i> , 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)	

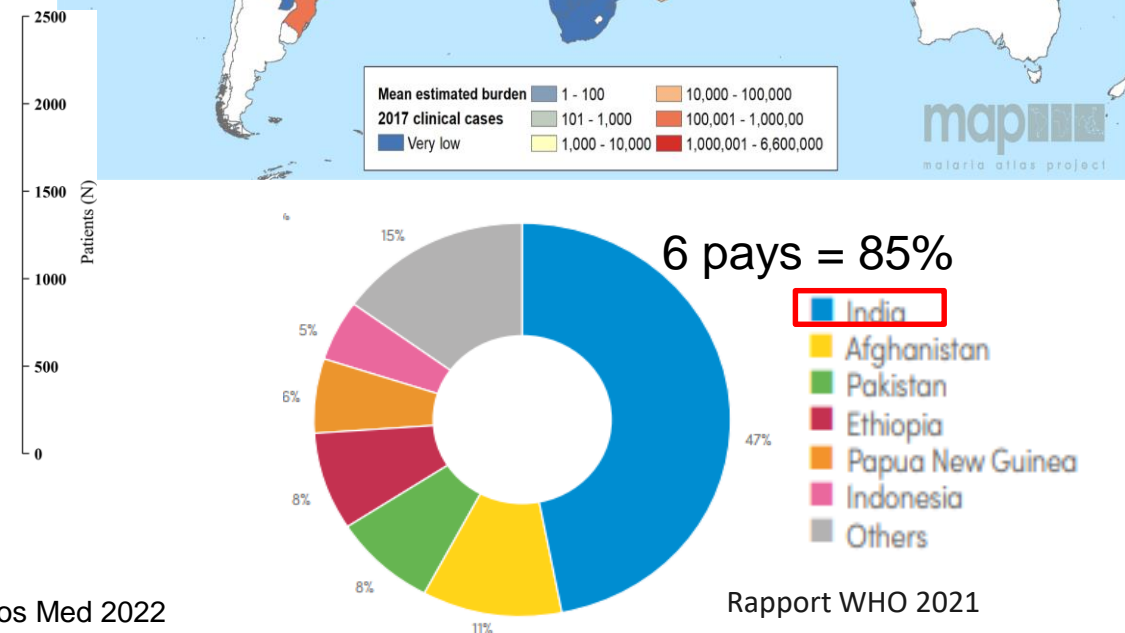
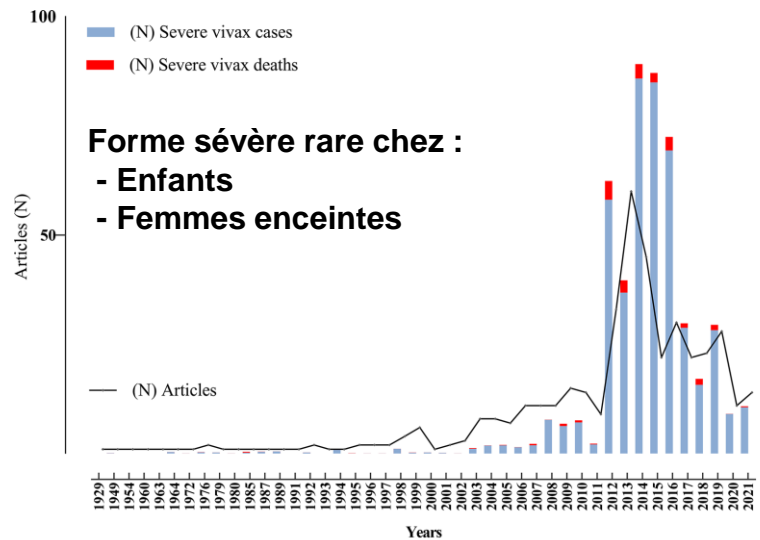
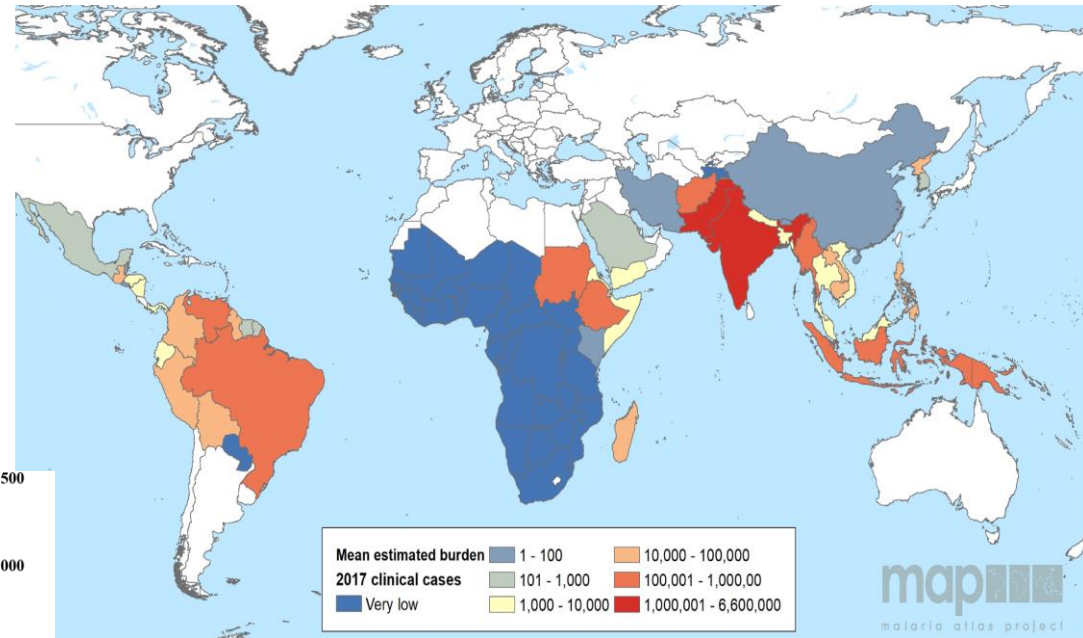
Joste v et al, Emerging Infectious Diseases 2021

*P. ovale wallikeri* :  
Forme plus grave ?

# Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

## ➤ *P. vivax* :

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



\*14 articles with unspecified number of severe patients.

59 articles with no outcomes.

# Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

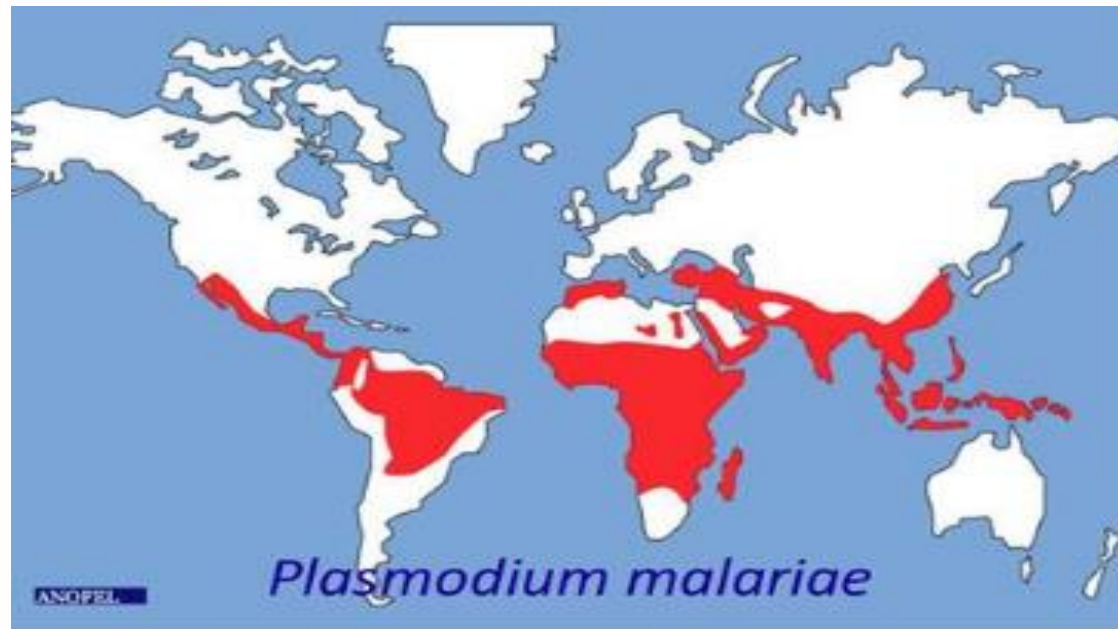
## ➤ *P. malariae* :

Plus sporadique avec fièvre quarte

Complications rénales possibles (1 décès en 2021 en France)

**Recrudescences tardives (20 ans)**

Résistance à la chloroquine en Indonésie





Pays fortement touchés par *P. knowlesi*

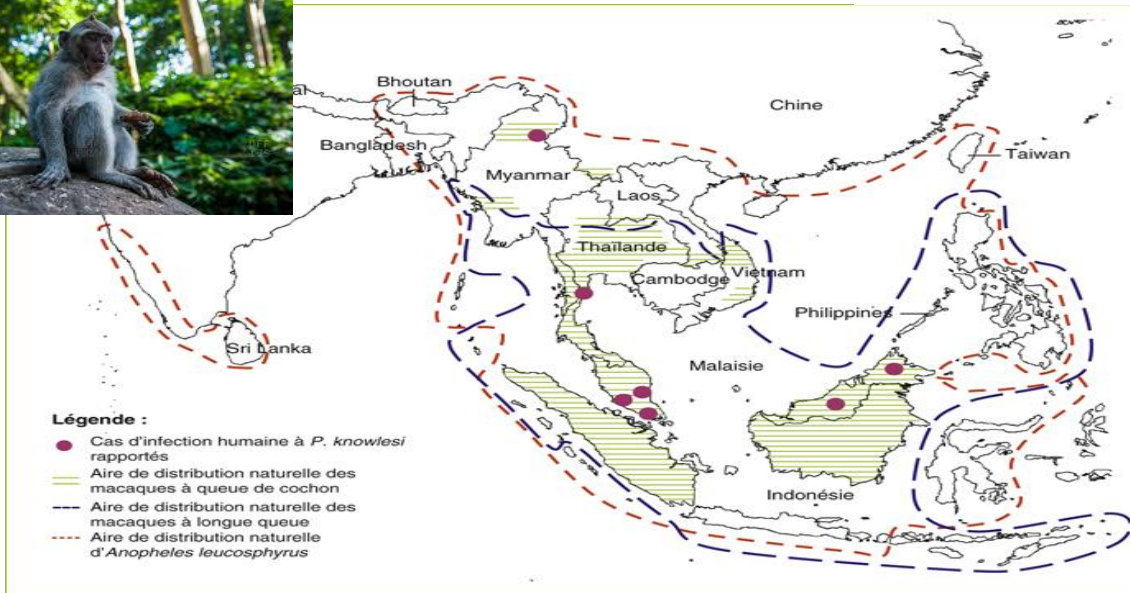
# Répartition géographique des espèces plasmodiales et spécificités

## ➤ *P. knowlesi*

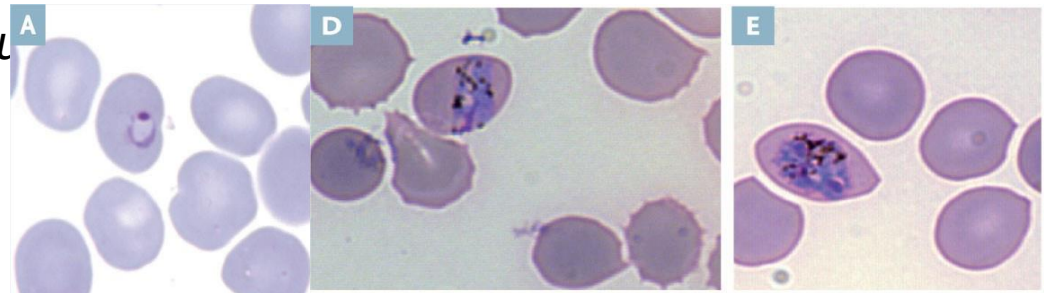
Sud Est Asiatique +++  
zone forestière

Formes graves possibles  
(10%)

Depuis 2004, 6 cas en France



Aspect microscopique : *P. falciparum*

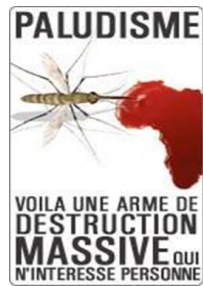


TDR : HRP2 - / pan LDH variables

**Le diagnostic biologique repose sur la PCR +++**

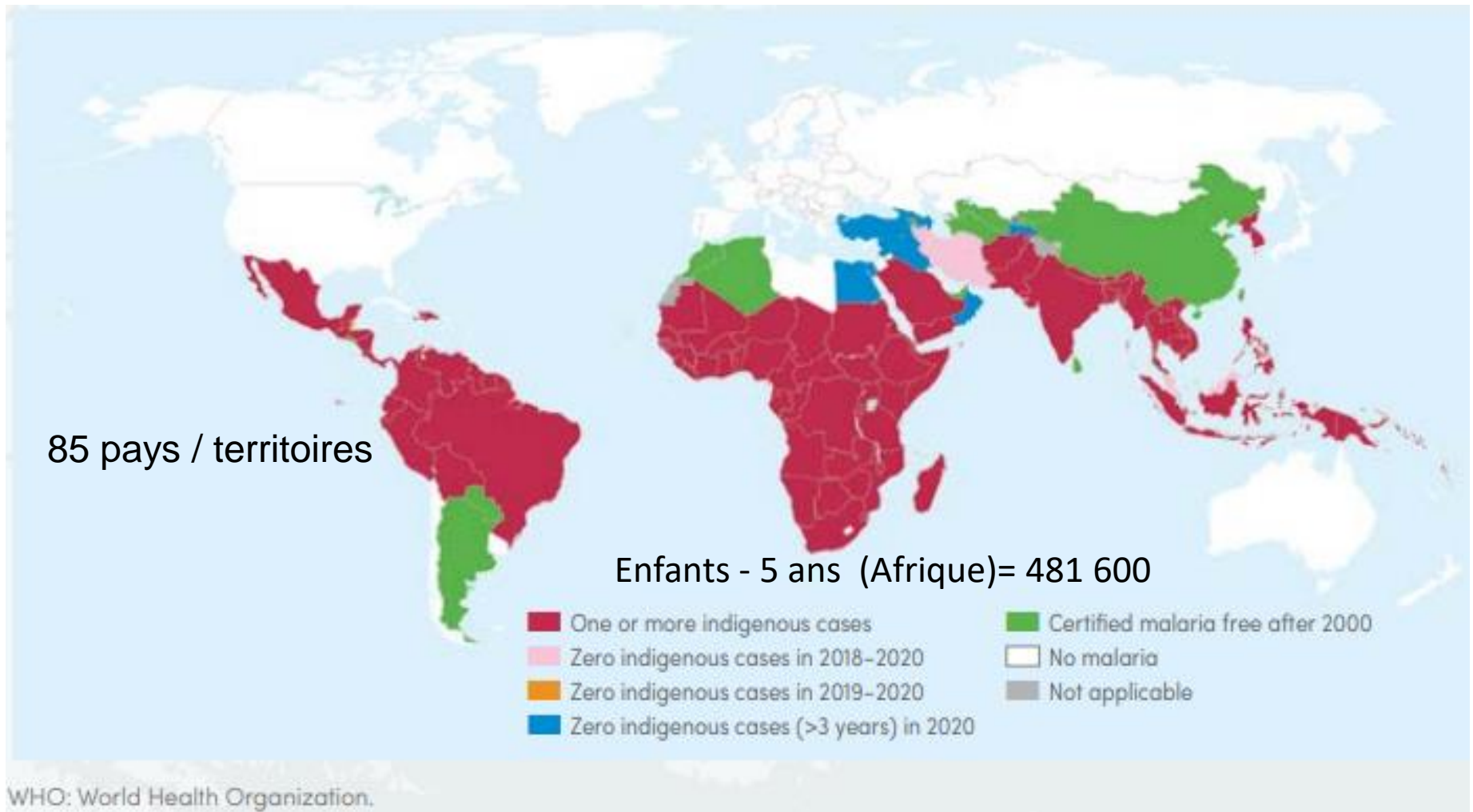




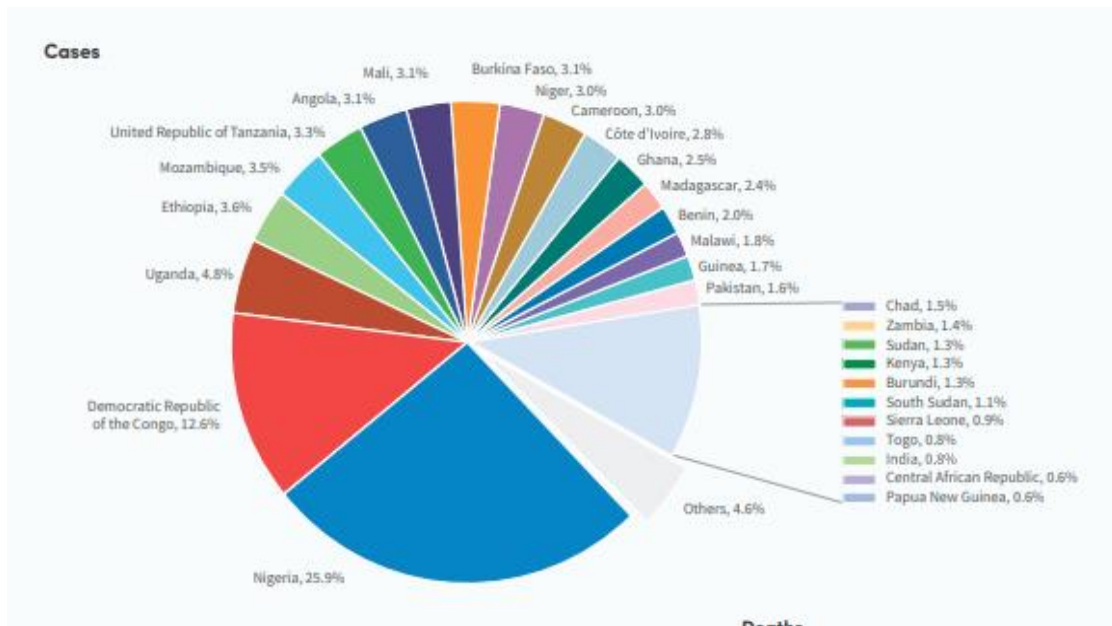


# Données épidémiologiques mondiales

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

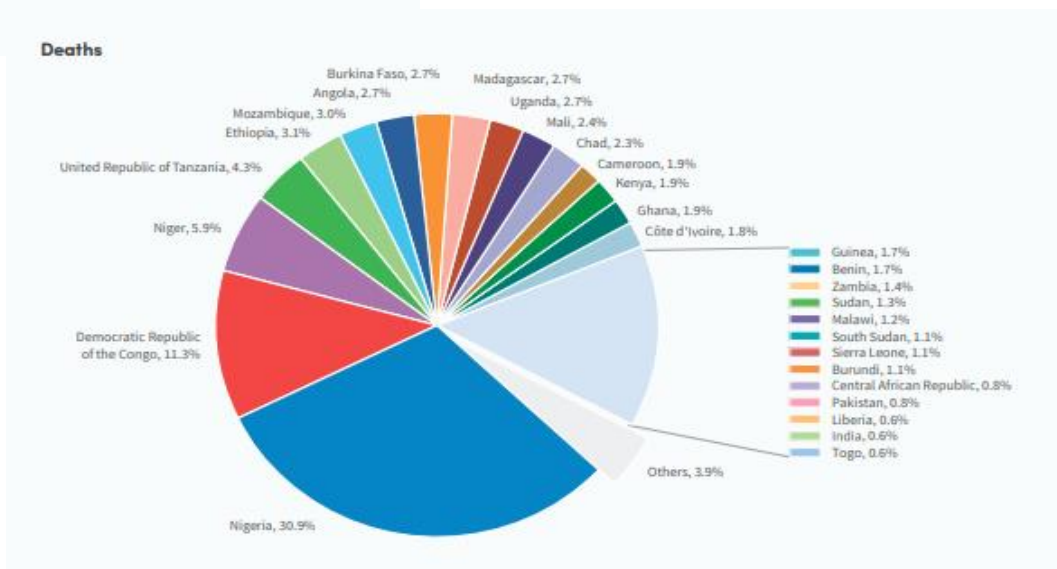


# Données épidémiologiques mondiales



Afrique subsaharienne

- 94 % de nouveaux cas
- 95 % des décès



# 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

Région de l'OMS	Nombre de cas (en milliers)				Variation	Nombre de décès				Variation
	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 %
<b>Monde</b>	<b>262 000</b>	<b>264 000</b>	<b>243 000</b>	<b>214 000</b>	<b>-18 %</b>	<b>839 000</b>	<b>738 000</b>	<b>554 000</b>	<b>438 000</b>	<b>-48 %</b>
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



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		
	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



## Afrique

**Toutefois...**

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

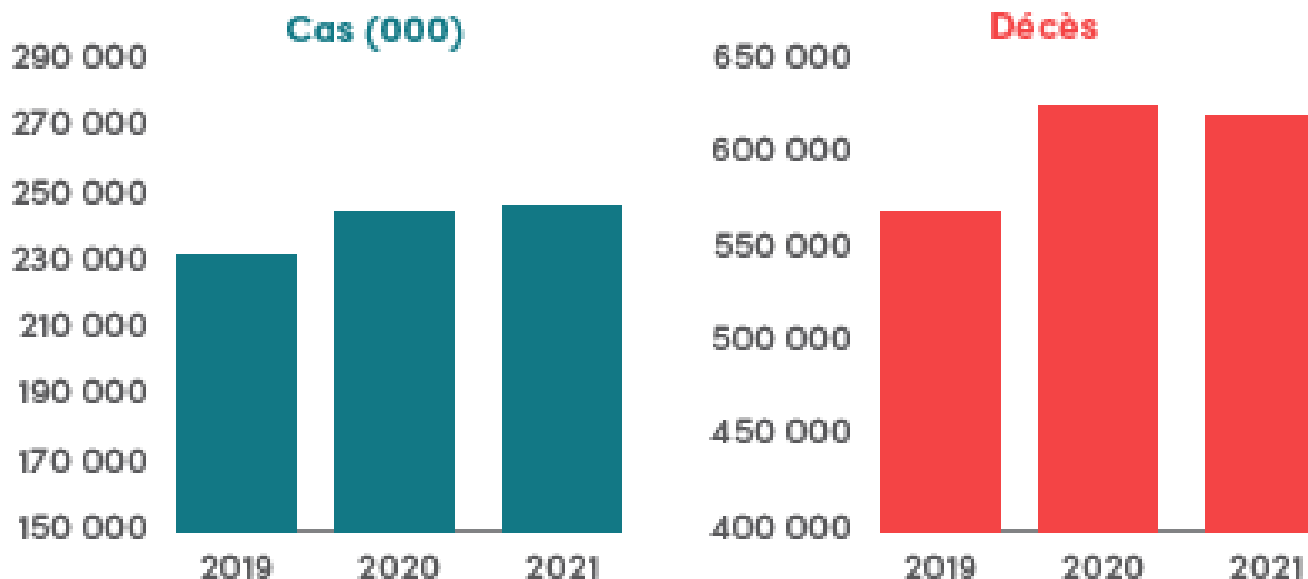
Paludisme, la guerre d'usure (10/10). Les investissements actuels ne représentent que 41 % du budget nécessaire pour atteindre les objectifs fixés par l'OMS.

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 %**



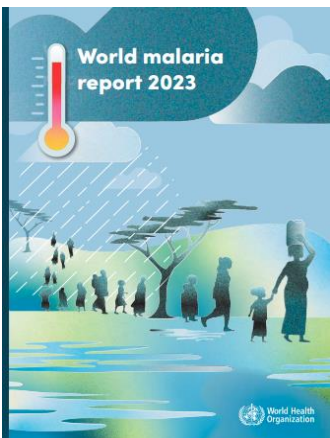
# Influence de facteurs exogènes sur la dynamique des cas & décès (ex Covid-19)



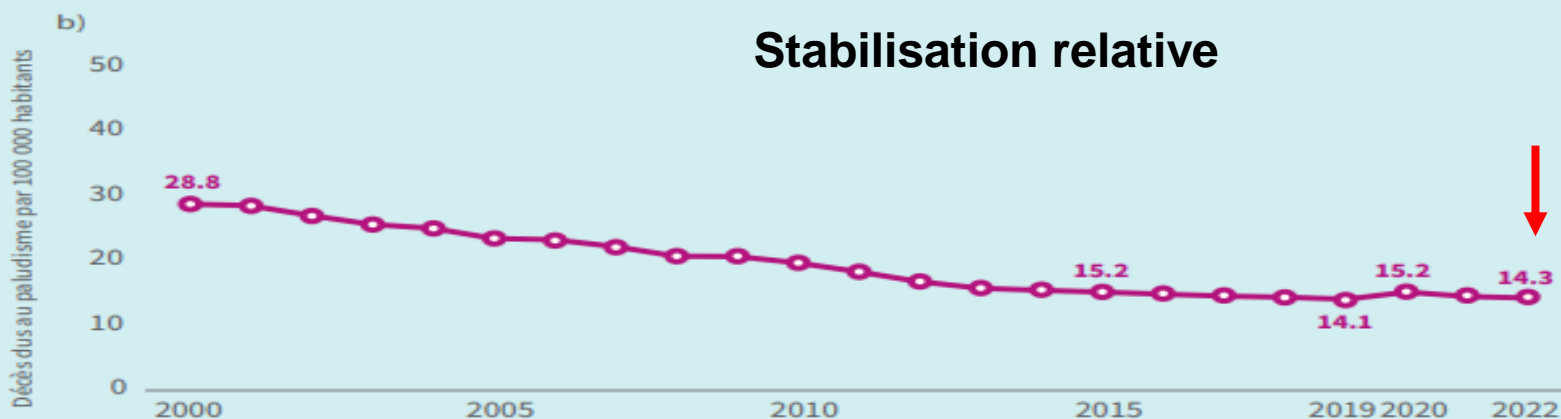
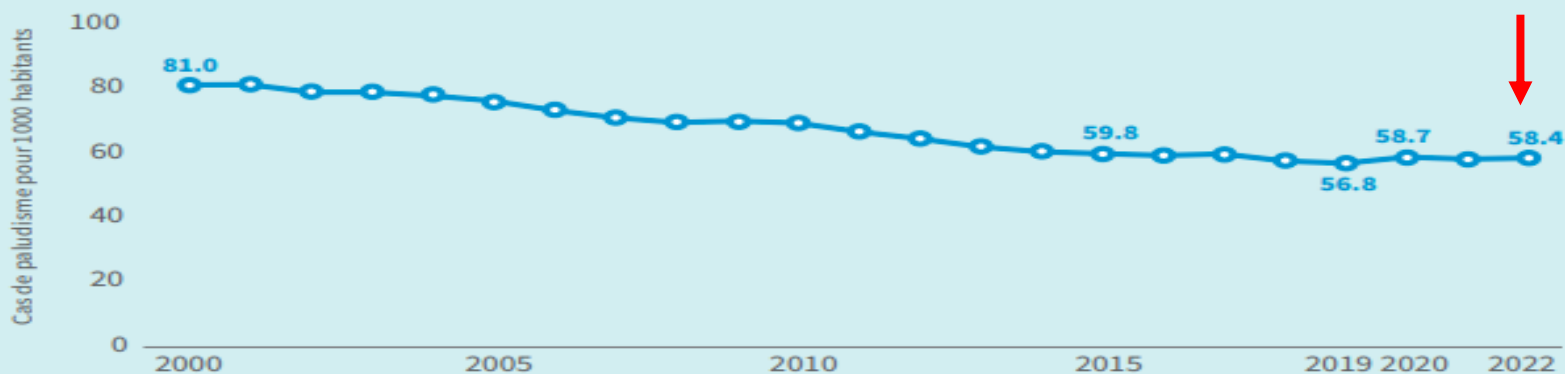
Rapport du WHO 2022

## **Perturbations :**

- Livraisons de moustiquaires
- Diagnostic (398 Millions en 2020 vs 450 en 2019)
- Traitement insuffisant



## Incidence des cas de paludisme et décès chez population à risque

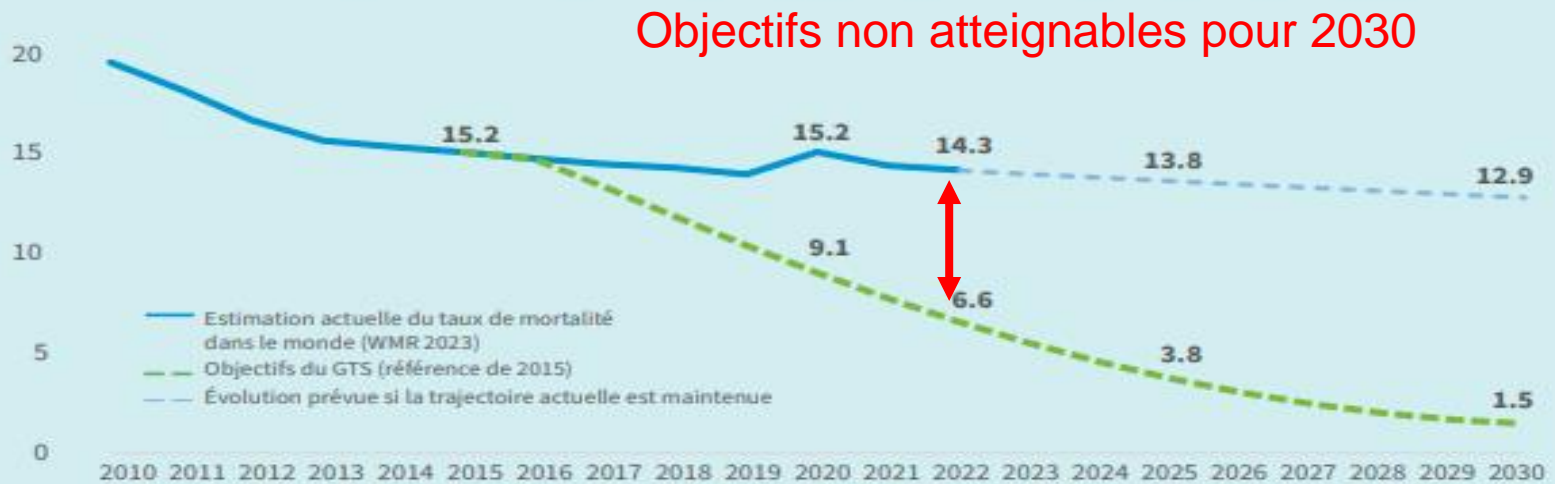


Comparaison entre les progrès réalisés concernant l'incidence de la maladie et le taux de mortalité dans le monde sur la base de deux scénarios : trajectoire actuelle maintenue (en bleu) et objectifs du GTS atteints (en vert)

Cas de paludisme / 1000 habitants



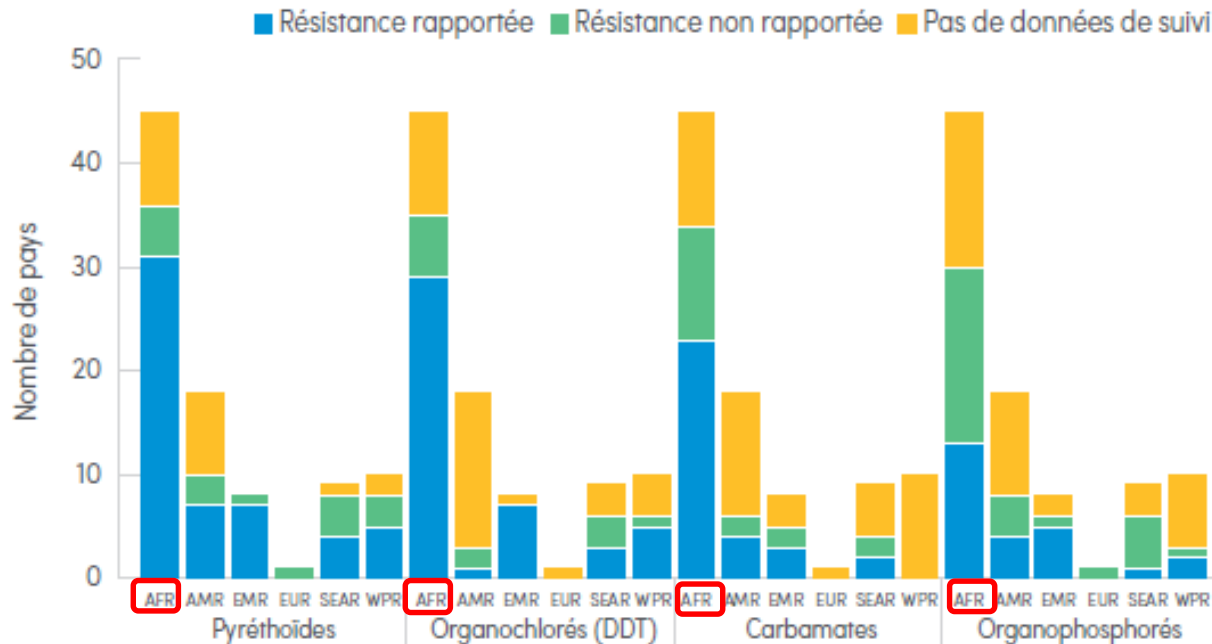
Décès au paludisme / 100 000 habitants





# Emergence d'Anophèles résistantes aux insecticides

Résistance aux insecticides et données de suivi dans les pays endémiques (en 2015), par classe d'insecticides et région de l'OMS, 2010-2015



DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane



- ❖ Modification cibles
- ❖ Surexpression enzymes détoxifiantes

- **Résistances** contre la plupart des insecticides liés à un **mésusage** des outils à disposition (répulsifs, pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide...)
- Majorité des résistances = en **Afrique**

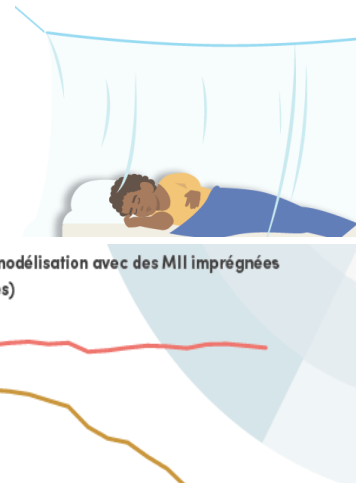
# Déclin de l'efficacité des moustiquaires

## Plusieurs écueils :

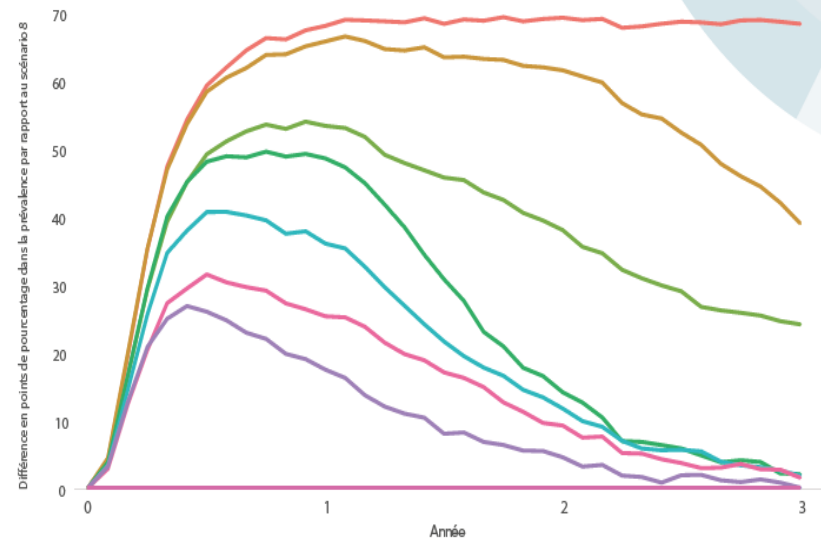
- ✓ Résistances aux insecticides
- ✓ Résistance physique dépend des matériaux
- ✓ Rétention de l'insecticide à la surface diminue au cours du temps
- ✓ Moustiquaires jetées trop rapidement

= nombre insuffisant

- ✓ Moustiquaires gardées trop lgtps



Dégradation séquentielle de l'efficacité des MILD sur 3 ans (modélisation avec des MII imprégnées uniquement de pyréthoïdes)

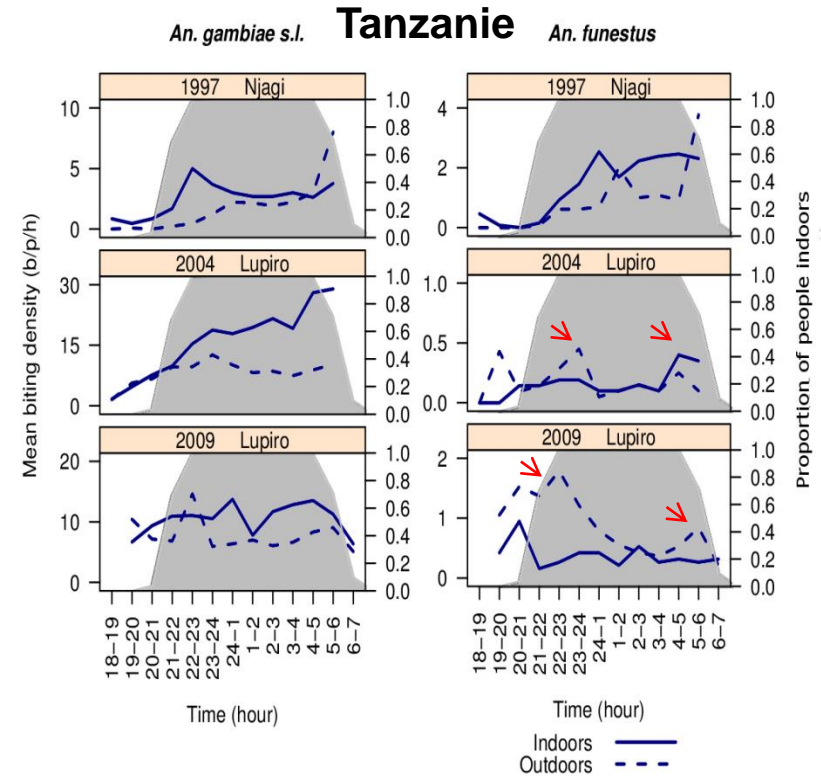
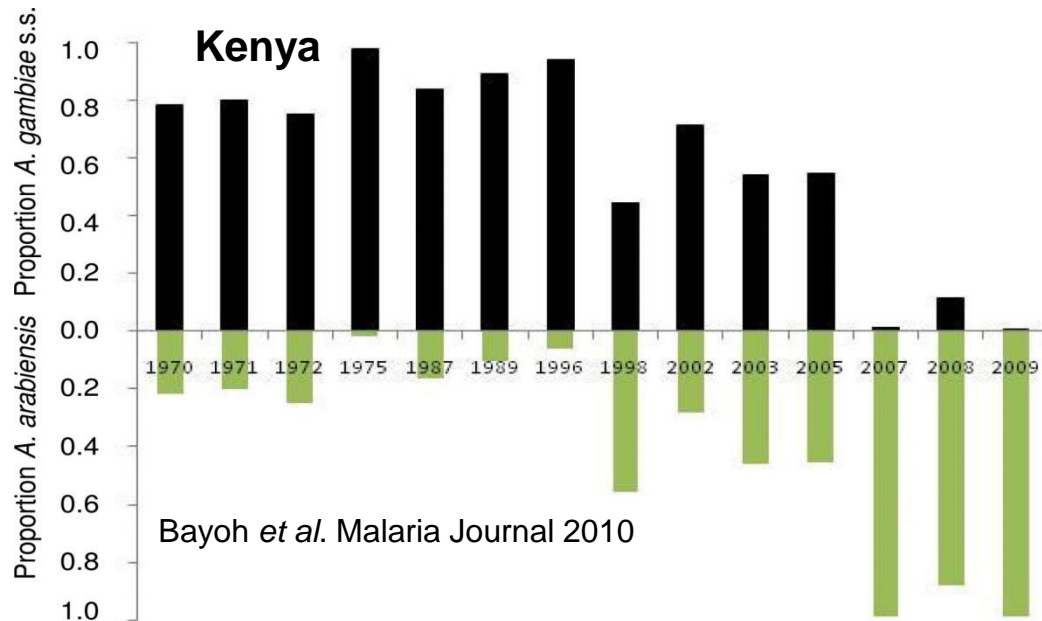


- Scénario 1 : moustiquaires « idéales », campagnes parfaites, taux d'utilisation parfait, moustiquaires conservées à vie
- Scénario 2 : moustiquaires « idéales », hormis l'effet insecticide qui diminue, campagnes parfaites, taux d'utilisation et temps de conservation parfaits
- Scénario 3 : moustiquaires « idéales », hormis l'effet insecticide qui diminue et les vecteurs qui n'y sont pas complètement sensibles, campagnes parfaites, taux d'utilisation et temps de conservation parfaits
- Scénario 4 : moustiquaires « réalistes » : la résistance des moustiquaires décroît, l'effet insecticide diminue et les vecteurs n'y sont pas complètement sensibles, campagnes parfaites, taux d'utilisation et temps de conservation parfaits
- Scénario 5 : moustiquaires « réalistes », campagnes réalistes (couverture de 87 %), taux d'utilisation et temps de conservation parfaits
- Scénario 6 : moustiquaires « réalistes », campagnes réalistes, taux d'utilisation réaliste (83 %), temps de conservation parfait
- Scénario 7 : moustiquaires « réalistes », campagnes réalistes, taux d'utilisation réaliste, temps de conservation réaliste (50 % des moustiquaires sont jetées après 1,9 an)
- Scénario 8 : aucune MILD utilisée au sein de la population

# Adaptation comportementale de l'Anophèle



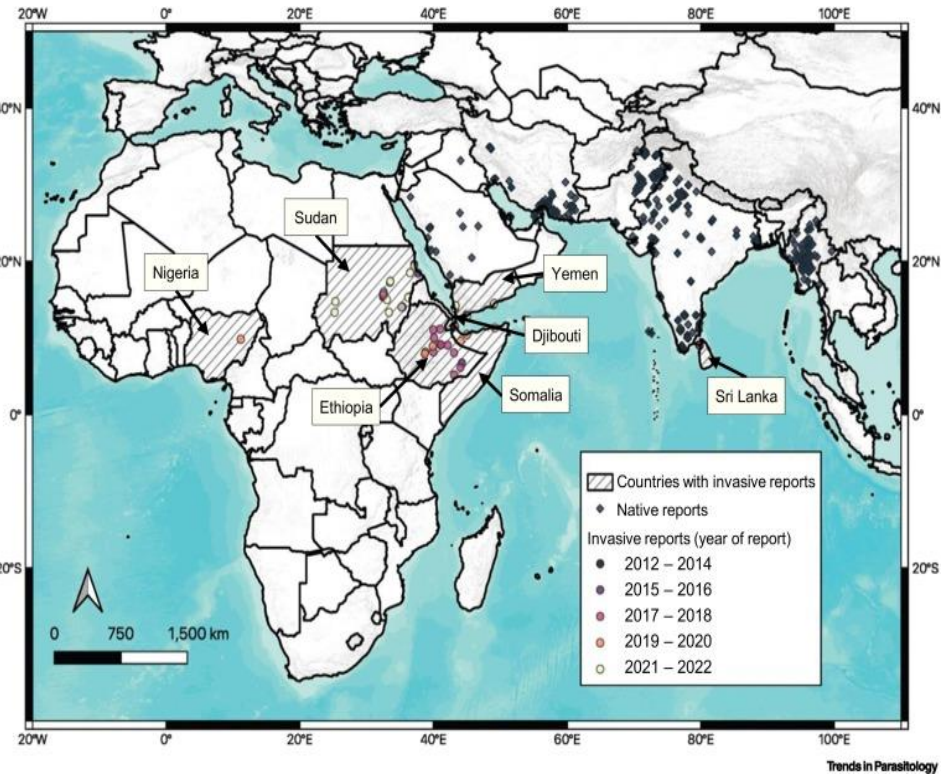
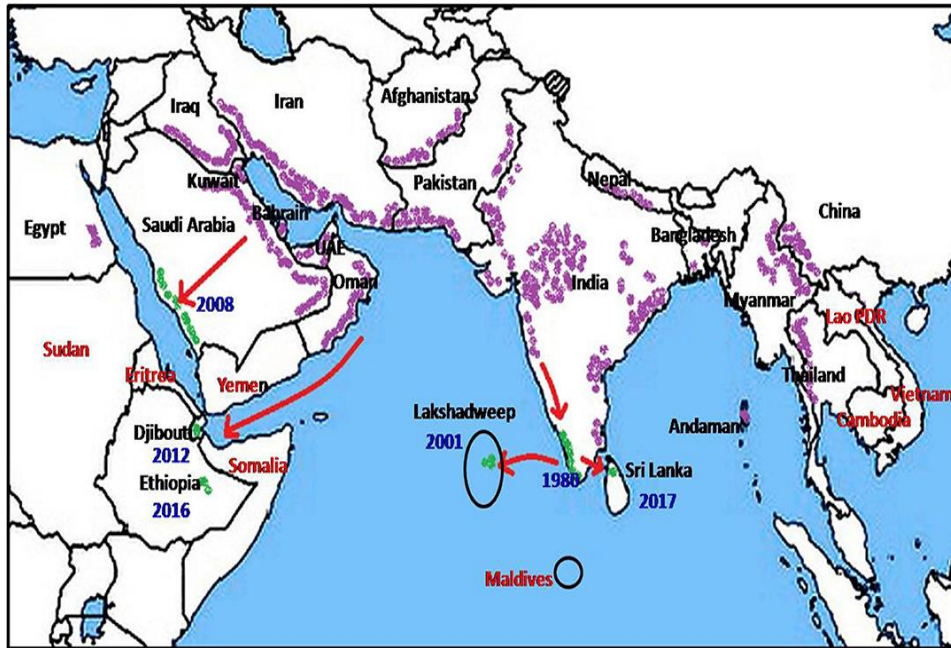
- Changement de l'espèce dominante



- 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

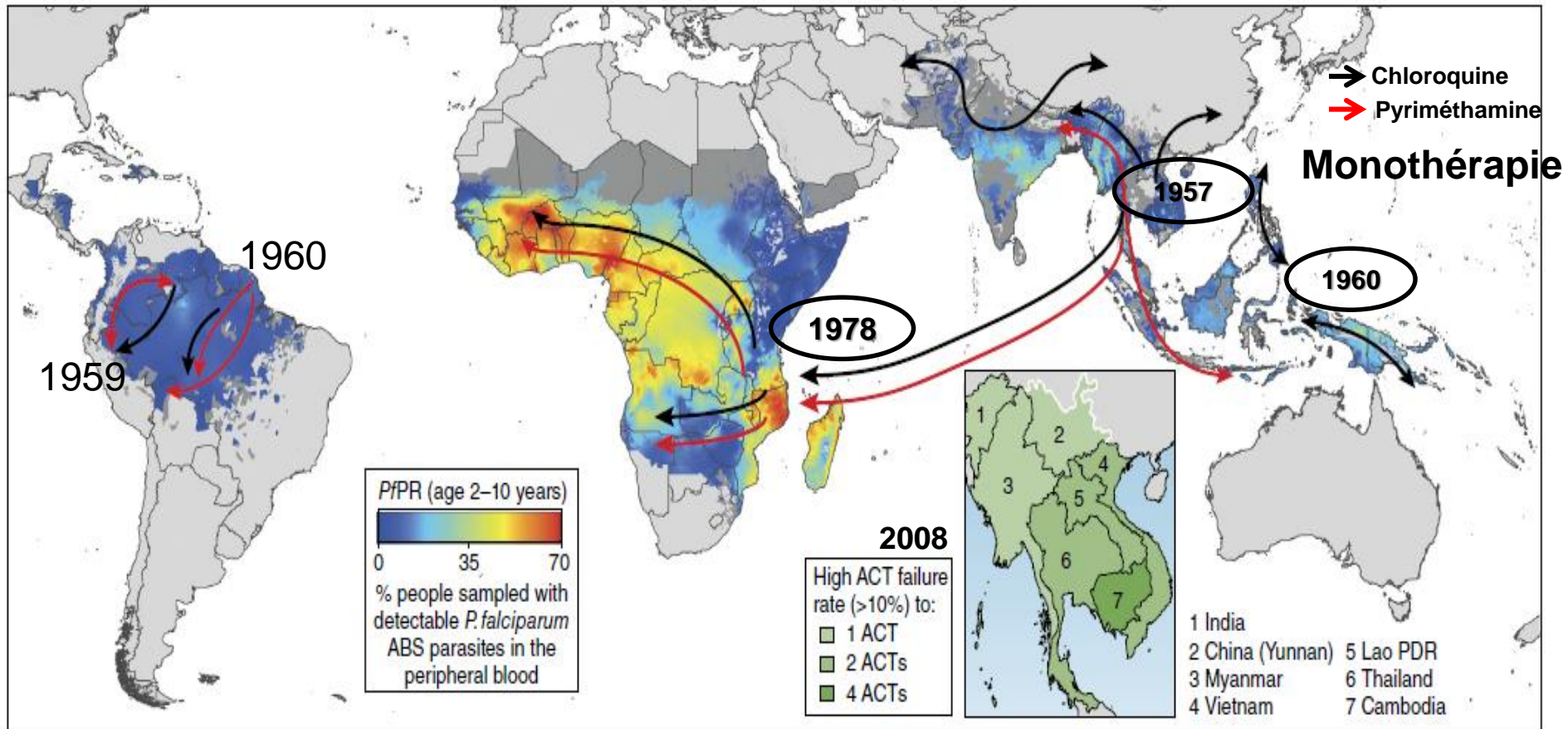
R aux principaux insecticides

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*



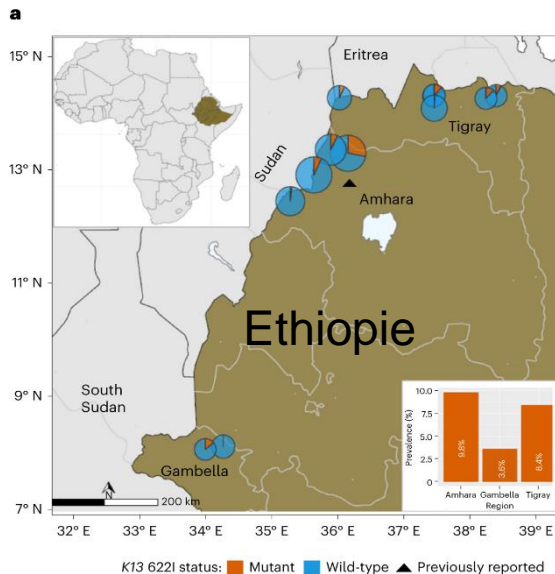
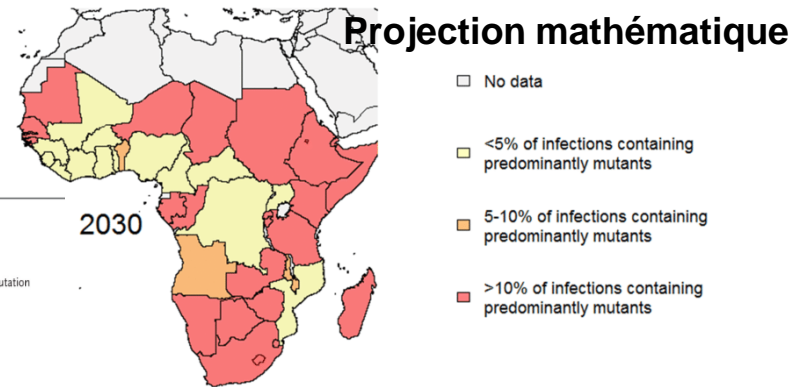
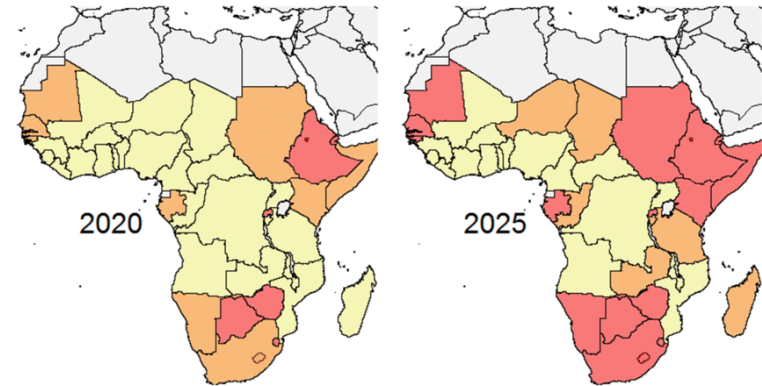
Transport actif ou modification de la cible  
(diminution PH) ?

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

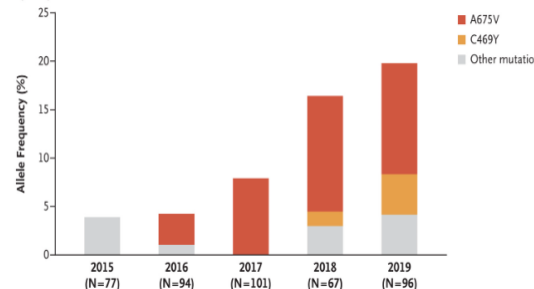
# Accroissement de *P. falciparum* de sensibilité diminuée à l'artémisinine en Afrique

- 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

Percentage of malaria cases where mutations conferring artemisinin resistance are the dominant strain



**c** Allele Frequency of kelch13



Ouganda

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

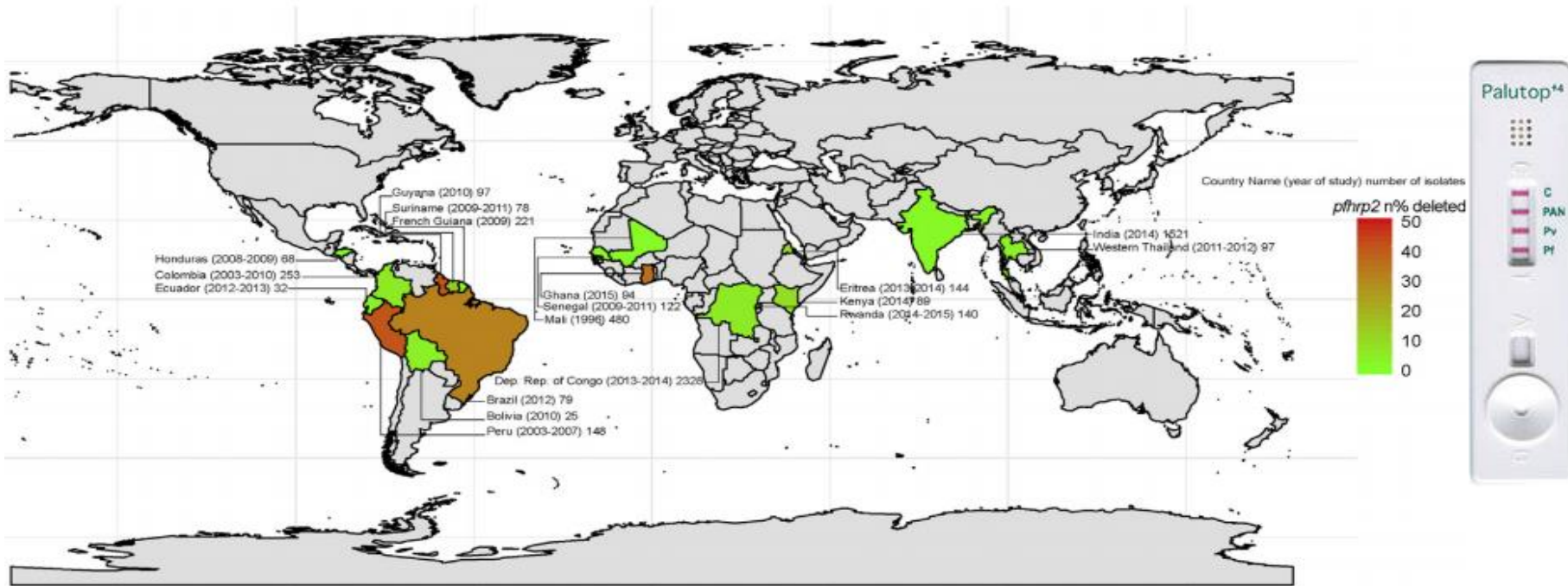


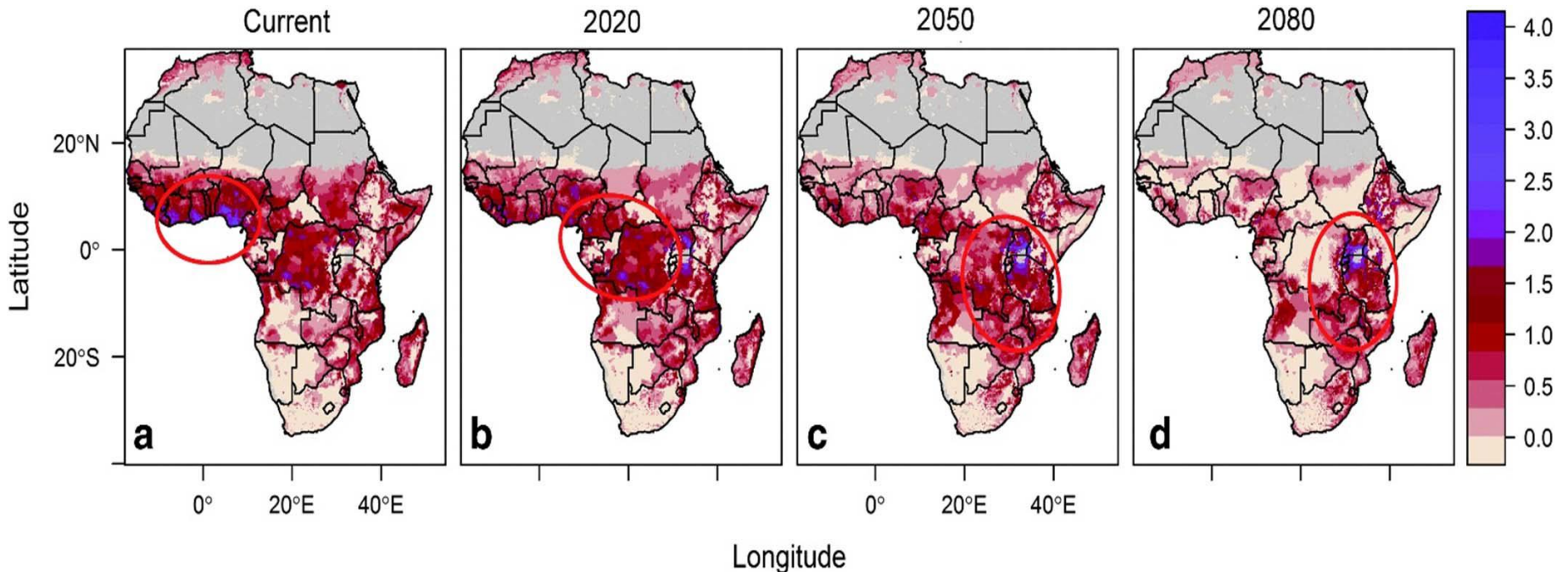
Fig. 1. Geographical distribution of the prevalence of *Plasmodium falciparum* parasites lacking the *pfhrp2* gene.

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

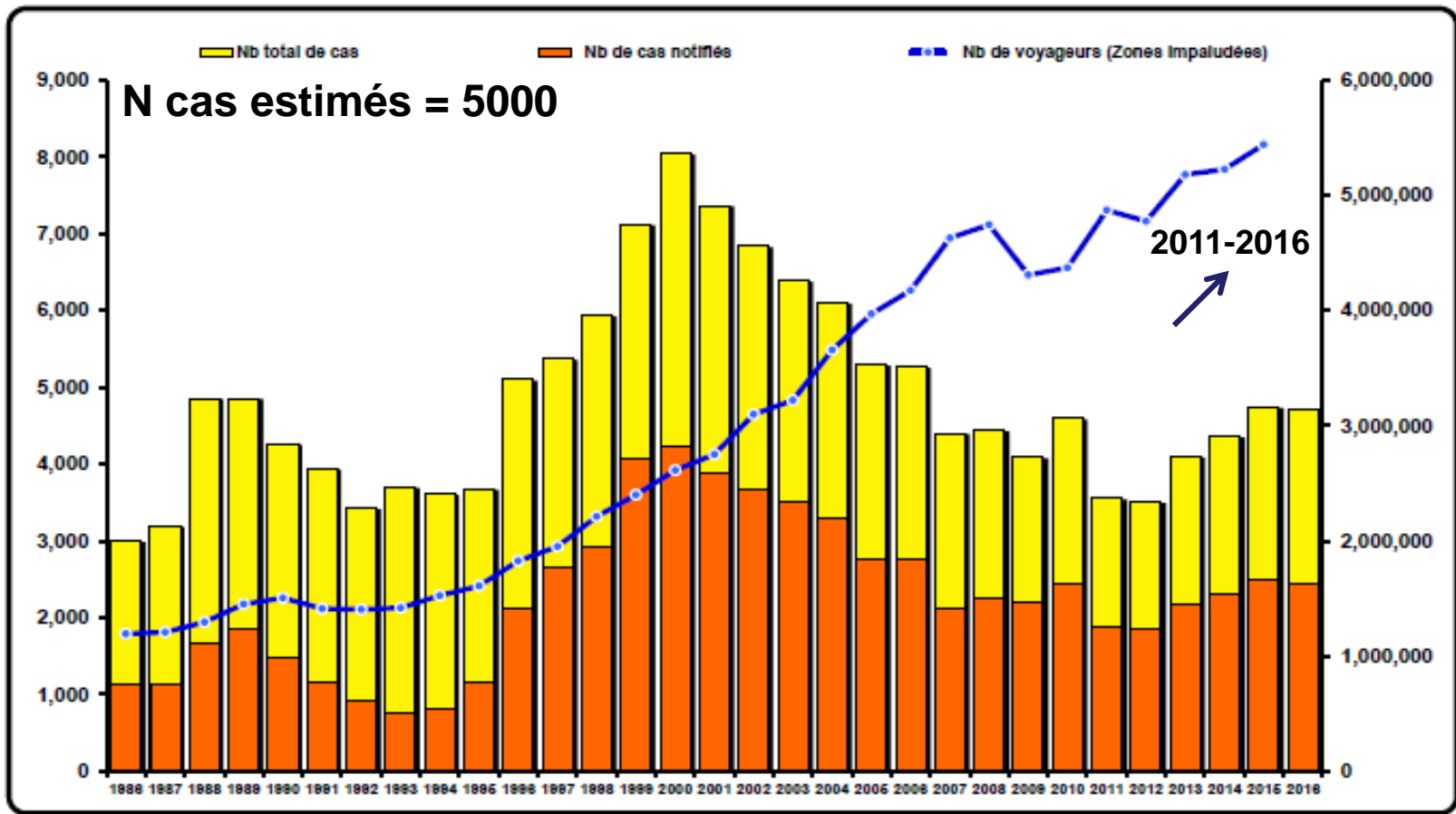


Echelle combinant : Durée d'aptitude à la transmission (0-12 mois) et la densité de population (log-transformé) (Point chaud)

- 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**



# Le paludisme d'importation en France métropolitaine



France = 1<sup>er</sup> pays occidentale en nombre de paludisme d'importation

# Le paludisme d'importation en France métropolitaine

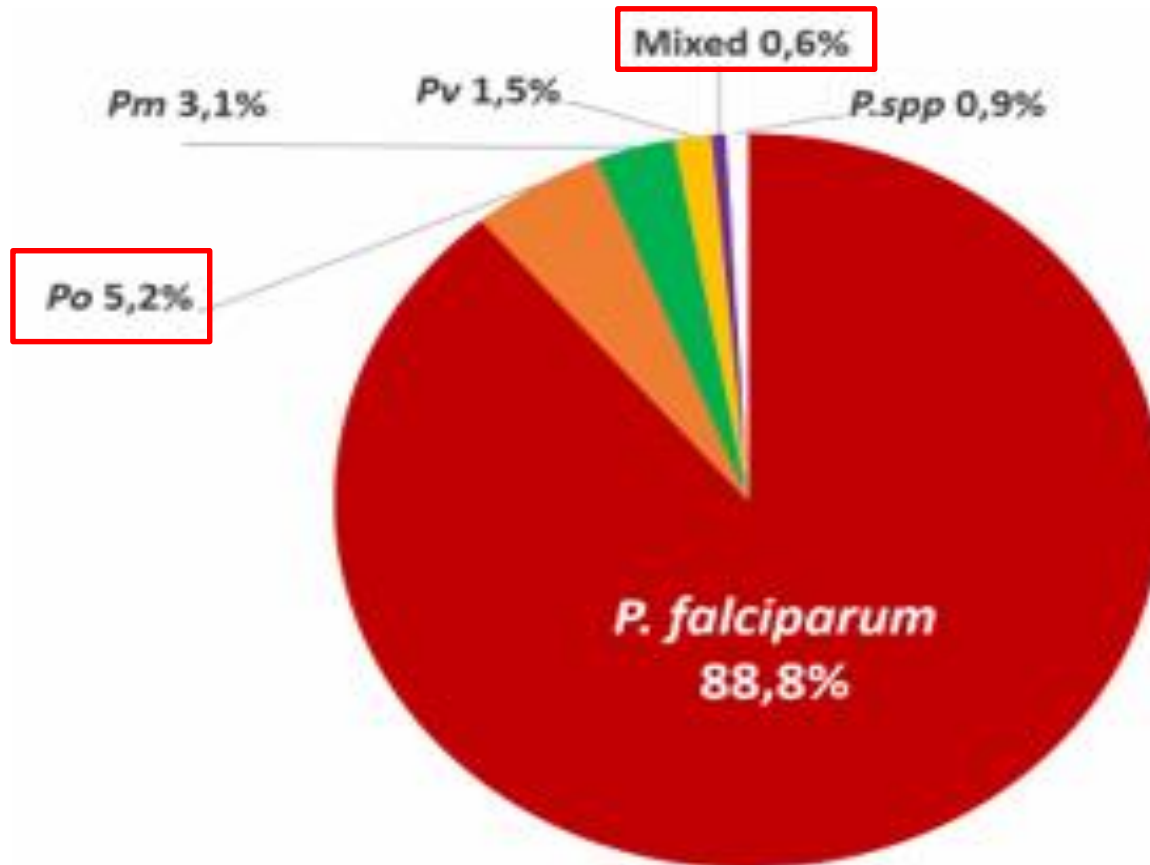
**Tableau 8.** Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique et de la région d'endémie visitée en 2016, France métropolitaine, n = 2019.

Régions Endémies Visitées	Civils Voyageurs		Civils Résidents		Militaires		Total	
	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%
<b>Sous-total Amérique</b>	<b>7</b>	<b>0,5 %</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>11</b>	<b>29,70 %</b>	<b>18</b>	<b>0,80 %</b>
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%
<b>Sous-total Afrique</b>	<b>1597</b>	<b>98,3%</b>	<b>346</b>	<b>96,7%</b>	<b>48</b>	<b>70,20 %</b>	<b>2005</b>	<b>97,50 %</b>
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%
<b>Sous-total Asie</b>	<b>16</b>	<b>1,0 %</b>	<b>12</b>	<b>3,4 %</b>	<b>96</b>	<b>0,00 %</b>	<b>4038</b>	<b>1,40 %</b>
<b>Les Antilles</b>	<b>3</b>	<b>0,2%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>3</b>	<b>0,1%</b>
<b>Pacifique</b>	<b>1</b>	<b>0,1%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>1</b>	<b>0,0%</b>
<b>Total</b>	<b>1624</b>	<b>100,0%</b>	<b>358</b>	<b>100,0%</b>	<b>37</b>	<b>100,0%</b>	<b>2019</b>	<b>100,0%</b>

SAP : sans autre précision

# Le paludisme d'importation en France métropolitaine

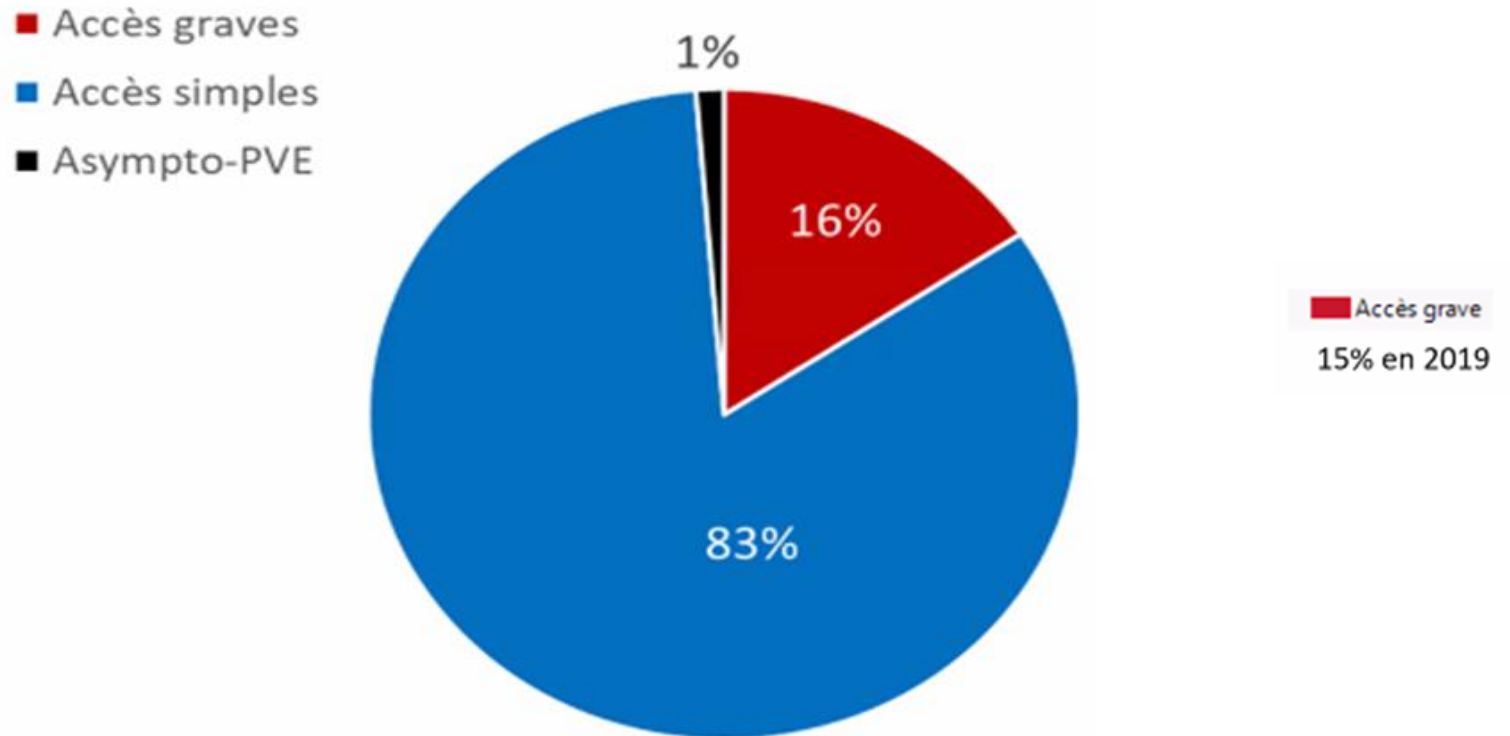
*Identification moléculaire et microscopique*







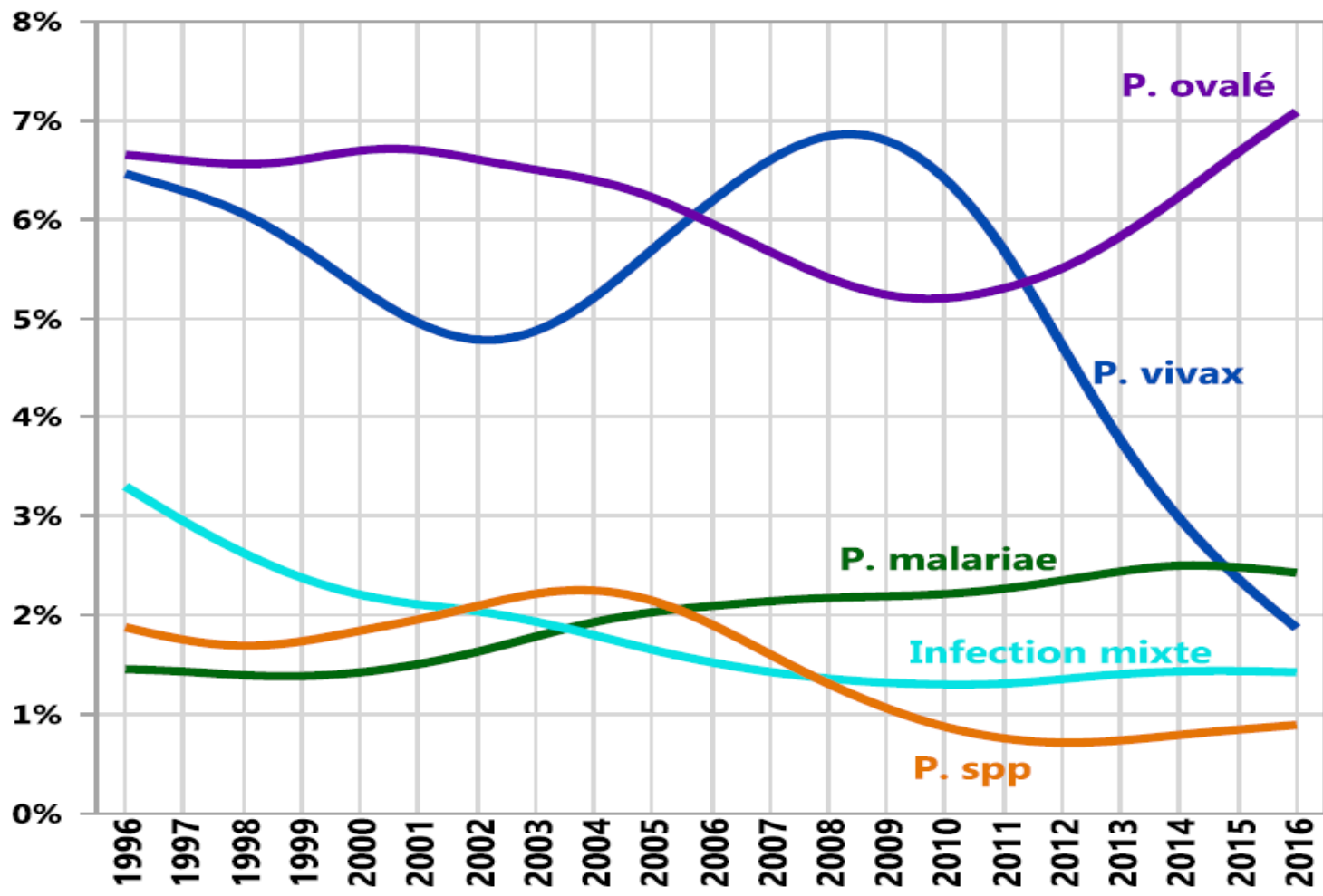
# Le paludisme d'importation en France métropolitaine



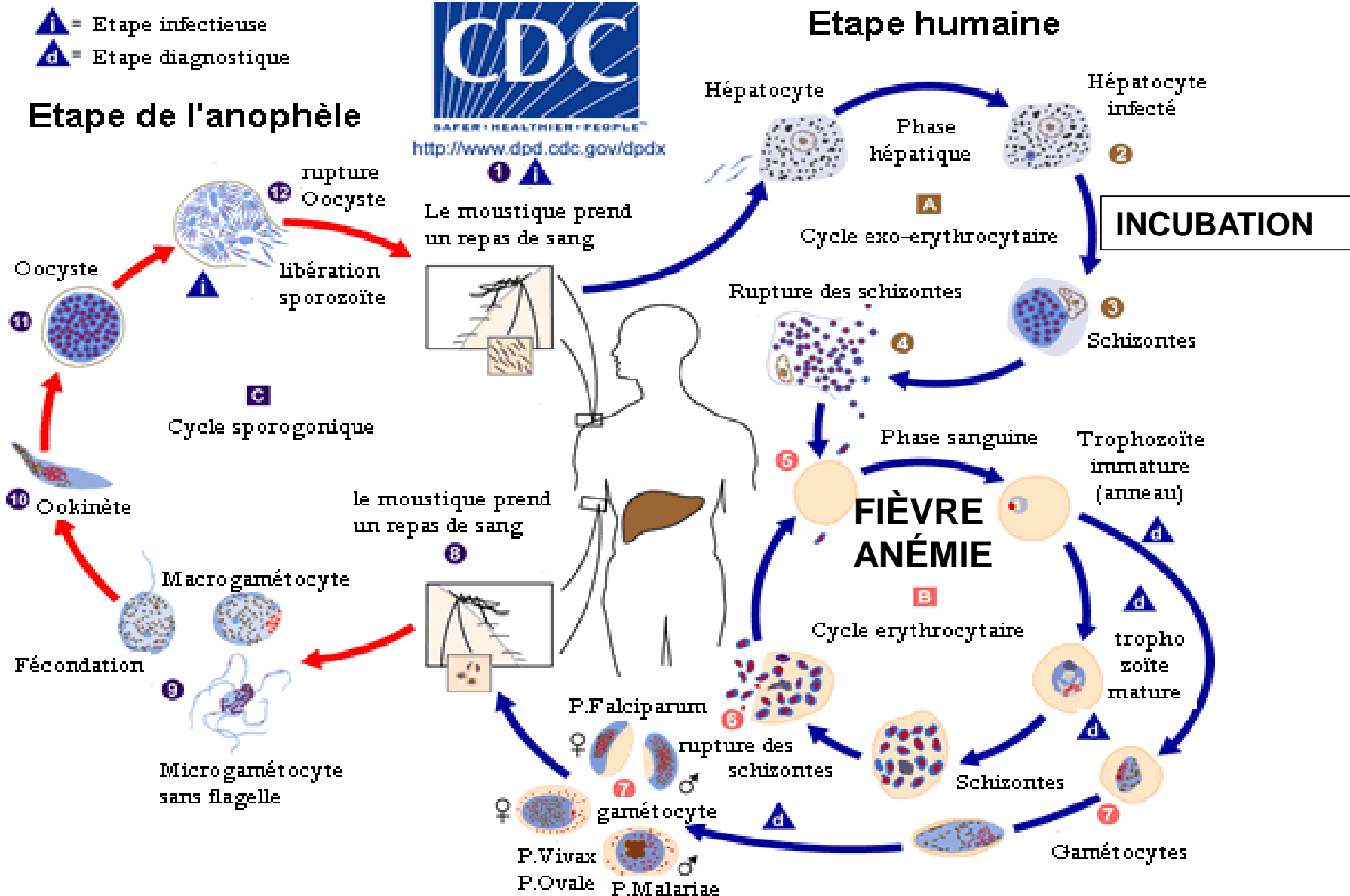


# Le paludisme d'importation en France métropolitaine

Répartition des cas par espèces, 1996-2016



# Cycle évolutif de *Plasmodium*



# CARACTERISTIQUES PROPRES A CHAQUE ESPECE

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

En l'absence de traitement synchronisation du cycle erythrocytaire



# TRADUCTION SYMPTOMATOLOGIQUE

INCUBATION

ACCES PALU

ACCÈS SCHIZOG.

TARDIFS

*P. falciparum*

7 - 12 J

97% cas dans les 2 mois

+ 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

# Accès palustre simple

**TOUTE FIEVRE CHEZ UN PATIENT DE RETOUR DE ZONE D'ENDEMIIE**

**TOUTE FIEVRE DOIT FAIRE RECHERCHER LA NOTION DE VOYAGE**

MALARIA Symptoms



High fever



Chills



Headache



Muscle aches



Tiredness



Nausea



Vomiting



Diarrhea

« 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 perniciosus : 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*

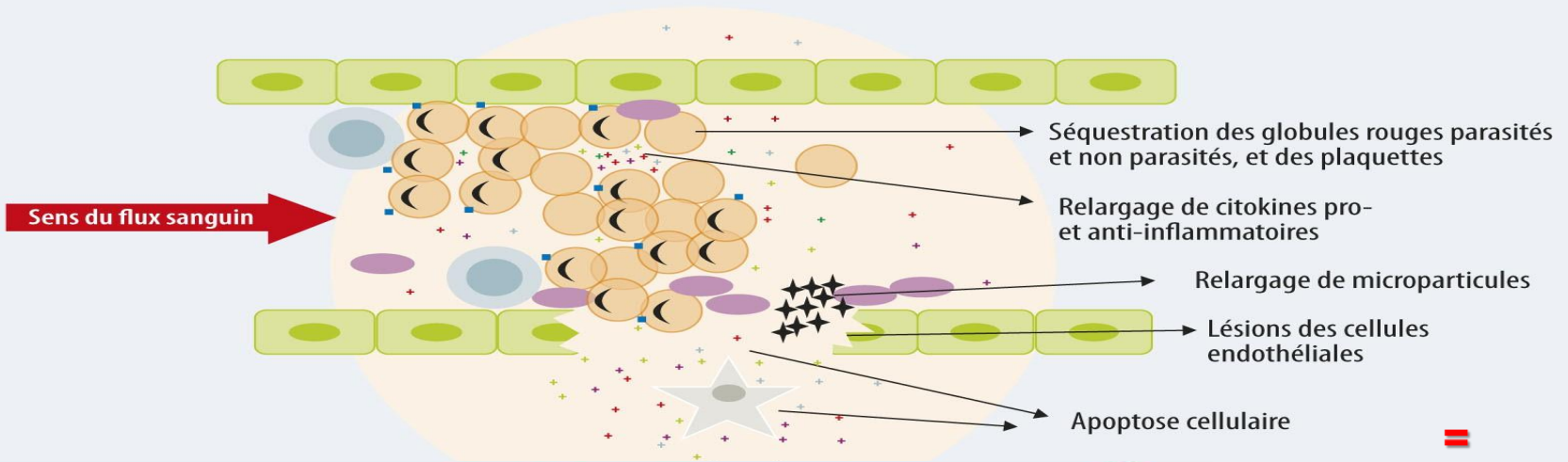
→ **traitement d'urgence**

**Non traité: issue fatale en 2-3 jours**

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

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

- |   |                        |   |                 |
|---|------------------------|---|-----------------|
|  | Cellule endothéliale   |  | Plaquette       |
|  | Globule rouge parasité |  | Microparticules |
|  | PfEMP 1                |  | Neurone         |
|  | Globule rouge          |  | Cytokines       |
|  | Globule blanc          |   |                 |



**Anoxie tissulaire**

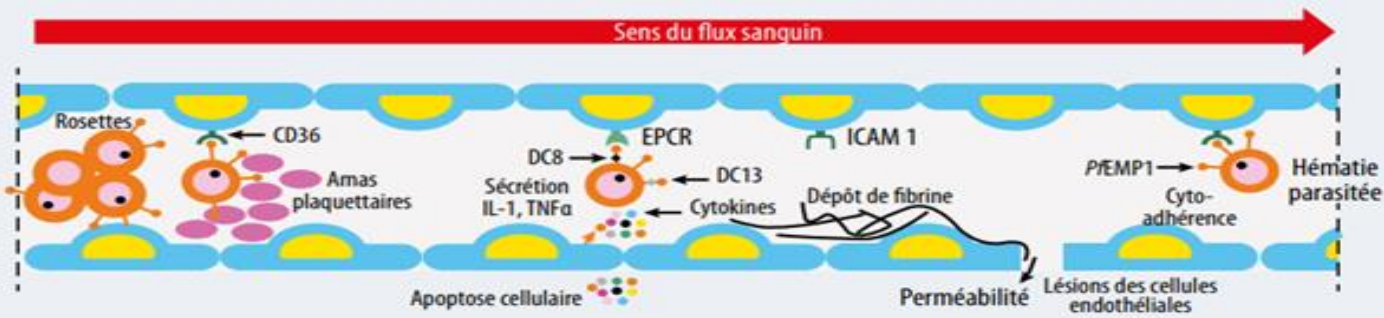


Figure 1. Résumé des principaux mécanismes du neuropaludisme.



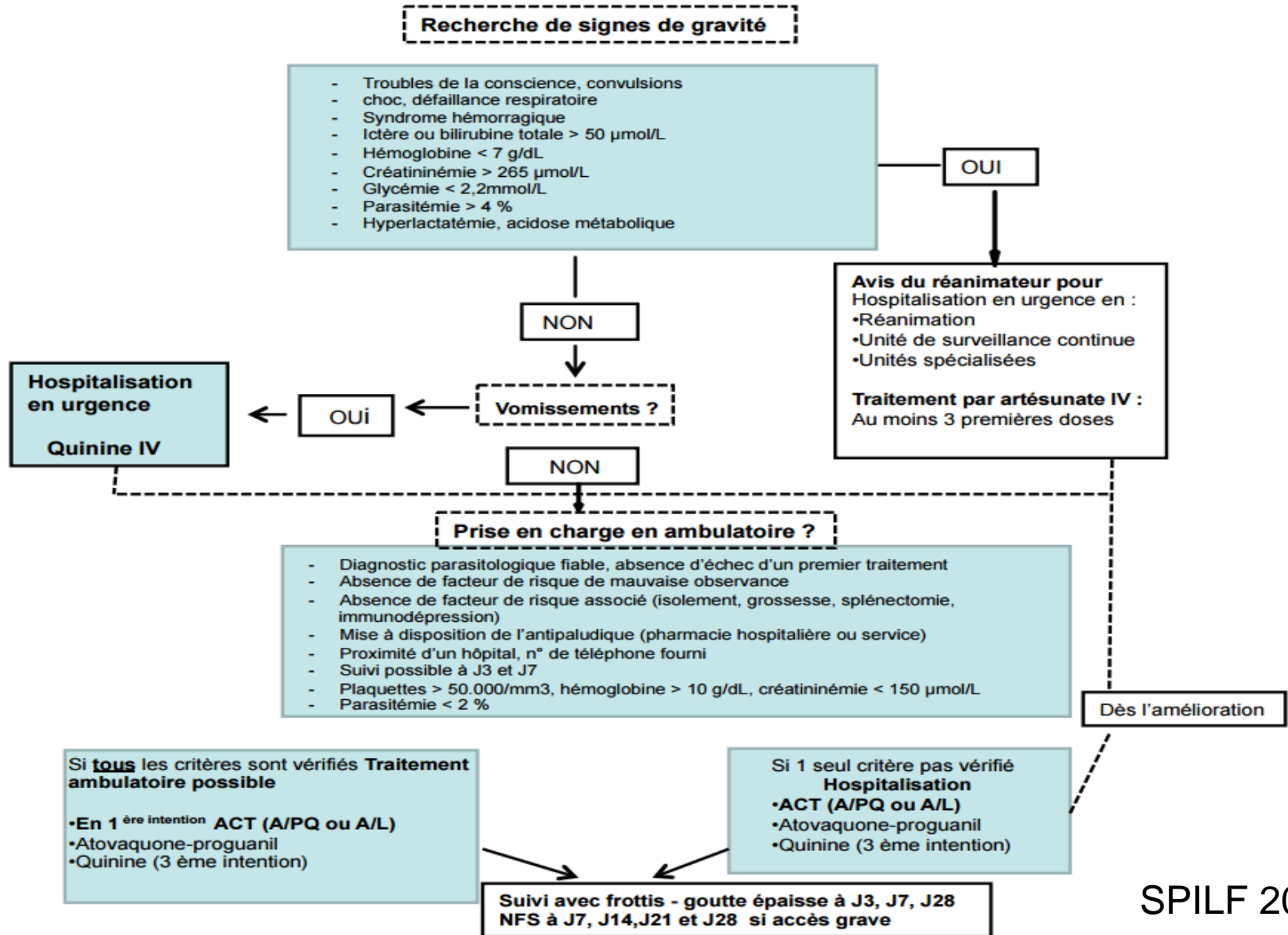
TUE6-166-1 : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *Plasmodium falciparum* (Prise en charge et prévention du paludisme d'importation Mise à jour 2017 des RPC 2007)<sup>4,5</sup>

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 <sub>2</sub> /FIO < 300 mmHg - si non ventilé : PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 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 <i>a fortiori</i> > 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. <sup>4</sup> 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. <sup>5</sup> 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



**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
<b>Artémimol + pipéraquine</b> <b>Eurartésim®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Posologie simple</li> <li>. Prise à jeun</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Troubles de la conduction</li> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	3 cp en 1 prise/jour, à jeun pendant 3 jours consécutifs  (4cp si P >75kgs)
<b>Artéméther+ Luméfantrine</b> <b>Riamet®</b>	1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Clairance parasitaire rapide</li> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faible biodisponibilité (luméfantrine)</li> <li>Troubles de la conduction</li> <li>. Interactions médicamenteuses (Inhibiteur du CYP3A4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. QT long*</li> <li>. Troubles de conduction intraventriculaires de haut degré</li> <li>. Prise récente ou concomitante de médicaments allongeant le QT</li> <li>. Déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie)</li> <li>. contre-indiqué si grossesse (1<sup>er</sup> trimestre) et allaitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Allongement du QT sans traduction clinique</li> <li>. Céphalées, vertiges</li> <li>. Troubles digestifs</li> </ul>	. 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) . A partir de 35 kgs.
<b>Atovaquone+ Proguanil</b> <b>Malarone®</b>	2 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement court</li> <li>. Tolérance générale</li> <li>. Génériques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Vomissements</li> <li>. Faible biodisponibilité</li> </ul>	Aucune sauf allergie à l'un des constituants Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)	Nausées et vomissements	. 4 cp en 1 prise par jour pendant 3 jours au cours d'un repas soit 12 cps au total . A partir de 40 kgs
<b>Quinine</b> . Quinimax Cp à 500 et 125mg . Quinine Lafran Cp à 500 et 250 mg . Surquina Cp à 250mg	3 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Possible si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Tolérance moyenne</li> <li>. Traitement long</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare)</li> <li>. Troubles de conduction de haut degré*</li> </ul>	.Cinchonisme** : troubles digestifs, céphalées, acouphènes++ (I2) . 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)

**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<sup>(1)</sup>, H0, H12, H24, H48, H72 (3 mg/kg si enfant < 20 kg)
- un relais est possible per os à partir du 2<sup>e</sup> 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<sup>(2)</sup> : 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<sup>(3)</sup> 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<sup>(3)</sup> jusqu'à ce que le patient puisse avaler
- puis : 8 mg/kg de quinine-base par voie orale toutes les 8 à 12 heures<sup>(4)</sup>
- 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 :

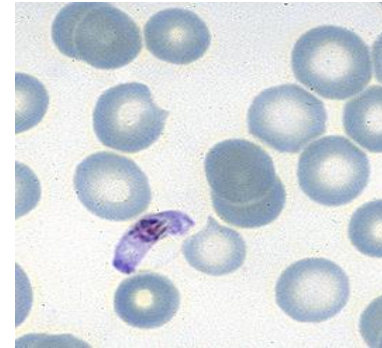
- ❖ **Confirmer** la présence de Plasmodium
- ❖ Diagnostic d'**espèce**
- ❖ Déterminer le **stade** infectieux
- ❖ Quantification via la **parasitémie**
- ❖ **Suivi** à J3, J7 et J28





# Les différents outils diagnostiques

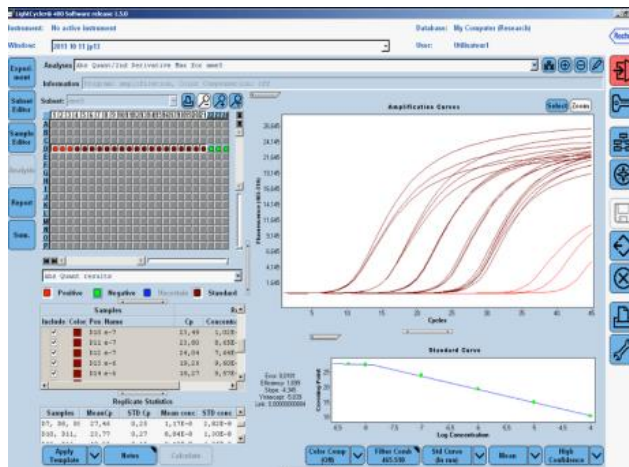
- Microscopie +++



- Immunochromatographie



- PCR

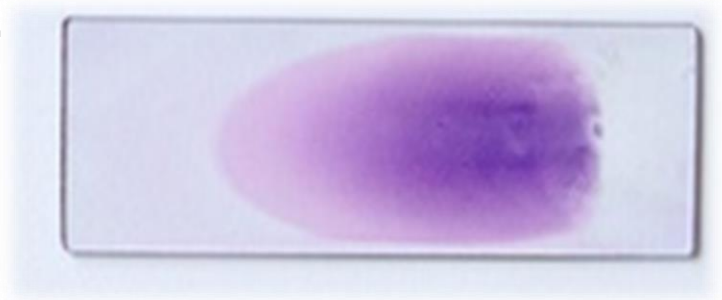


# Diagnostic biologique

**Urgence diagnostic < 2 h**

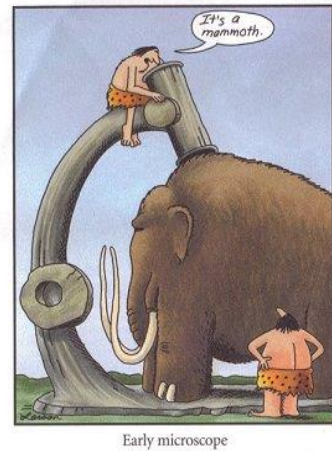
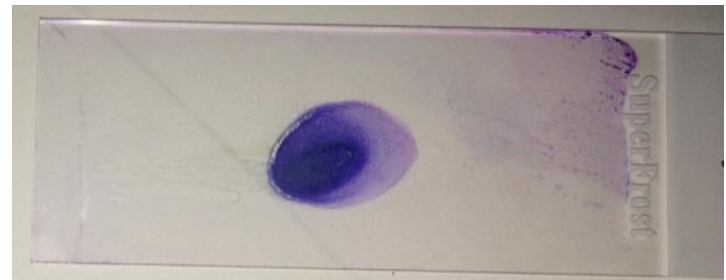
**Frottis :** (Minimum 20 minutes sur 100/200 champs)

- Sensibilité : **100-300 parasites /  $\mu\text{L}$**
- Identification d'espèce(s)
- Parasitémie (critère de gravité+++)

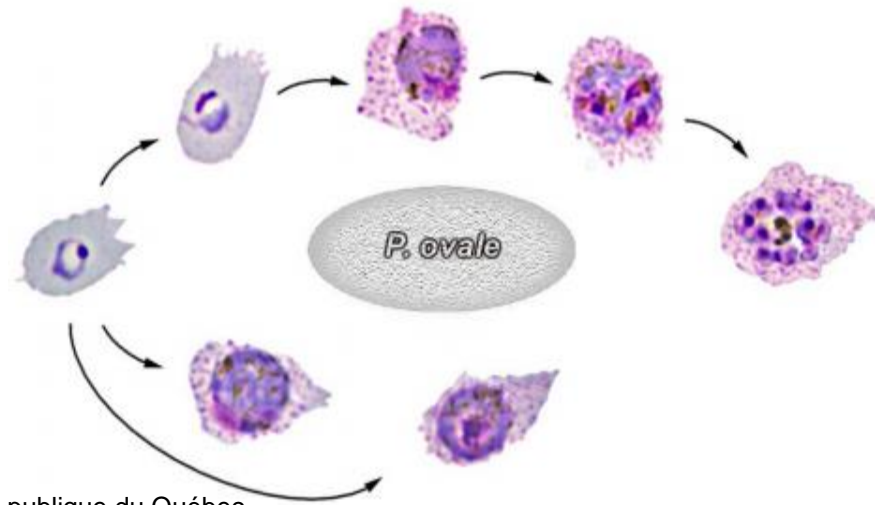
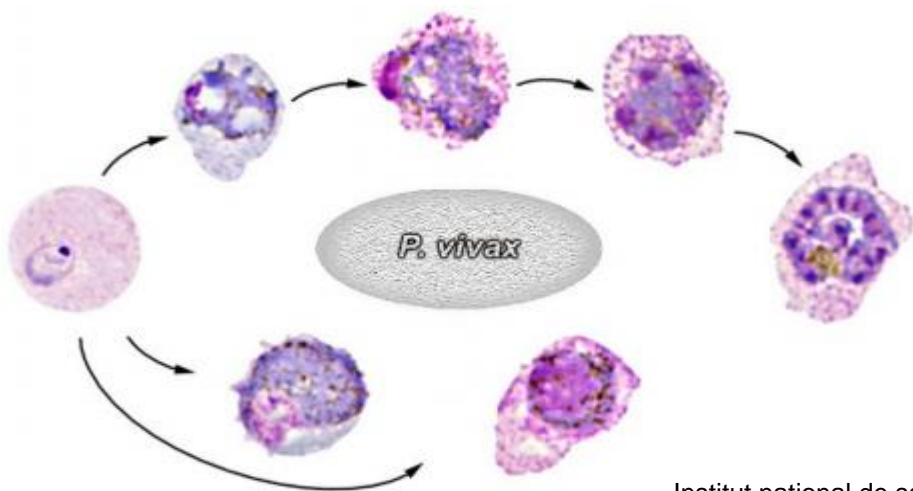
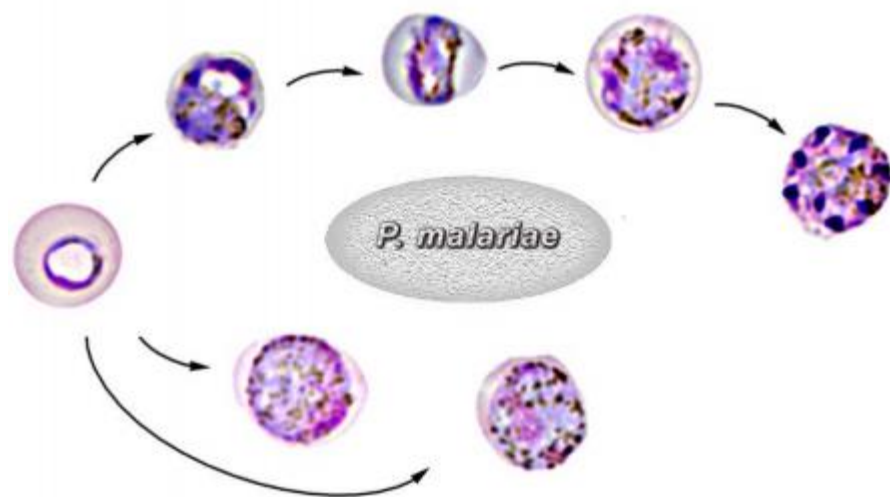
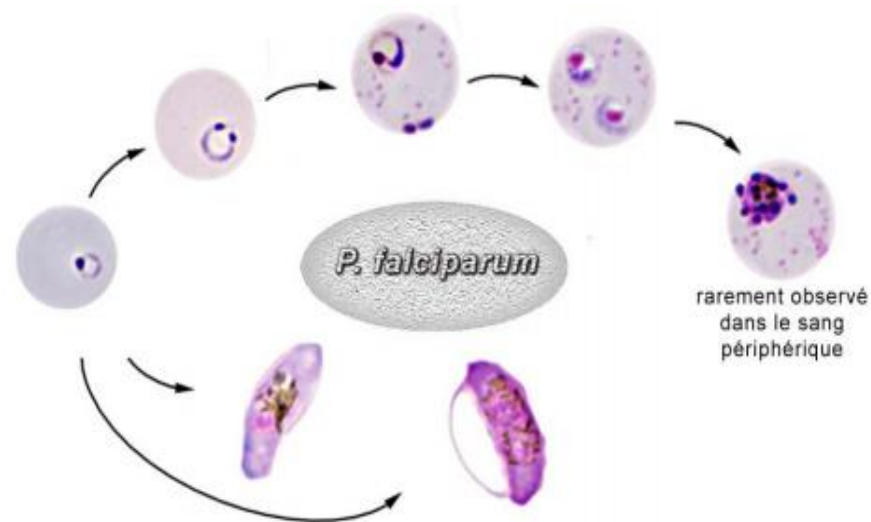


**Goutte épaisse :**

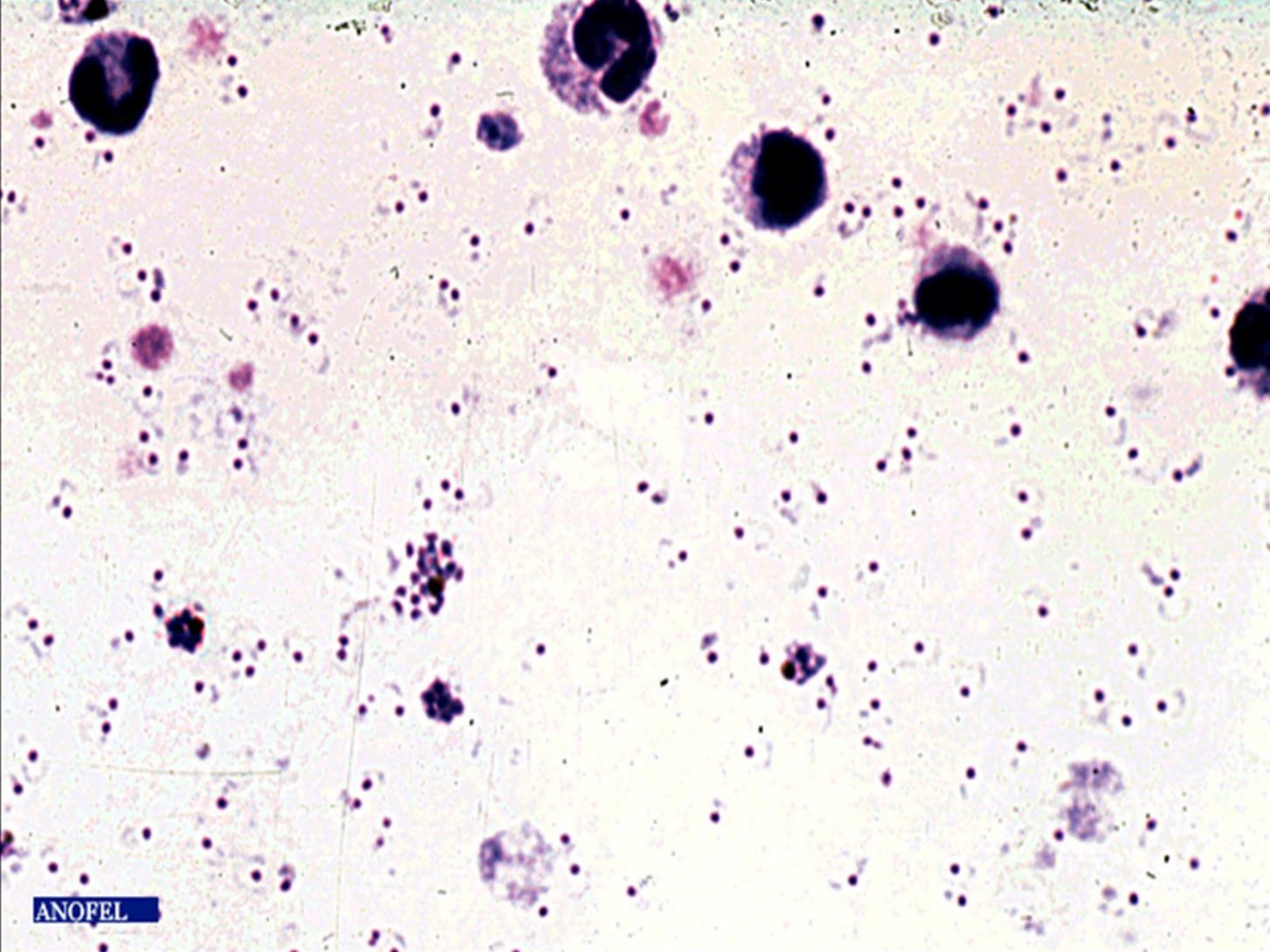
- Sensibilité : **10-20 parasites /  $\mu\text{L}$**
- Difficulté de lecture
- Microscopiste expérimenté



# Aspects microscopiques des 4 principales espèces rencontrées en France







ANOFEL

# Les tests de diagnostic rapide

## Immuno-chromatographie

- Détection qualitative de protéines plasmodiales

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

Représentation schématique d'une cassette de TDR



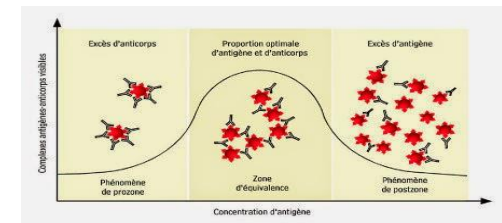
- Sensibilité : **100-300 parasites/μL**
  - HRP2 100%** pour *P. falciparum* mais mutant HRP2 (TDR-)
  - 40-90% selon les autres espèces (médiocre pour *P. ovale* et *P. malariae*)

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

**Faux négatifs** : délétion **HRP2**, forte parasitémie (effet postzone)

### Recommandations (HAS décembre 2016):

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





# Recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse (Juin 2017)

## Diagnostic du paludisme:

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

## Techniques dites sensibles:

- Goutte épaisse (Se: 10 à 20 parasites/ $\mu$ l)
- QBC (Microscope à fluorescence)
- PCR (Se : 2 parasites/ $\mu$ l)

# Biologie moléculaire et paludisme

## PCR :

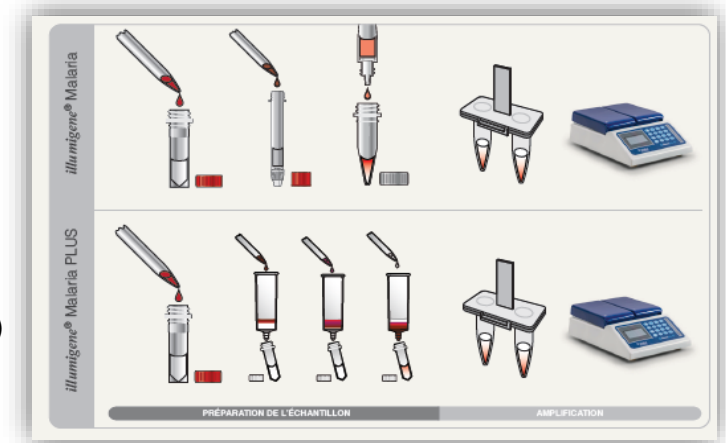
- **Excellente spécificité et sensibilité** ( 0,005 – 1 parasite/ $\mu$ L)
- Délai de réalisation long / coût important
- Technique de **référence** pour le diagnostic d'espèce (**coinfection /confirmation +++**)
- Diagnostic rétrospectif chez un patient prémuni ou traité

## LAMP :

- **Temps réduit** (50mn) / **simplicité**
- Résultat uniquement **qualitatif**
- **Excellente VPN +++ Sensibilité**  
( $< 1$  parasites / $\mu$ l pour *P.falciparum*)

## Inconvénients PCR LAMP :

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

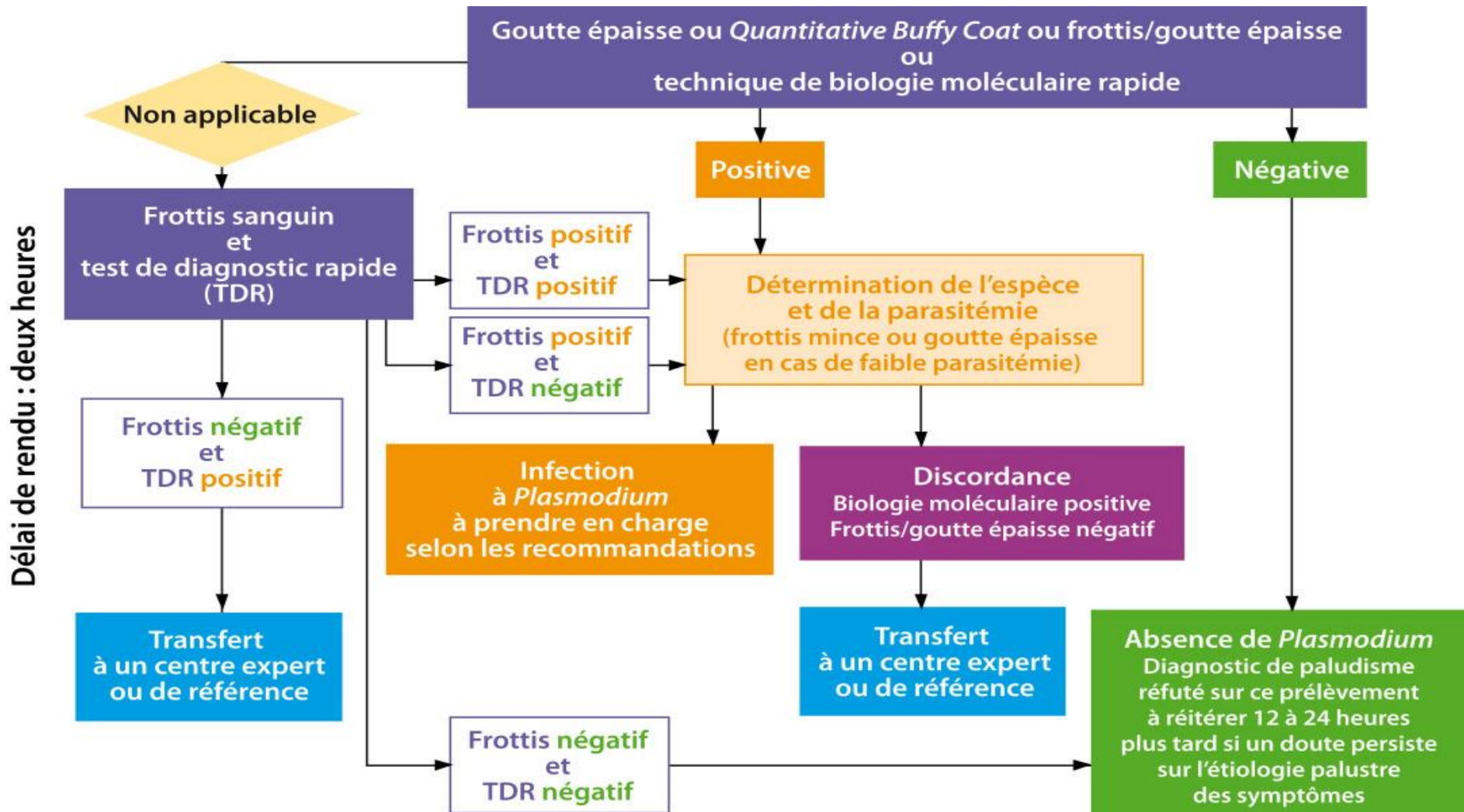


# Biologie moléculaire et paludisme

**Une PCR négative  
=  
diagnostic d'exclusion**

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

# Logigramme du diagnostic biologique du paludisme



# Sérologie et paludisme

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

**Diagnostic retrospective**

**Suspicion formes chroniques :**

- paludisme viscéral évolutif
- splénomégalie palustre hyperimmune

**Dépistage chez donneurs de sang/PMO**

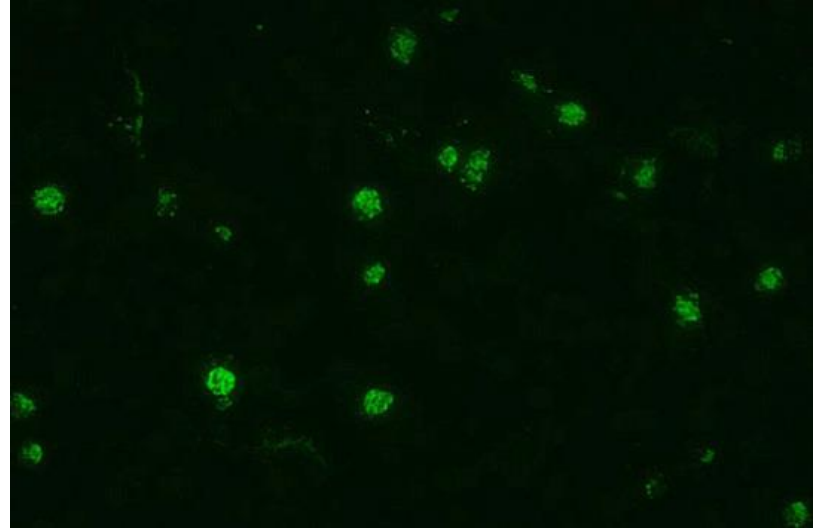
- Don d'organes : pas de contre-indication à la greffe
- Don du sang:

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

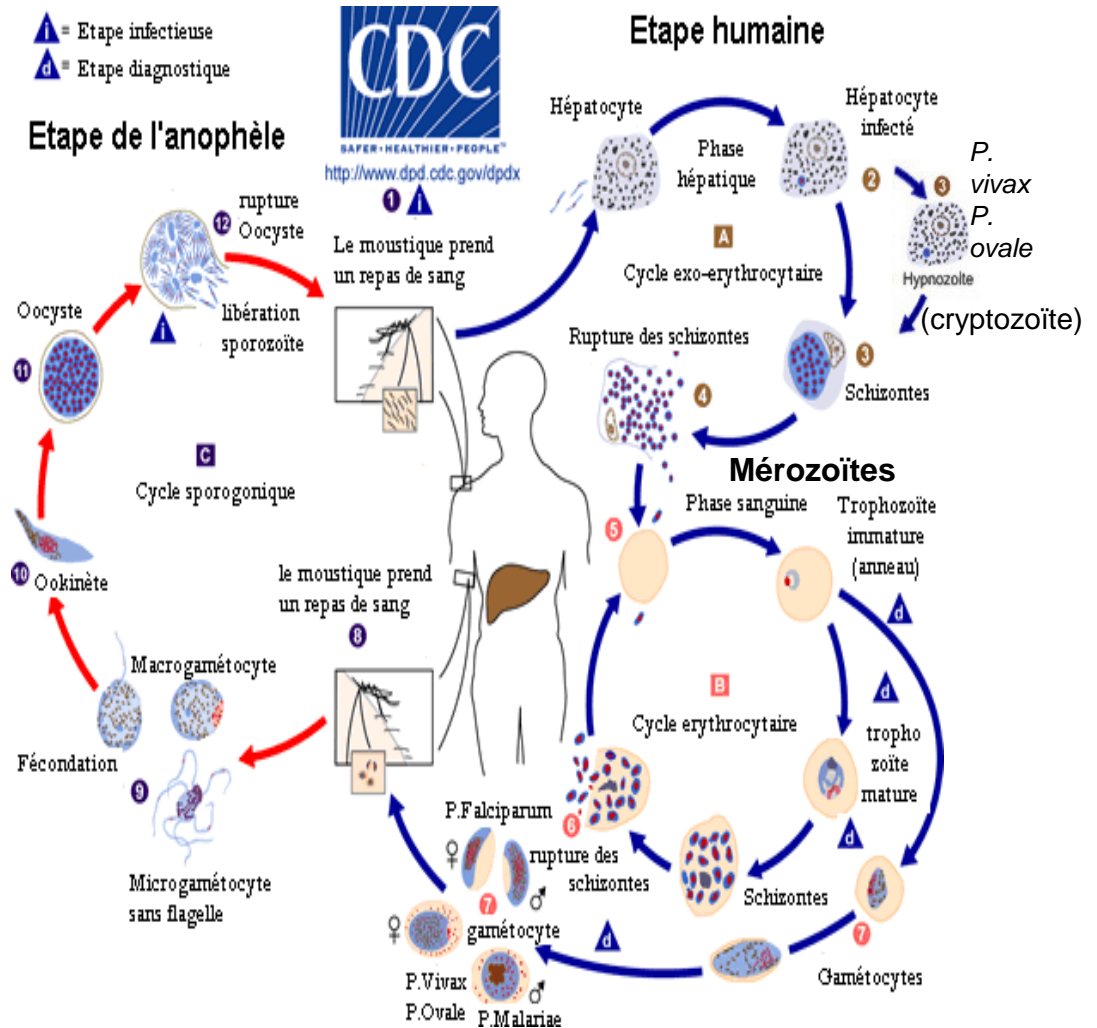
## ➤ 2 dérivés naturels :

- **Quinine**
- **Artémisinines**

## ➤ Autres molécules = Dérivés de synthèse

## ➤ Catégories selon le stade parasitaire

## ➤ Tolérance des gamétocytocides inférieure aux schizontocides



# A. Schizontocides érythrocytaires

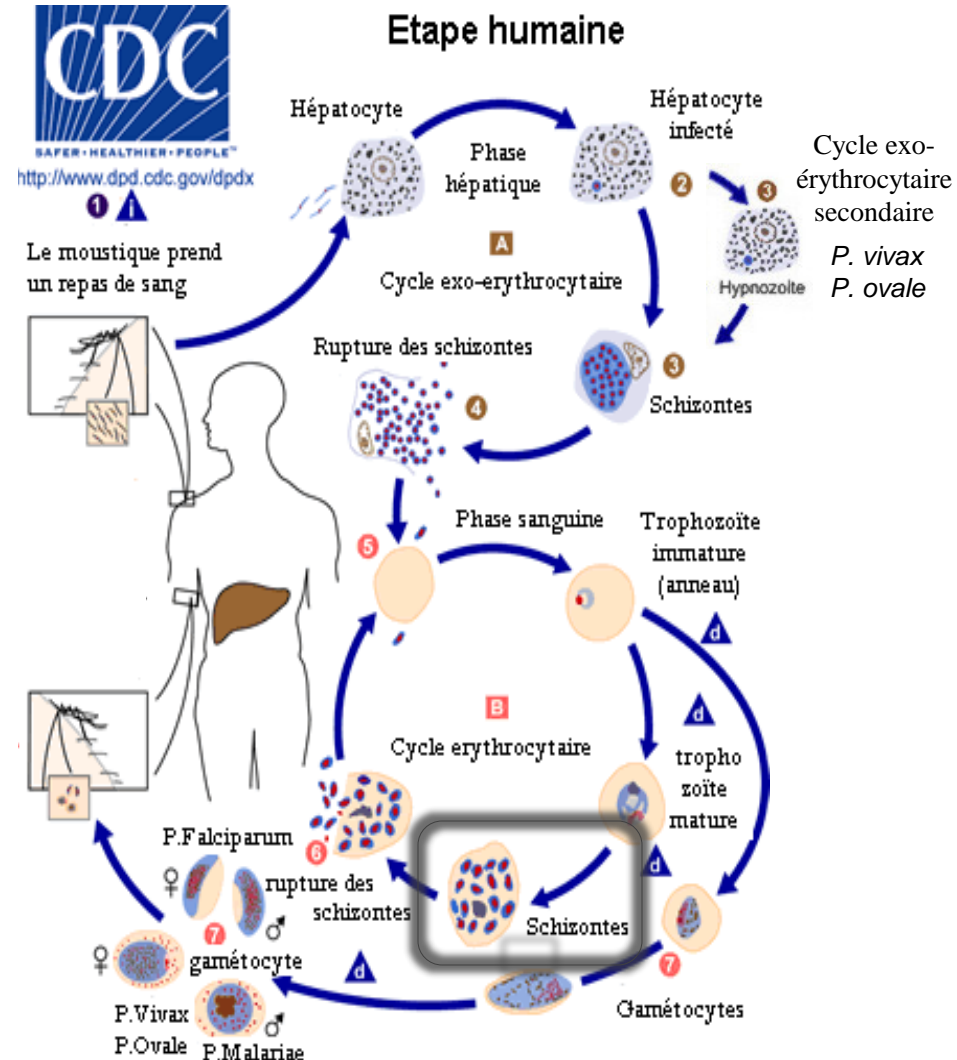
## Schizontocides Erythrocytaires

### MEDICAMENTS

#### PRODUIT

#### FAMILLE

Armoise : artémisinines	Artésunate
<b>dérivés naturels</b>	Artéméther
	Dihydroartémisinine
Quinquina	Quinine
Aryl-amino-alcools	Méfloquine
	Halofantrine
	Luméfantrine
Amino-4-quinoléines	Chloroquine
	Amodiaquine
	Pipéraquline
Acridines	Pyronaridine
	Sulfadoxine
Antifoliques	Pyriméthamine
Antifoliniques	Atovaquone
Naphtoquinone	
Antibiotique	Doxycycline



# B. Schizontocides érythrocytaires et hépatiques

Schizontocides Erythrocytaires

Schizontocides hépatiques primaires

## MEDICAMENTS

PRODUIT

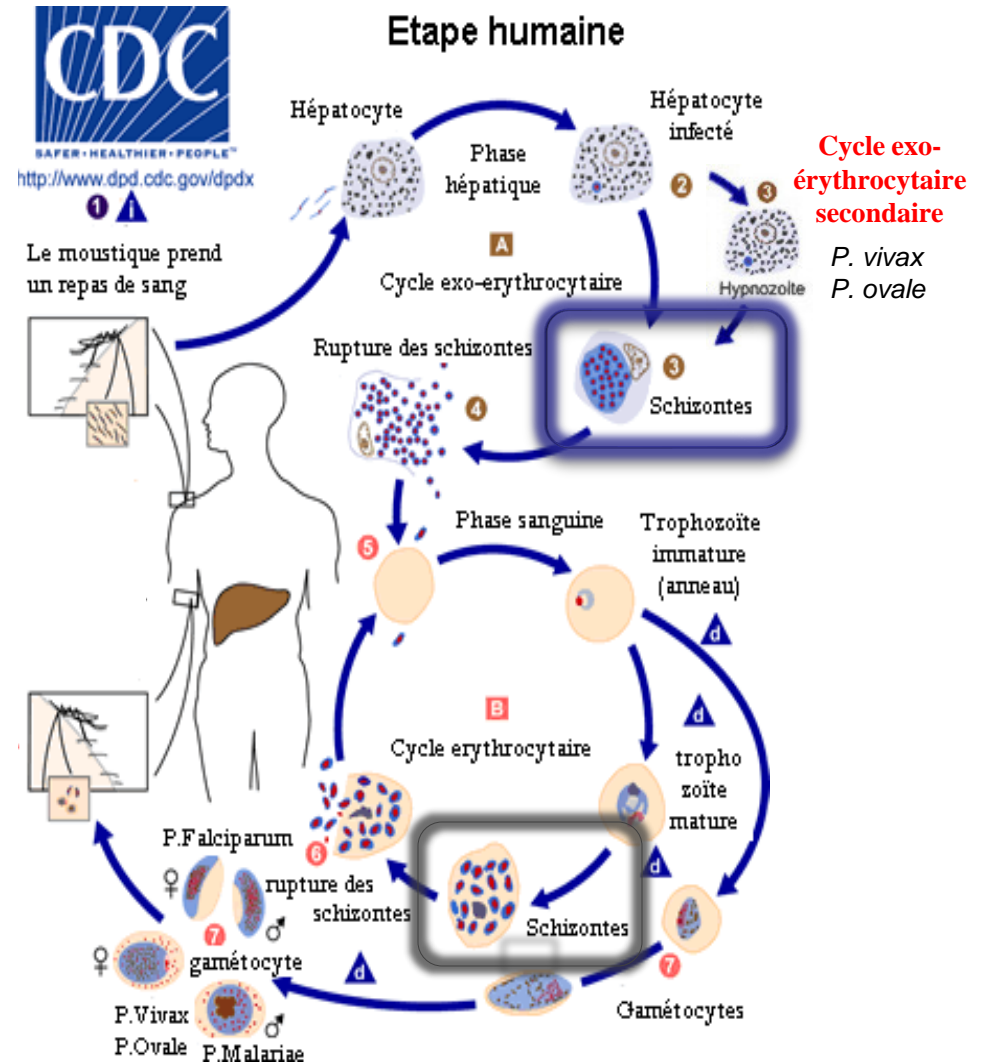
FAMILLE

Naphtoquinone

Atovaquone

Diguanides

Proguanil

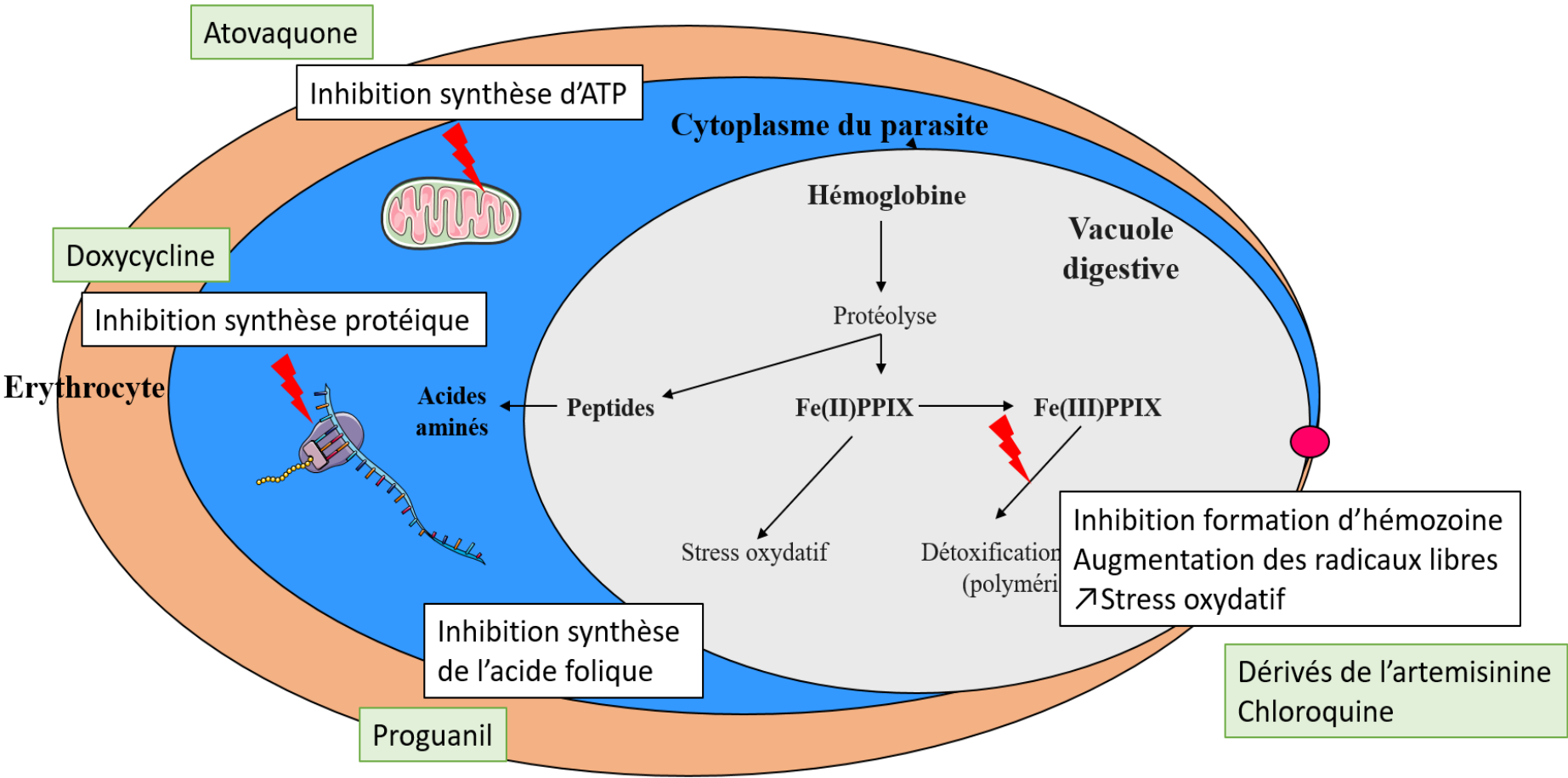




# **Antipaludéens : Mécanisme d'action, indications**



# Mode d'action : synthèse



## Amino-4-quinoléines

Chloroquine (NIVAQUINE®)  
Amodiaquine (FLAVOQUINE®)

- **Action rapide**
- Elimination lente → **imprégnation prolongée**
- **Bonne tolérance**
- Coût faible
- **Résistances** chez *P. falciparum* depuis 1960+++

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

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

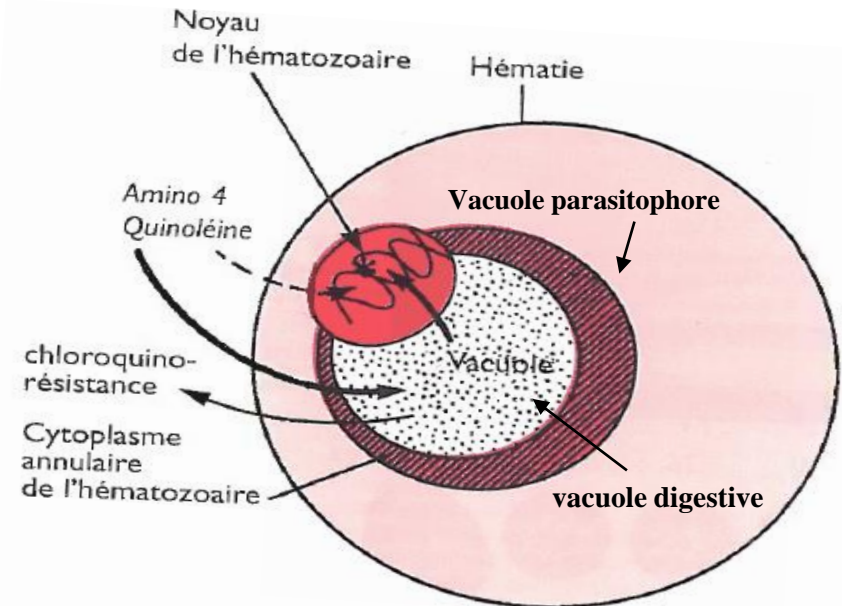
Traverse les différentes membranes

Base faible

Concentration dans la vacuole  
digestive du parasite (pH acide)



**Lyse des membranes hématies et  
de Plasmodium : stress oxydatif**



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

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

Globine

AA (Energie)

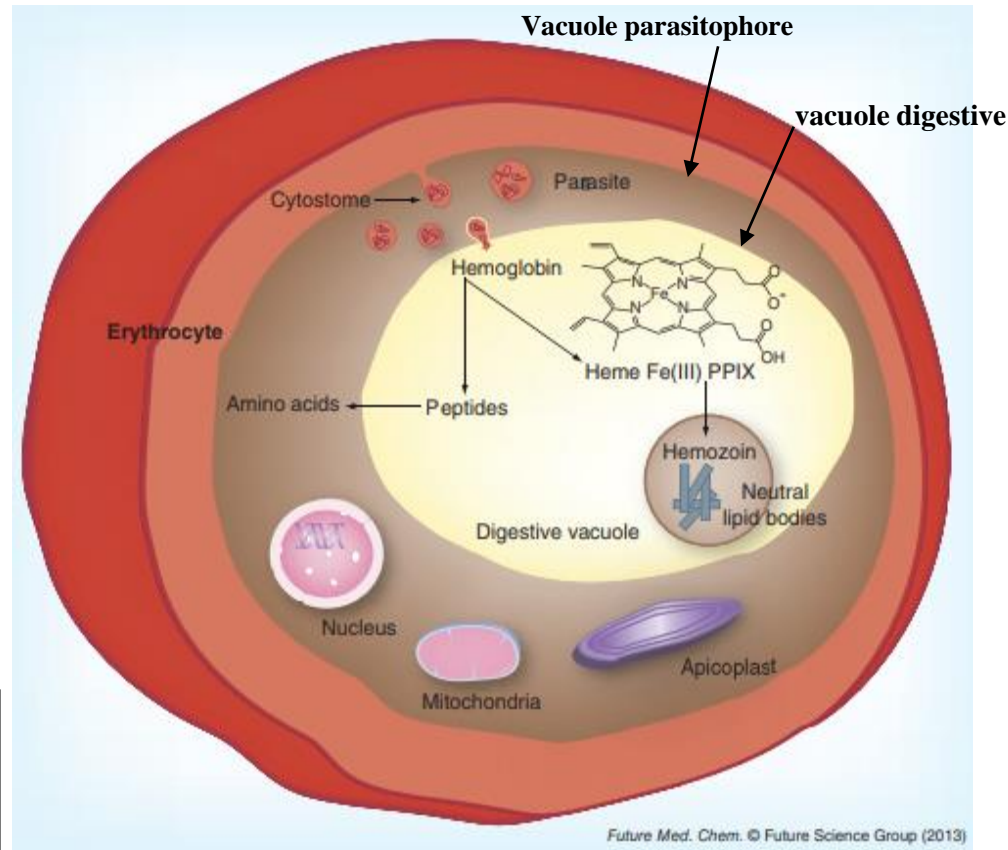
Hème (Toxique)  
**Complexe avec  
les protéines plasmodiales**  
(Ferriprotoporphyrine IX  
ou  $\beta$  hématine)

**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

=

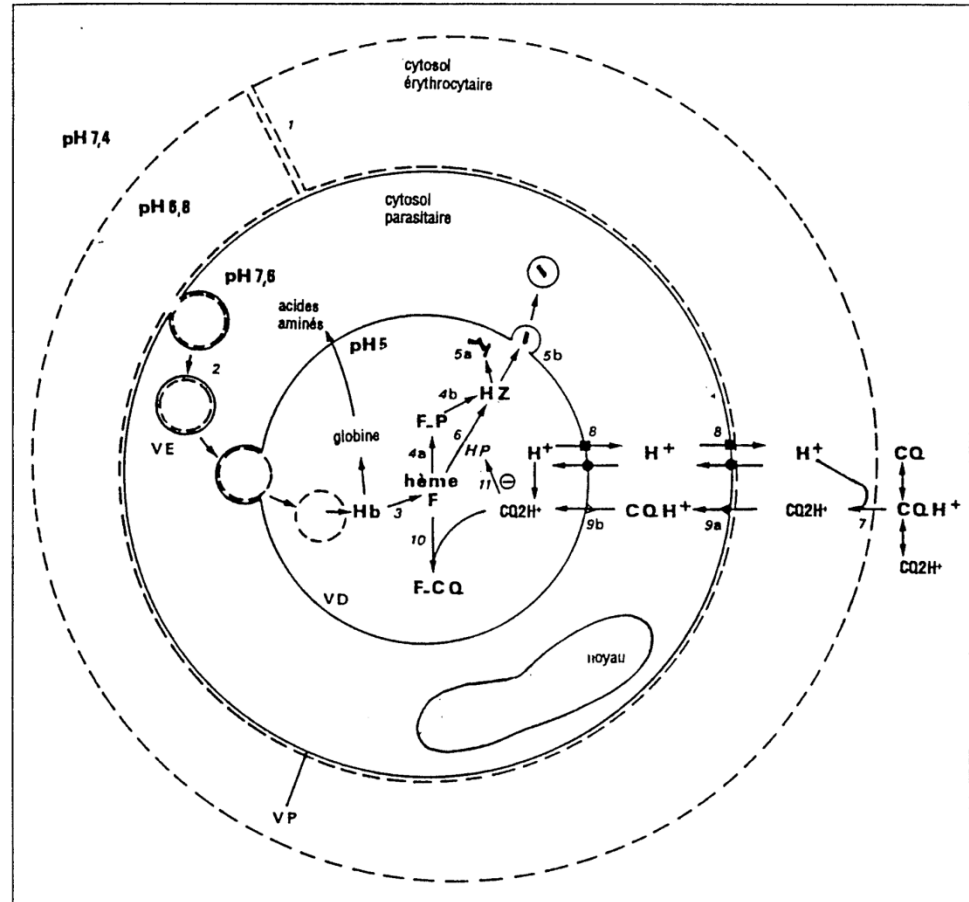
**Inhibition de l'  
hème polymérase**

**Accumulation de  
d'hémozoïne 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.

# Quinine

QUINIMAX®  
QUININE LAFRAN®  
QUINIFORME®

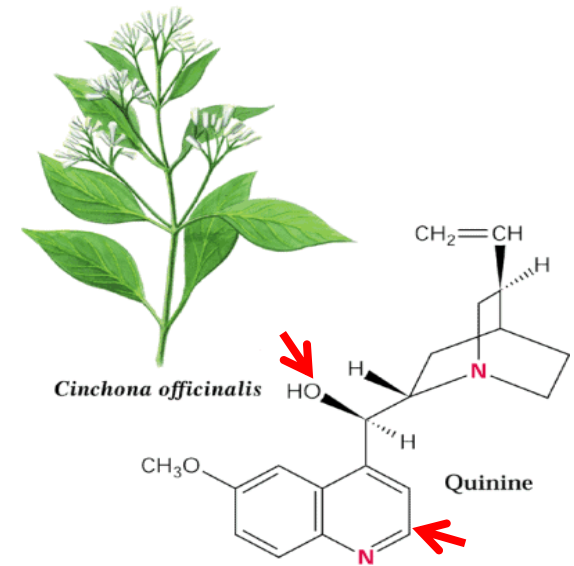
- Alcaloïde **extrait de l'écorce de l'arbre quinquina**
- 1er antipaludique naturel
- Demeure un antipaludique majeur en **zone tropicale**

➤ Indications :

- Accès sévères et perniciox à *P. falciparum* (*femme enceinte...*)
- Accès à *P. falciparum* (**3ème 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

## Antifoliques

### 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**:

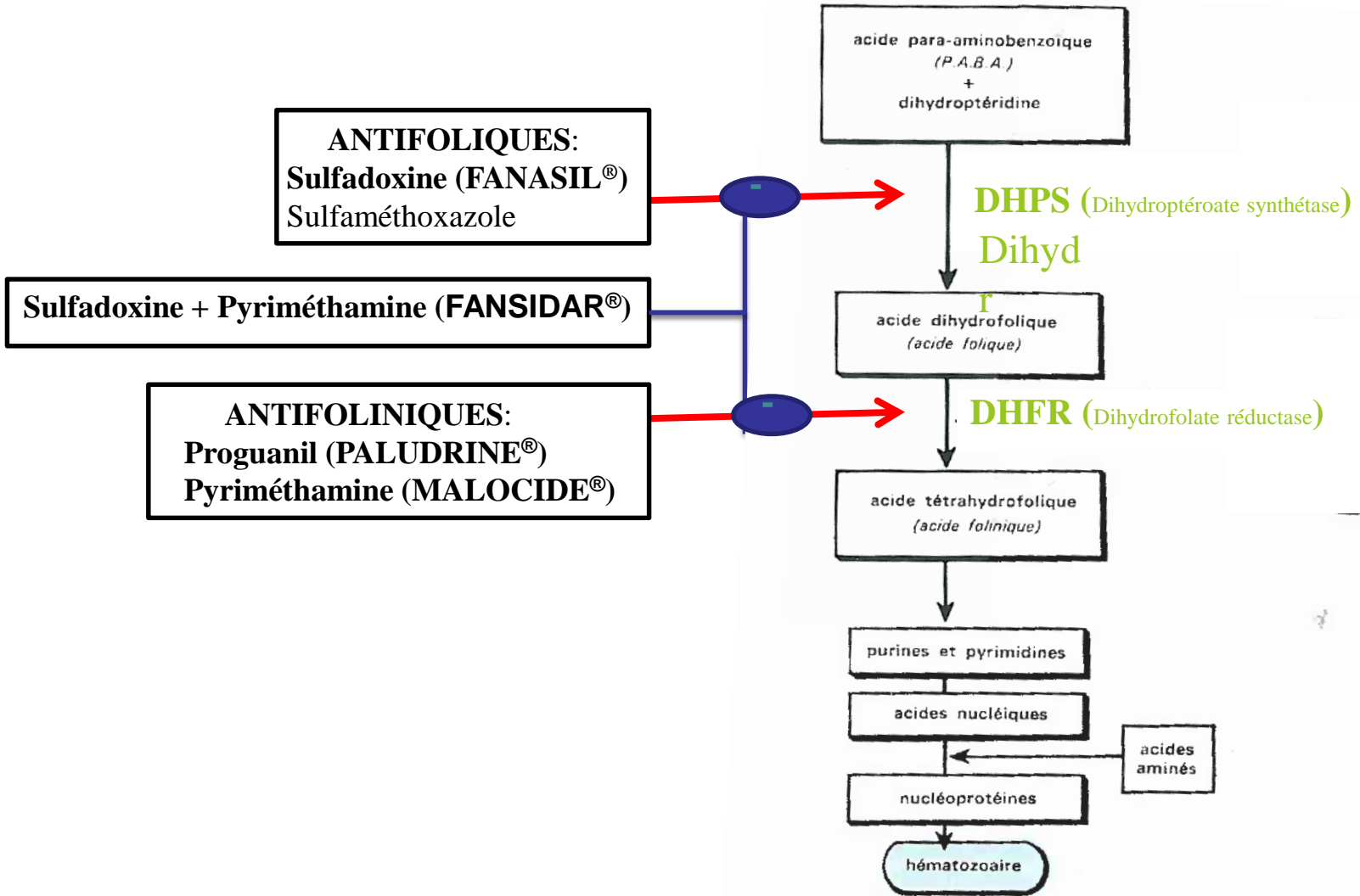
**Action sur les enzymes  
de la biosynthèse  
des acides nucléiques**

Dihydrofolate réductase (DHFR)



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

# Action des antifoliques et antifoliniques



# Artémisinines



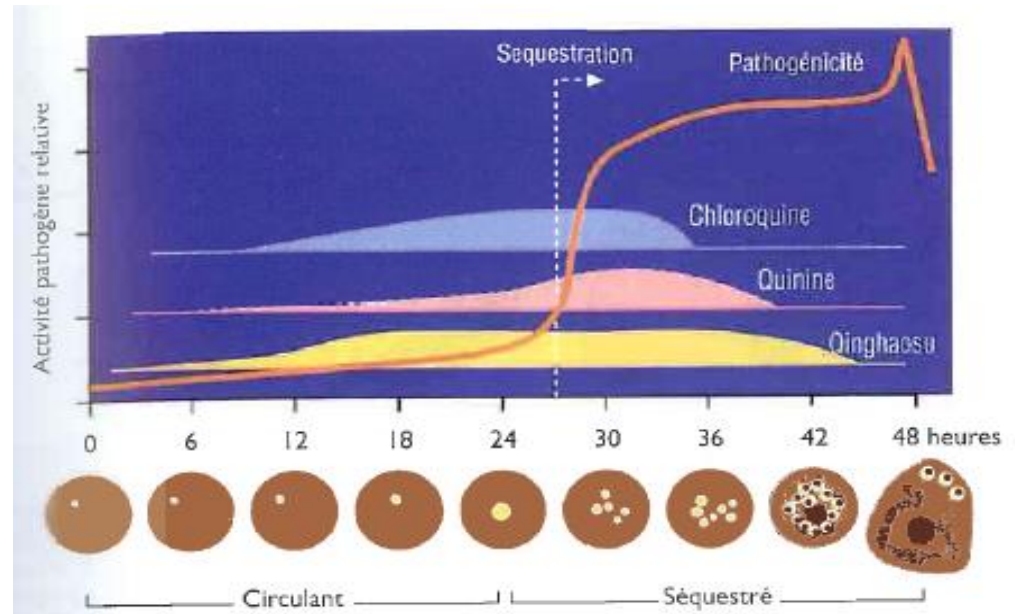
Prix Nobel 2015 Youyou Tu

- **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**



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

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

# Artémisinines

✓ **Artésunate (MALACEF®)** hydrosoluble, ATU  
**1<sup>ère</sup> 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 **pipéraquline (EURARTESIM®)**

Indication : Accès palustre à *P. falciparum* non compliqués de l'adulte et enfant (>5 kg) (1<sup>ère</sup> intention)

✓ **Artemether (PALUTHER®)** liposoluble, IM ou per os, ATU

Association avec la **luméfantrine (RIAMET® COARTEM®)**

**1<sup>ère</sup> 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 : 2<sup>ème</sup> 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

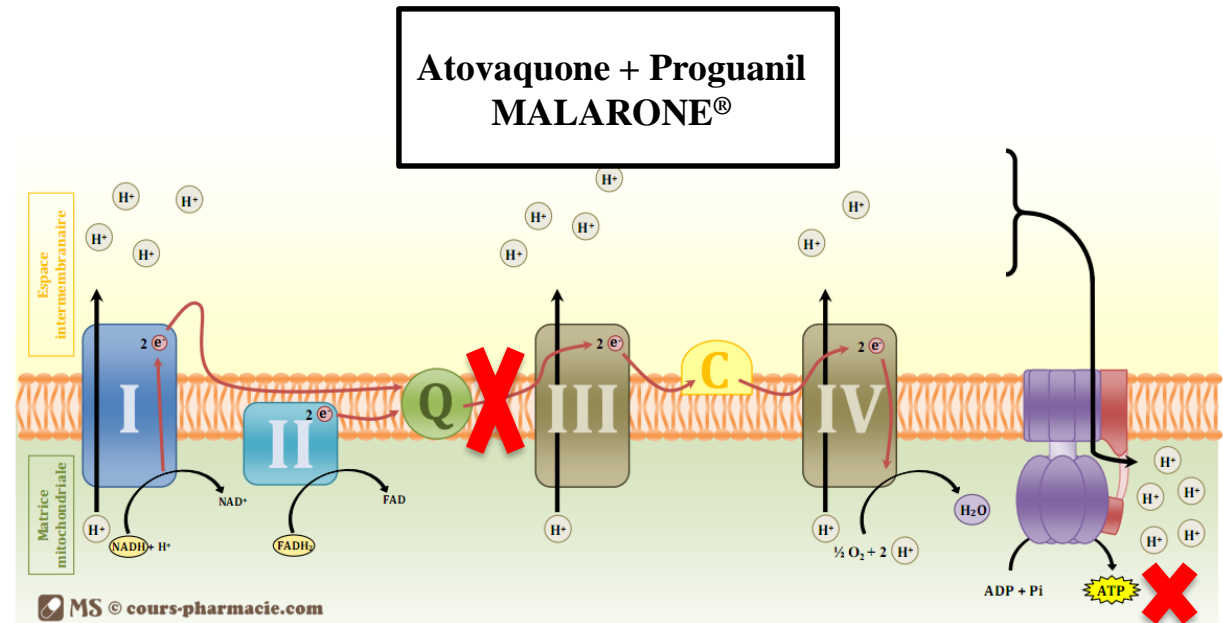
- ✓ Plasmodium ne peut pas utiliser les pyrimidines de l'hôte et va synthétiser ses propres pyrimidines pour synthétiser son ADN

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 chaîne respiratoire

Inhibition de la synthèse  
d'ATP

= Inhibition des pyrimidines



Chaîne 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

# Protection individuelle anti vectorielle

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

- **La moustiquaire imprégnée de pyréthrianoïde**
- **La protection vestimentaire** avec le port de vêtements imprégnés d'insecticides (perméthrine)
- **Les répulsifs cutanés** (insectifuges)



<http://acpcongo.com/>



# 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**



## Stratégies selon le séjour

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

# 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

<b>Atovaquone-proguanil</b>	<b>Séjours courts</b> (poursuite 7 jours après le retour)
<b>Doxycycline</b>	Voyageurs à <b>budget limité</b> / <b>Séjours prolongés</b>
<b>Méfloquine</b>	Séjours prolongés (prise hebdomadaire)

Associée aux mesures de lutte antivectorielles personnelles et intradomiciliaire 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-pipéraquline, artémether-luméfantine) > atovaquone proguanil
- Consultation rapide à l'issue
- Pas de traitement présomptif après le retour en France

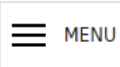
## Artemisia : une tisane contre le paludisme ?

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



CONNEXION

ABC

## Une tisane peut-elle guérir du paludisme ?

Par Olivier Monod 1 novembre 2018 à 10:50



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/](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**

## Comparaison des tests pour le diagnostic du paludisme

Recommandation  
actuelle

**Microscopie –  
gouttes  
épaisses**

**Microscopie –  
frottis minces**

TDR



PCR



Seuil  
approximatif de  
densité  
parasitaire  
par  $\mu\text{L}$  (%)

10 à 20 (0,0002  
à 0,0004)

> 100 (0,002)

> 100 (0,002) si  
P.f

1 (0,0000001)  
P.f

Identification de  
l'espèce

Passable

Bonne

+/- (limitée)

Dépend de la  
technique

Accessibilité

Bonne

Bonne

Bonne

Médiocre

Détection de la  
résistance

Non

Non

Non

Oui, dépend de  
la technique

Avantages

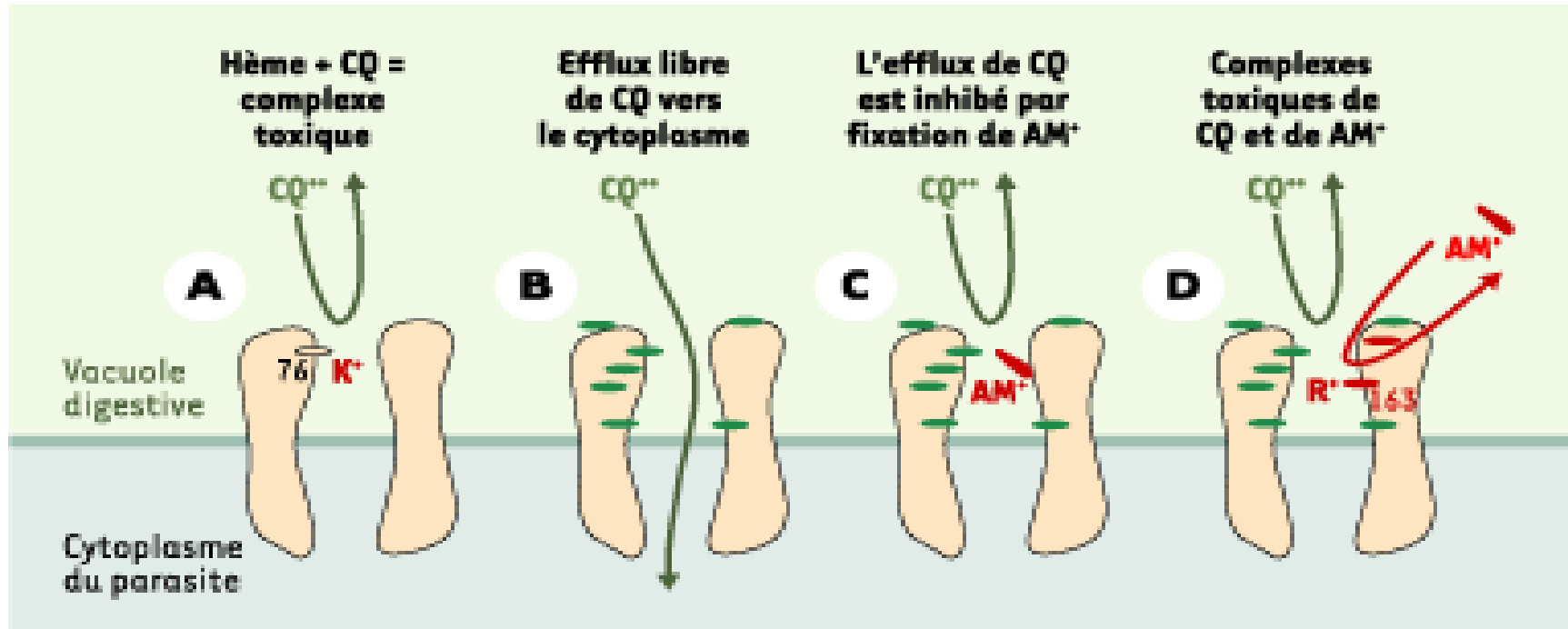
Bonne  
sensibilité,  
parasitémie

Diagnostic  
d'espèce,  
parasitémie

Bonne  
sensibilité par  
rapport à  
certaines  
espèces

**VPN+++**

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



# Antipaludéens de synthèse

Molécules	Amino-4-quinoléines Amino-alcools	Dérivés de l'artémisinine	Antifoliques	Antifoliniques	Atovaquone	Doxycycline
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 ferriprotoporphyrine 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 Dihydrofolate synthétase réductase  DHFS      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	<b>Enfant :</b> 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  <b>Adulte :</b> 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe <b>Début du traitement :</b> 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 <b>La restriction de son utilisation au-delà de 3 mois a été levée</b> Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte  <b>Effets indésirables :</b> Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK*** <b>Contre-indications :</b> Insuffisance rénale sévère
Chloroquine	Sirop à 25 mg=5 ml Cp* sécable à 100 mg	<b>Enfant :</b> <b>1,7 mg/kg/j</b> <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  <b>Adulte :</b> 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) <b>Contre-indications :</b> Rétinopathie, association citalopram, l'escitalopram et la dompéridone
Doxycycline	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	<b>Enfant :</b> ≥8 ans et <40 kg : 50 mg/j ≥8 ans et ≥40 kg : 100 mg/j  <b>Adulte :</b> 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 <b>Contre-indications :</b> grossesse, allaitement, âge <8 ans <b>Effets indésirables :</b> • photosensibilisation • potentialisation de l'effet des AVK*** par modification du microbiote intestinal
Méfloquine	Cp* sécable à 250 mg	<b>Enfant :</b> <b>5 mg/kg/semaine</b> 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  <b>Adulte :</b> 1 cp/sem	À prendre 10 jours avant le départ pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme <i>*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.</i> <b>Contre-indications :</b> antécédent de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque <b>La fréquence des EIG justifie de n'envisager la primo-préscription qu'en dernière intention</b> <b>Déconseillé en cas de pratique de la plongée</b> 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, fluidione).



# Gamétogénèse de *P. falciparum*

