

Actualités du Paludisme
Nouvelles méthodes diagnostiques
Nouvelles recommandations de traitement

Luc PARIS & Martin DANIS
Parasitologie-Mycologie, Unité INSERM 511
Département des maladies infectieuses, parasitaires et
tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière
CNR du Paludisme, IFFMTSI,
Université P. & M. Curie-Paris 6

Paris, métro, Avril 2004 et Avril 2007

**VOILÀ UNE ARME DE DESTRUCTION MASSIVE
QUI N'INTÉRESSE PERSONNE.**



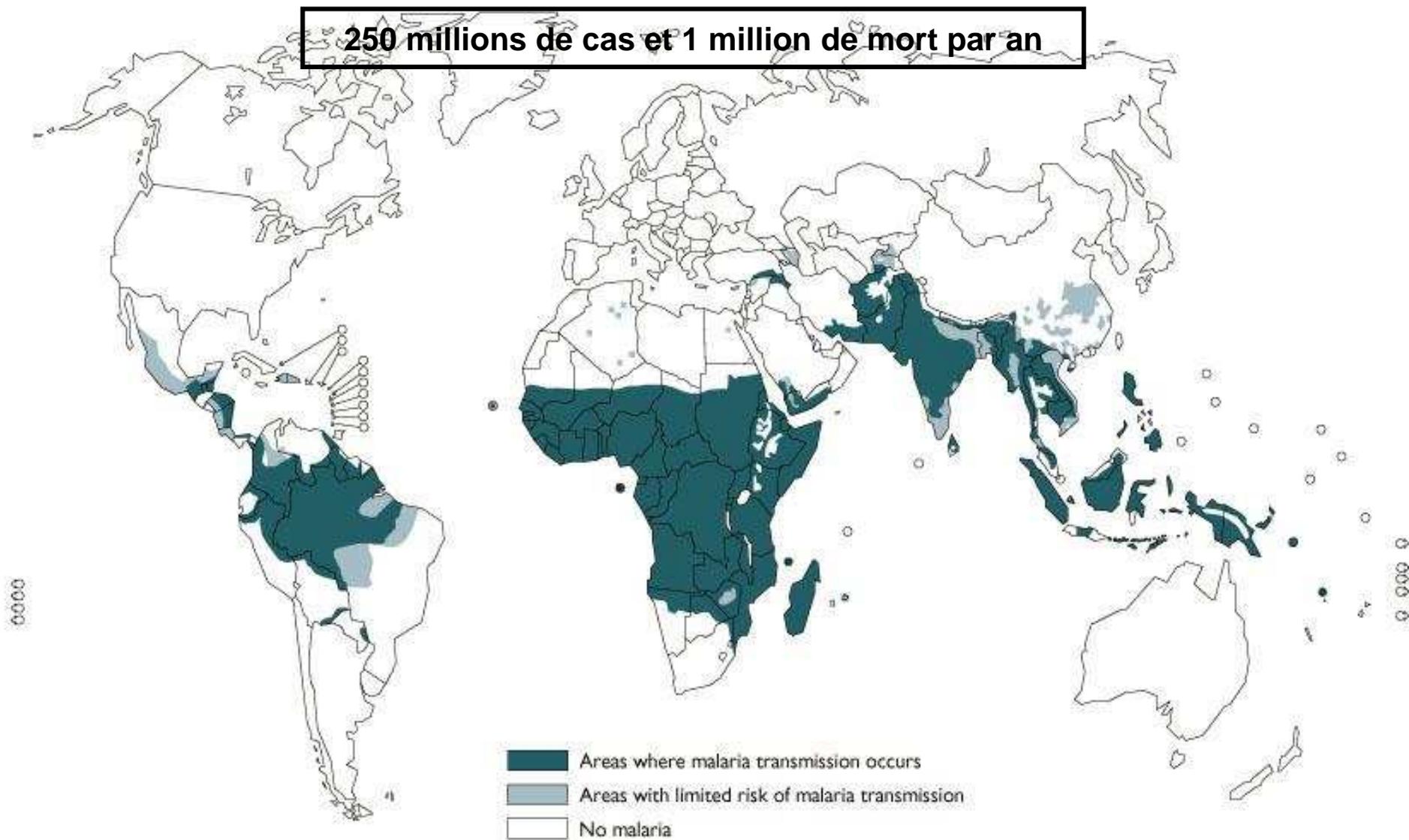
LE PALUDISME TUE PRÈS DE 2 MILLIONS D'AFRICAINS PAR AN. ENSEMBLE, ARRÊTONS CETTE HÉCATOMBE.

Envoyez vos dons sur www.msf.fr ou BP 2004-75011 PARIS
N° magique Indigo 32 60 Médecins Sans Frontières
0,15 EUR TTC/MIN



Malaria, 2007

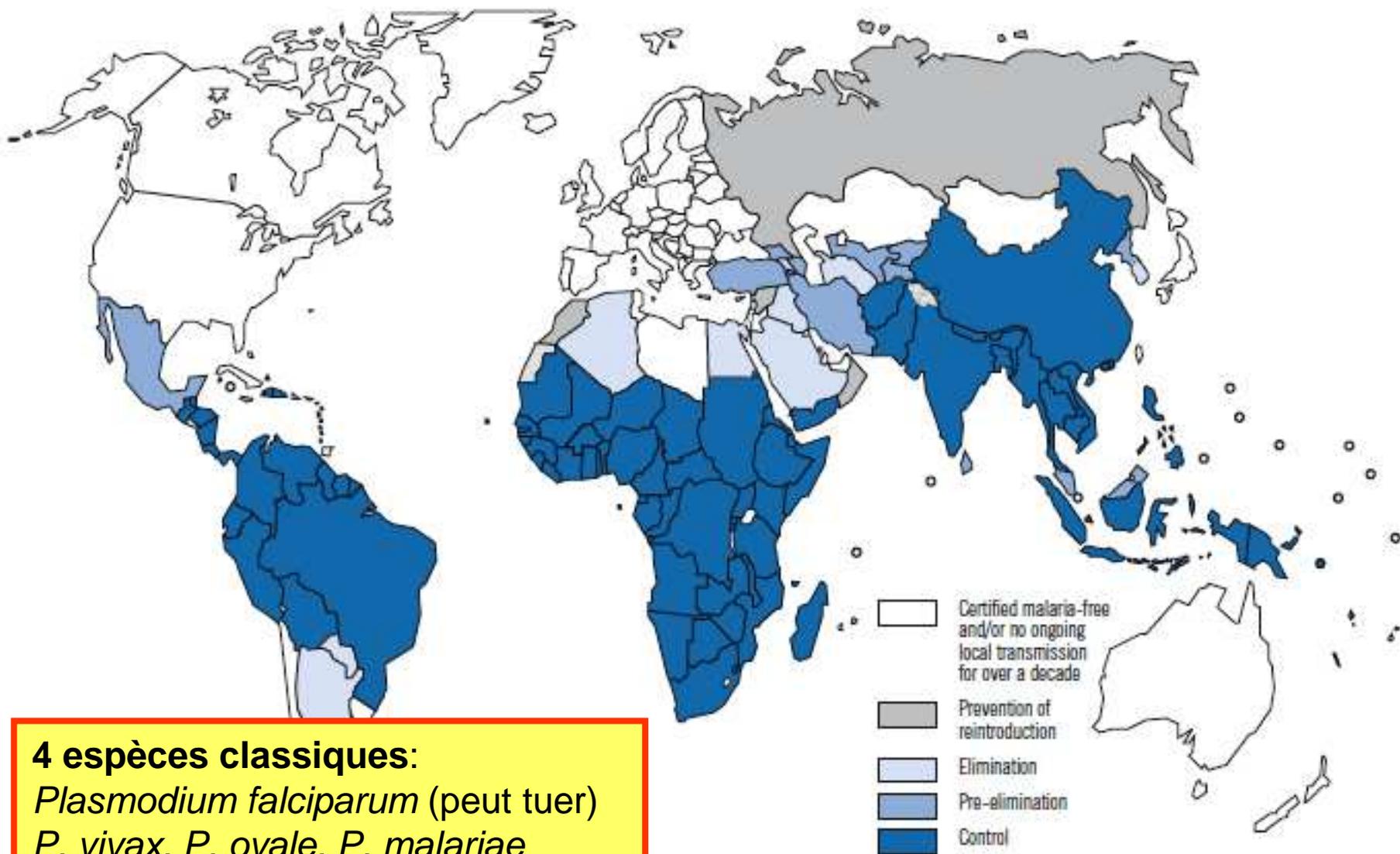
250 millions de cas et 1 million de mort par an



This map is intended as a visual aid only and not as a definitive source of information about malaria endemicity.

Source: ©WHO, 2008. All rights reserved.

Fig. 3.1 Malaria-free countries and malaria-endemic countries in phases of control, pre-elimination, elimination and prevention of reintroduction, end 2007



4 espèces classiques:
Plasmodium falciparum (peut tuer)
P. vivax, *P. ovale*, *P. malariae*
Une 5^{ème} : *P. knowlesi* en Asie

elimination programmes.

La Clinique



Anopheles balabacensis

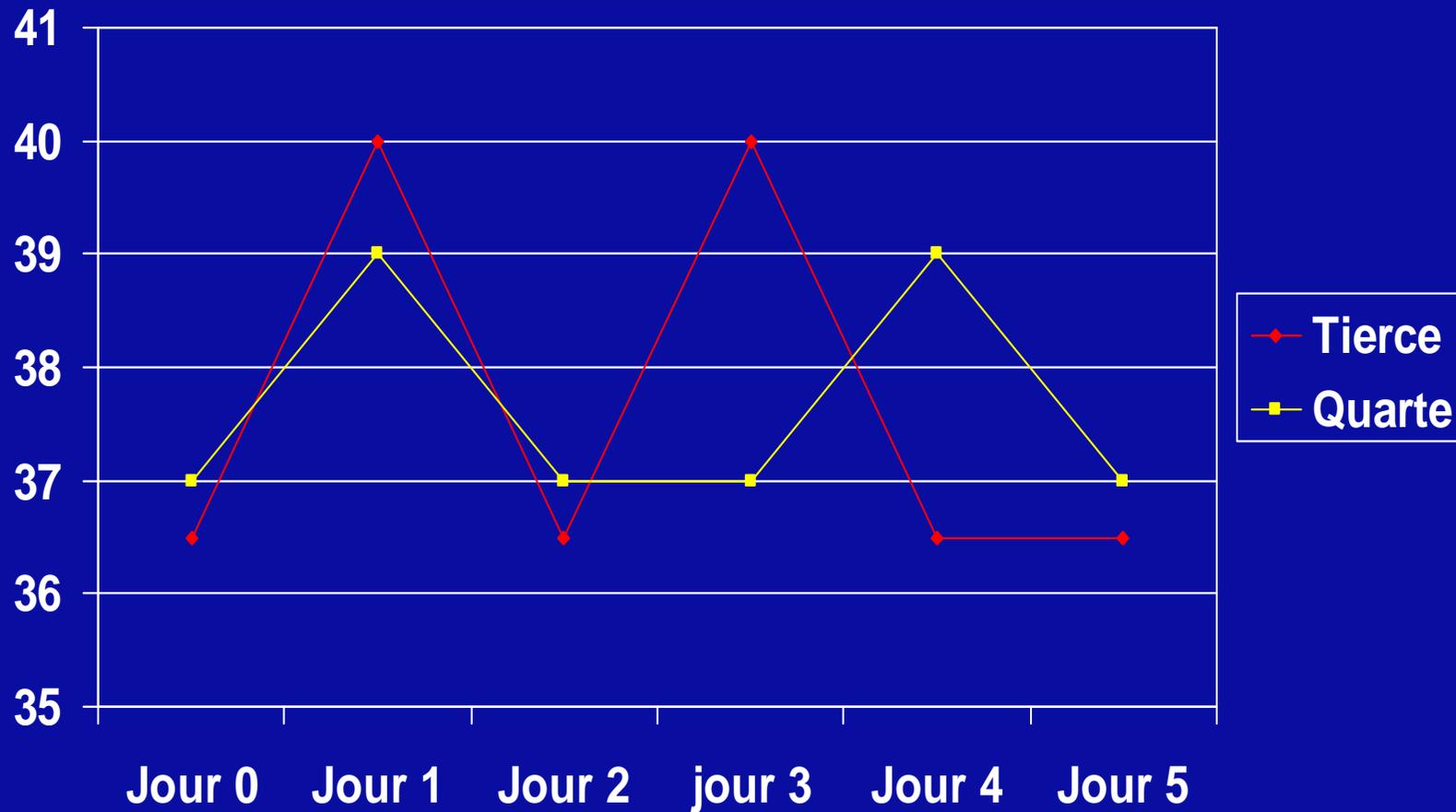
ACCES PALUSTRES SIMPLES

- **ACCES DE PRIMO-INVASION** (95% des cas)
 - Incubation : 7 à 21 jours,
 - **Fièvre : continue** ou irrégulière, pouls en rapport
 - **Céphalées**, myalgies, arthralgies
 - **Troubles digestifs** : douleurs abdominales, anorexie, nausées, \pm vomissements, \pm diarrhées
 - Subictère conjonctival parfois

Evolution

- si *P. falciparum* risque d'accès pernicioeux immédiat, mais pas de rechute > à 2 mois après le retour.
- si autres espèces risque d'accès à fièvre périodique ultérieurs pendant 2 à 5 ans.
 - Fièvre tierce bénigne (*P. vivax* et *P. ovale*)
 - Fièvre quarte (*P. malariae*)

Fièvres tierce (*P. vivax* ou *P. ovale*)
et quarte (*P. malariae*),
fièvre quotidienne (*P. knowlesi*) [=durées des cycles érythrocytaires]



Plasmodium falciparum

- **ACCES PERNICIEUX/NEUROPALUDISME**
et autres formes graves ou compliquées
 - 3-5 % des cas
 - Début brutal (enfants) ou progressif (adultes)
 - **Etat** : chez un sujet ayant des formes asexuées de *P. falciparum* à l'examen de sang + critères cliniques et/ou biologiques

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte (1)

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : <ul style="list-style-type: none"> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - si VM ou VNI : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires 	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension 	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte (2)

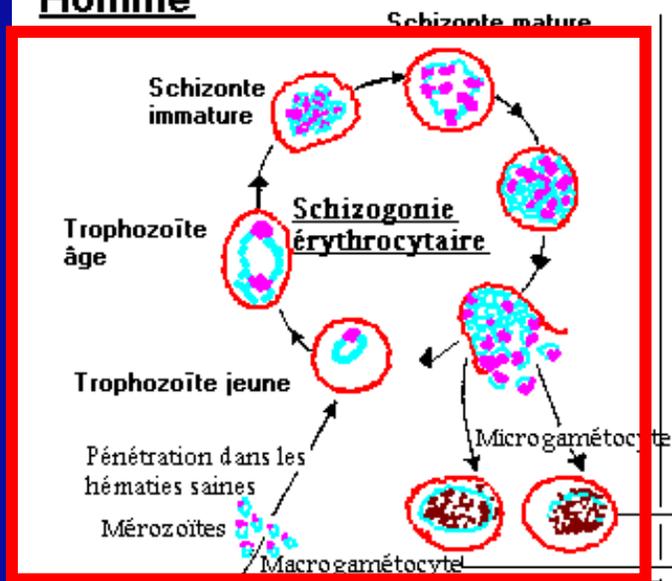
pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20%	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : <ul style="list-style-type: none"> - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie : <ul style="list-style-type: none"> - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L 	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> - créatininémie > 265 μmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L - diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation 	+++



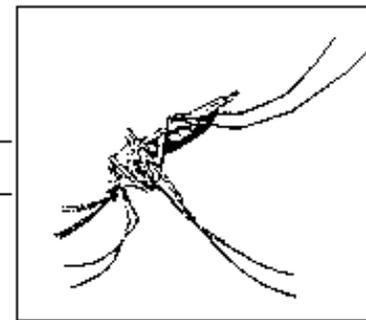
Le Diagnostic
biologique du paludisme:
une nécessité.

Routine et
Actualités

Homme



Moustique



Cycle sexué sporogonie

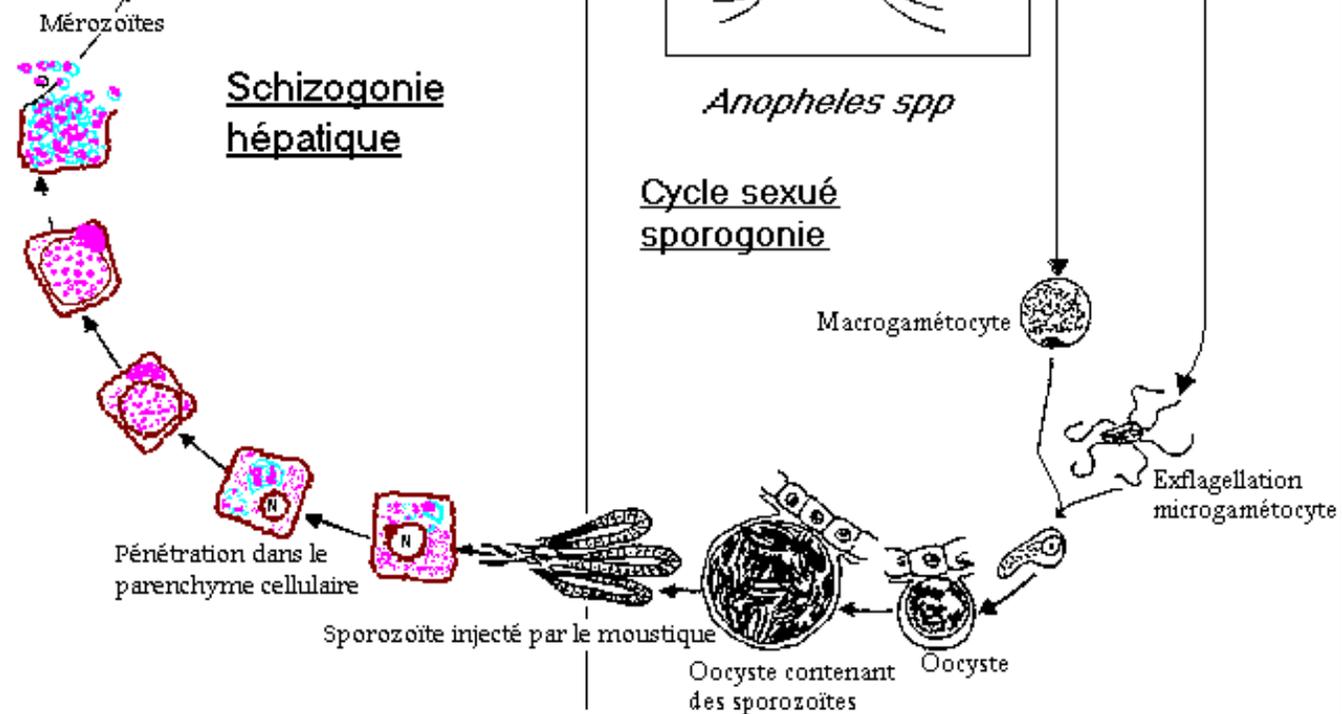


Schéma du cycle de Plasmodium falciparum (NCDC, site Web: <http://www.malaria.org>)

Quelles exigences pour le diagnostic biologique d'accès palustre

- Accès palustre ? Formes asexuées de *Plasmodium* dans le sang
- Espèce en cause ? *Plasmodium falciparum*
ou autre espèce
- Quelle charge parasitaire ? Parasitémie < 4%
- Quel délai de rendu de résultat ? < 2 heures

Diagnostic biologique : Les méthodes existantes

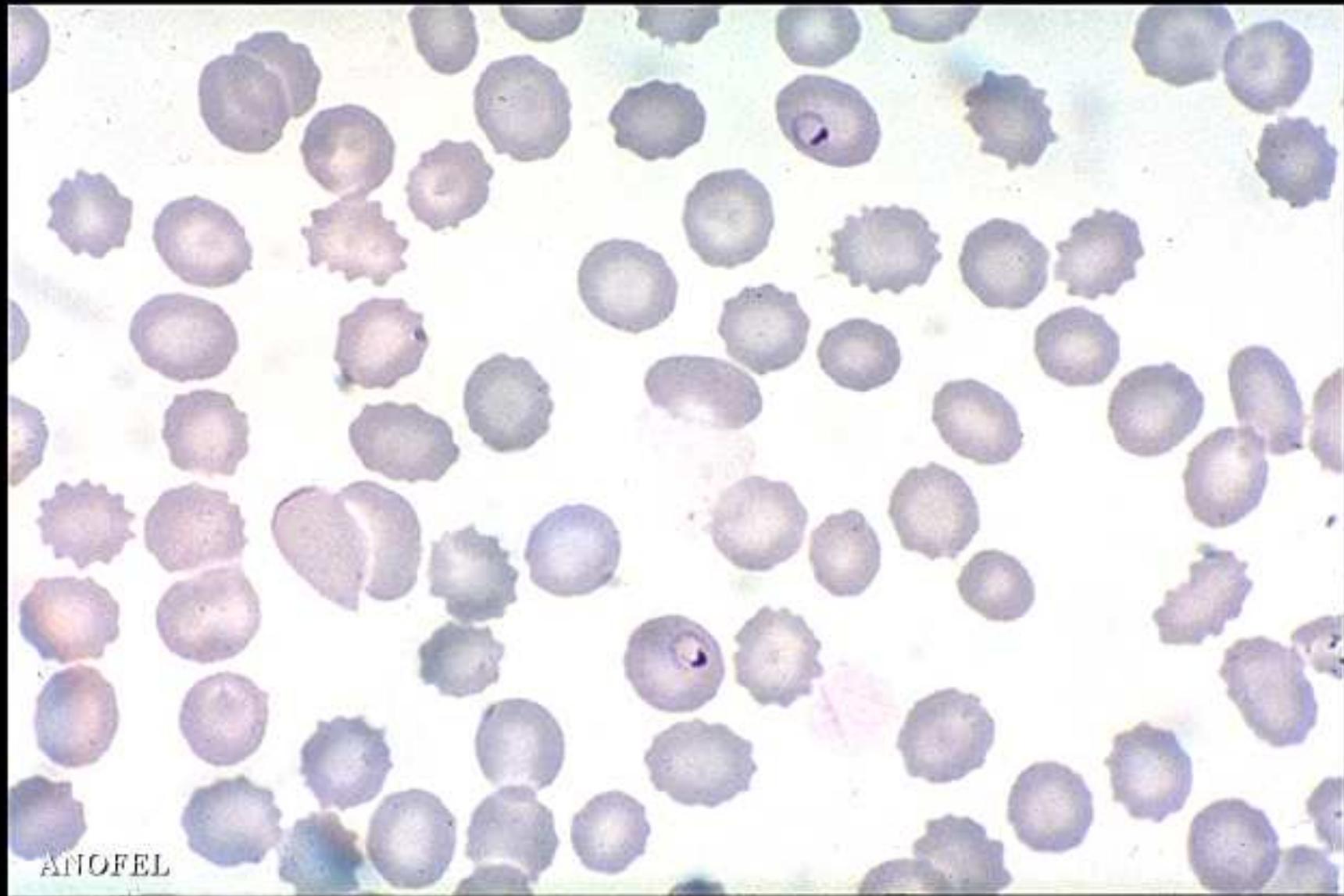
☞ Techniques directes

- ☞ Frottis Mince + coloration Giemsa ou rapides)
 - ☞ Concentration : Goutte épaisse
-

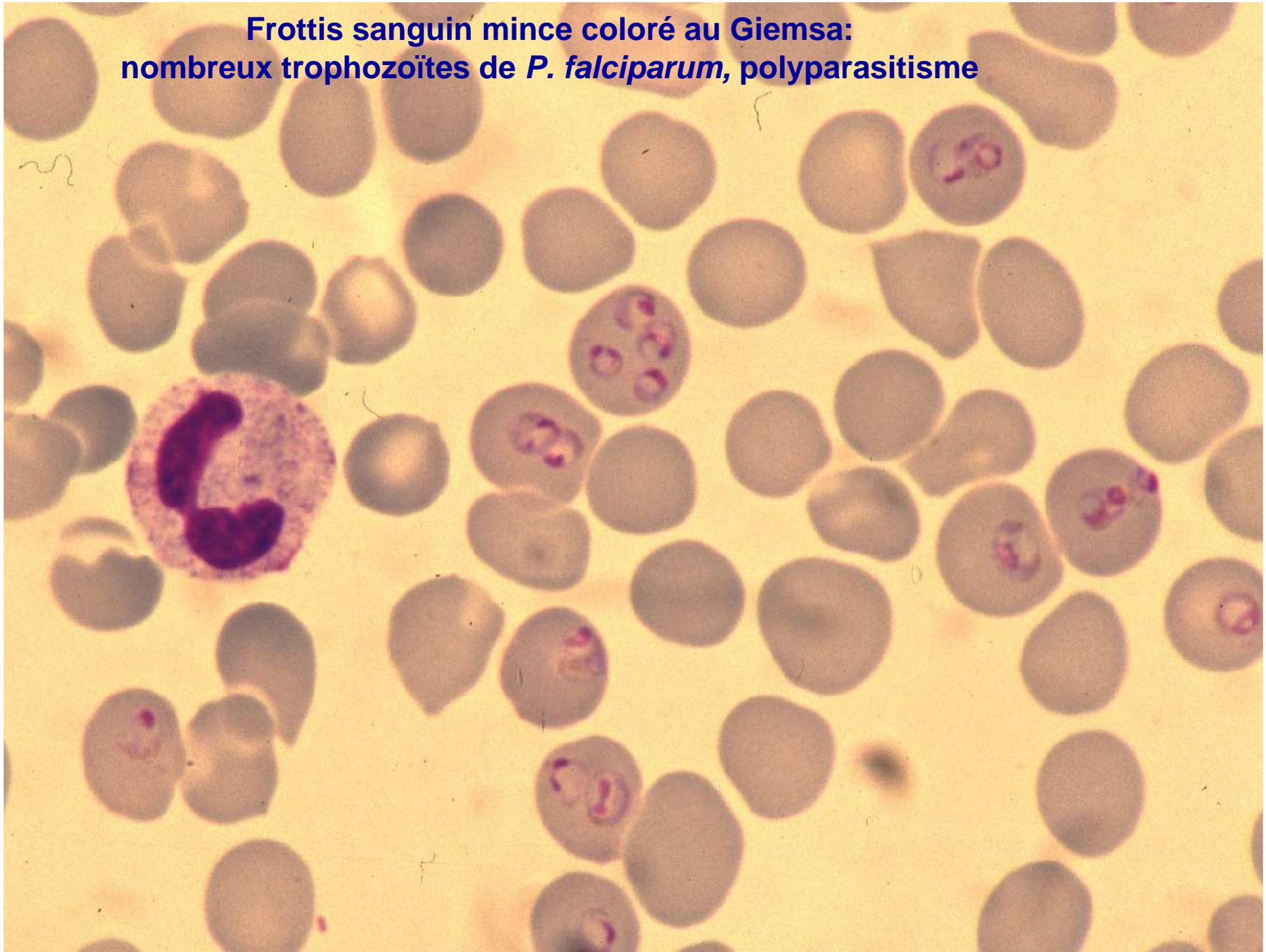
☞ Techniques indirectes

- ☞ Détection rapide d 'antigène par immunochromatographie sur bandelette (TDR)
(antigène HRP2, isoenzymes de la LDH parasitaire, autres Ag)
- ☞ Détection de gènes par amplification génique

**Frottis sanguin mince coloré au Giemsa:
2 trophozoïtes de *P. falciparum* (sensibilité: 100-150 parasites/ μ L)**

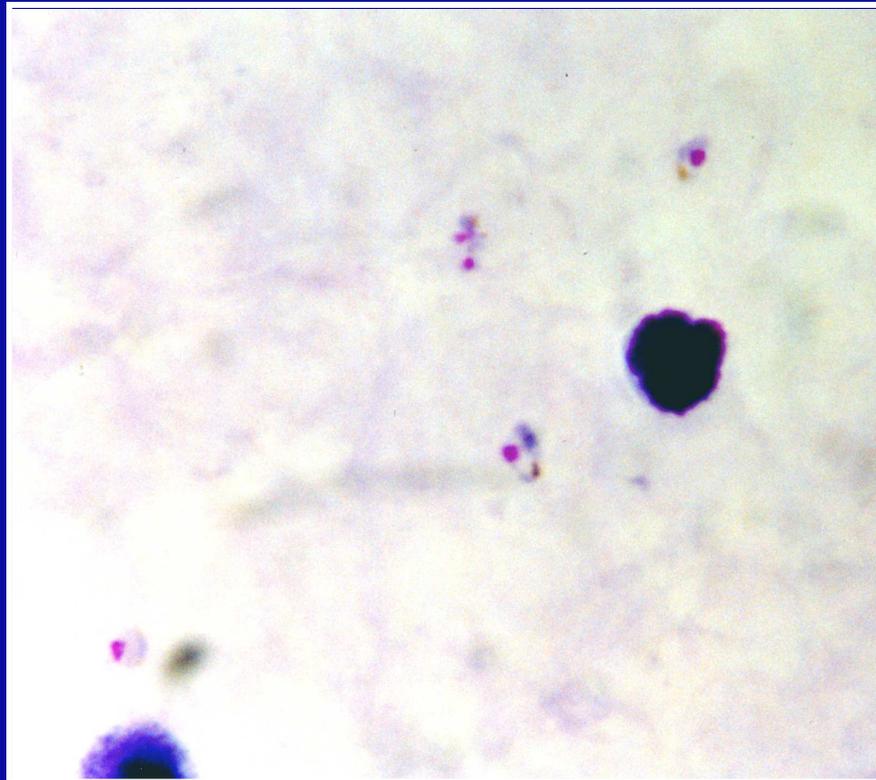


**Frottis sanguin mince coloré au Giemsa:
nombreux trophozoïtes de *P. falciparum*, polyparasitisme**



La Goutte épaisse « rapide »

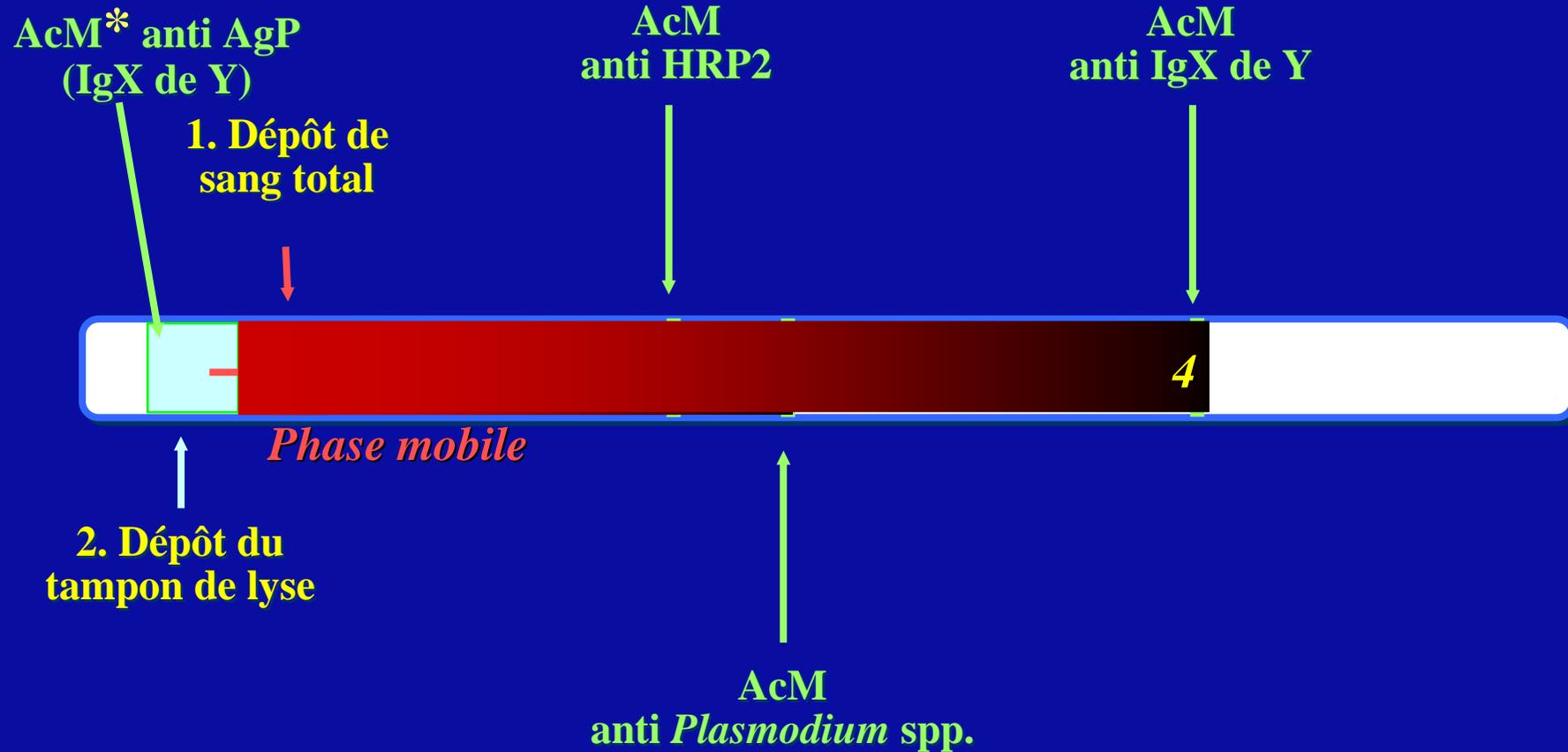
– Mise au point et évaluation d'une technique de goutte épaisse rapide (séchage rapide, hémolyse fixation par saponine-formol)



- ✉ Réalisation technique < 10 min.
- ✉ Meilleur aspect des parasites
- ✉ Moins d'artefacts
- ✉ Parasitémies mesurées plus élevées (sensibilité: 10-15 p./ μ L)
- ✉ Personnel peu expérimenté
- ✉ Coût modéré

Danis et al. Journées de biologie praticiennes Paris, décembre 2001r- Thellier et al. Société Française de Parasitologie, Maison Alfort, janvier 2002. Thellier et al. Annals of Tropical Medicine and Parasitology , 2002.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) par immunochromatographie sur bandes : Le principe

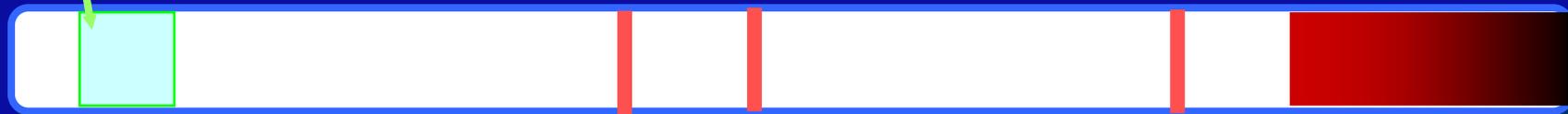


TDR: les tests immunochromatographiques sur bandes : interprétation des résultats

AcM* anti AgP
(IgX de Y)

AcM
anti HRP2

AcM
anti IgX de Y



AcM
anti *Plasmodium* spp.

Test positif, espèce
Plasmodium falciparum
ou co-infection

QUELQUES TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE DU PALUDISME (TDR) SUR LE MARCHE INTERNATIONAL EN 2008

- **NOW® MALARIA (BINAX)** : Ag détectés : HRP2 (*P. falciparum*), aldolase pan *Plasmodium*. Boite de 25 tests, **conservation 0° -32°** . Distributeur : Inverness Medical France
- **CORE™ MALARIA PAN/Pv/Pf** : Ag détectés : HRP2 (*P. falciparum*), pvLDH (*P. vivax*), pLDH pan *Plasmodium*. Boite de 25 tests, **conservation 4° -30°** , Distributeur : Fumouze Diagnostics
- **PALUTOP +4** : Ag détectés : HRP2 (*P. falciparum*), pvLDH (*P. vivax*), pLDH pan *Plasmodium*. Boite de 10, **conservation 4° -30°** , Distributeur : ALL DIAG S.A.
- **OptiMAL-IT®** : Ag détectés : PfLDH (*P. falciparum*), pLDH pan *Plasmodium*. Boite de 24 tests, **conservation 2° -30°** , Fabricant : DiaMed AG, Suisse
- **PARACHECKpf®** : Ag détecté : HRP2 (*P. falciparum*). Boite de 25 tests, **conservation 4° -40°** , Fabricant Orchid Biomedical Systems, Inde
- **CareStart™ Malaria 3 line pLDH** : Ag détectés : PfLDH (*P. falciparum*), pLDH pan *Plasmodium*
- **CareStart™ Malaria 2 line pLDH** : Ag détecté : pLDH pan *Plasmodium*
- **MALQUICK® ?**

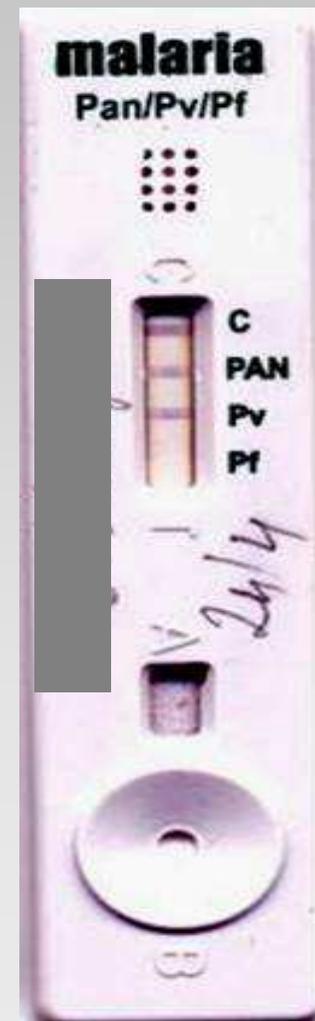
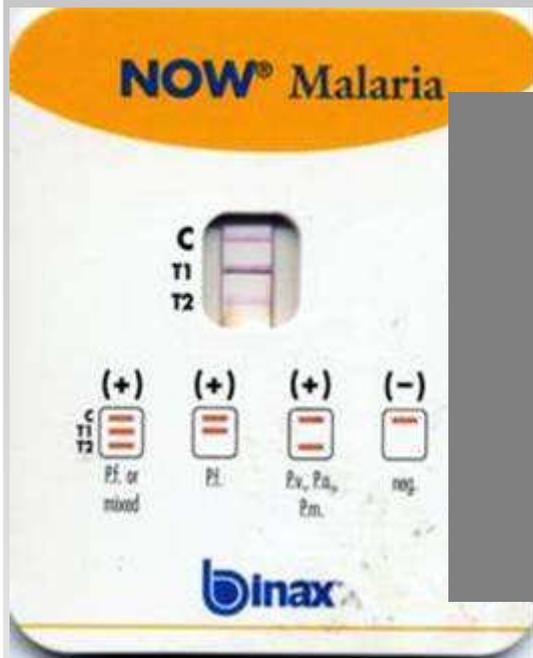
L'Ag HRP2 répond-t-il aux exigences du diagnostic d'accès palustre ?

Performances	< GE	meilleur que FSM
Stades parasitaires	non	si couplé FSM
Diagnostic d'espèce	oui	+++certaines situations: <i>P. falciparum</i>
Parasitémie	non	si couplé FSM
Résultats < 2 heures	oui	15 min
Reste + > 5 jours (5-15)	oui	En l'absence de trophozoïtes
Prix	GE x30	

**Les Ag *PLDH* (*PanLDH*, *PfLDH*, *PvLDH*)
répondent-t-ils aux exigences du diagnostic
d'accès palustre ?**

- Tous globalement **moins sensibles** qu'HRP2
- Possibles faux négatifs avec *PvLDH*
- Moins faciles à lire: bande floue, peu marquée.
- Mais se négativent vite, dès la disparition des formes asexuées: avantage pour le suivi
- Prix élevé ++

TDR: les tests immunochromatographiques sur bandelettes : exemples



Conclusions tests diagnostiques

- Les **TDR** ne peuvent se substituer aux techniques de microscopie optique (GE): **association+++**
- L'association **GE + un test détectant HRP2** meilleur rapport coût-rendement pour un personnel peu expérimenté (garde)
- Pas d'intérêt actuellement de la PCR pour le diagnostic de l'accès aigu

Mardi 27 février 2007

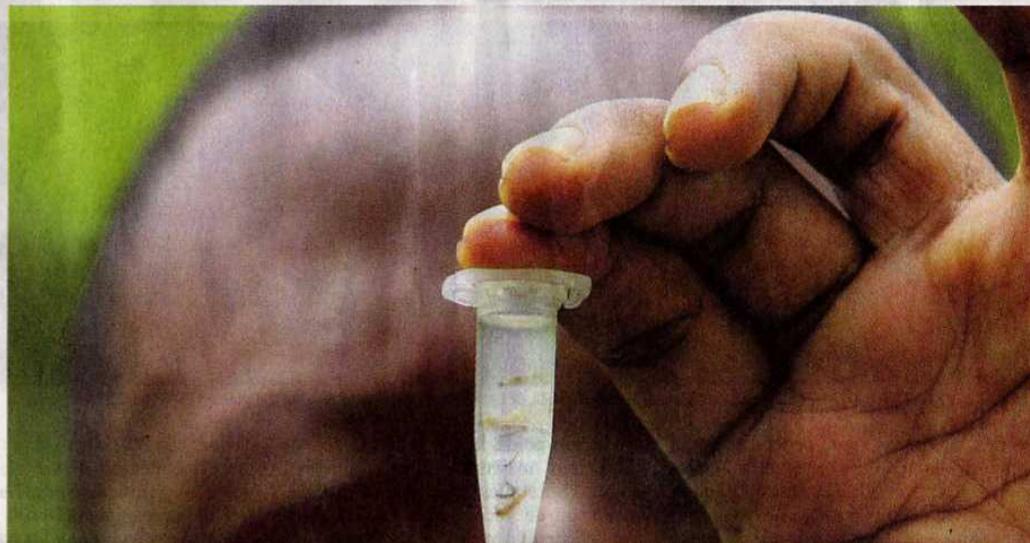
Le Monde

Econom

DOSSIER

L'ASAQ, la pilule qui bouscule l'industrie pharmaceutique

Le 1^{er} mars sera annoncé le lancement de l'ASAQ, un nouveau médicament contre le paludisme. Vendu 1 dollar la boîte, commercialisé sans brevet, ce traitement contre une maladie qui tue plus d'un million de personnes dans les pays les plus pauvres échappe aux règles habituelles de l'industrie



ACC
DES
DU C
AN

Source

Dar
S
C

LA

tr

Médicaments

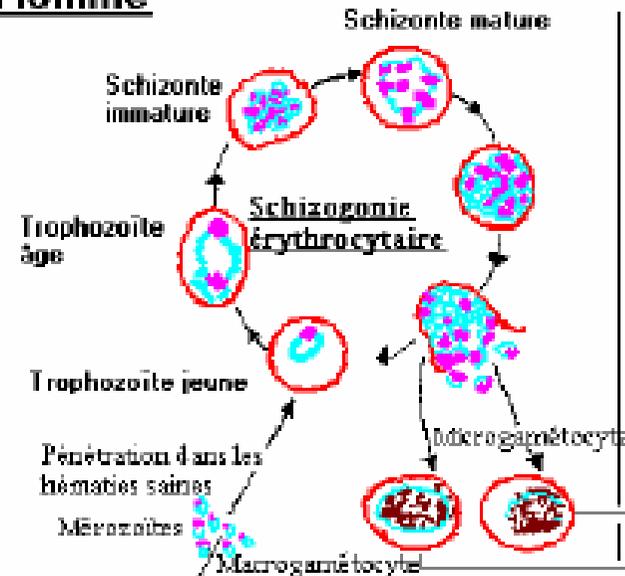
Schizontocides érythrocytaires

Gamétocytocides

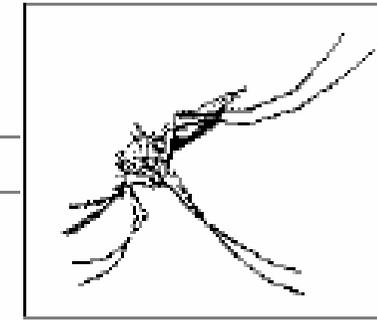
et

Schizontocides hépatiques

Homme



Moustique



Anopheles spp

Cycle sexué sporogonie

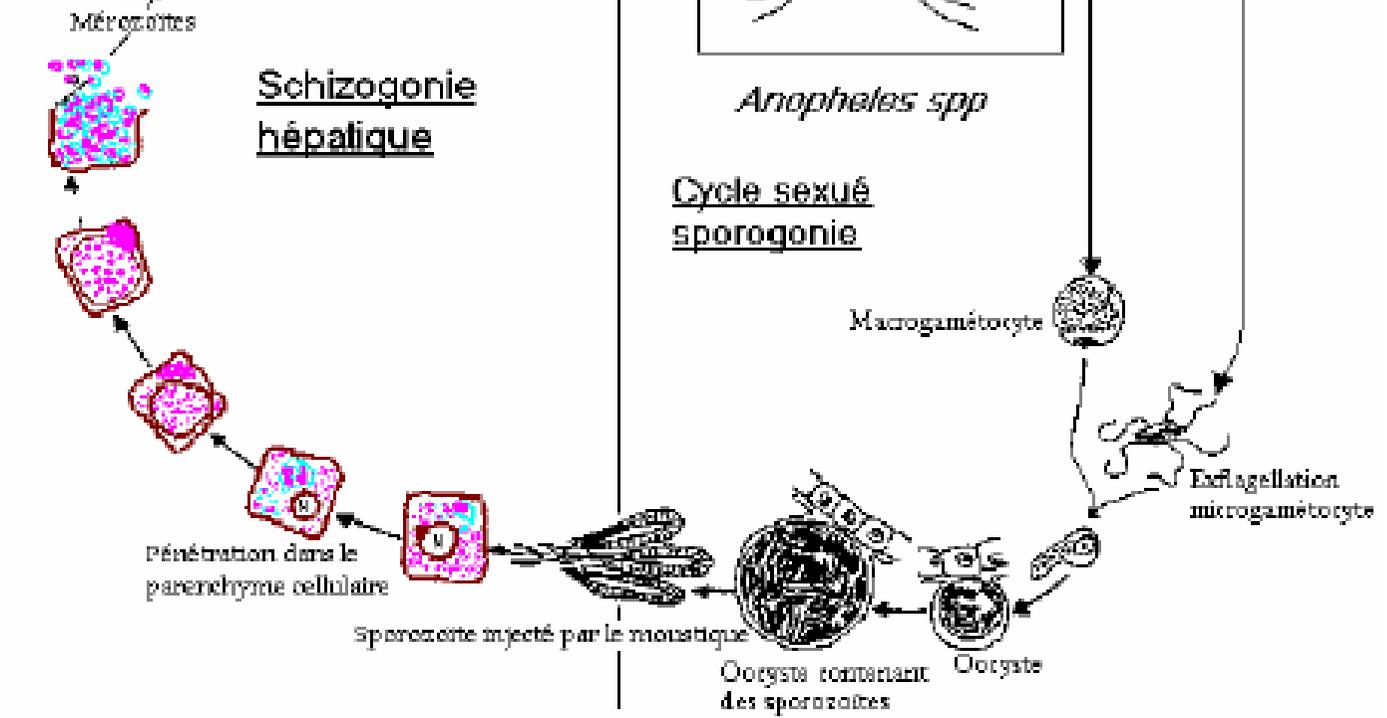


Schéma du cycle de *Plasmodium falciparum* (NCDC, site Web: <http://www.malaria.org>)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (1)

- I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES

- 1) ANTIPALUDIQUES NATURELS:

- ALCALOÏDES DU QUINQUINA*

Quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine

(Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafran®, ...)

- DERIVES DU QINGHAO (armoïse)*

Qinghaosu ou artémisinine, artéméther, artésunate

(Paluther®, Arsumax®, *Riamet*®, ...)

(*actifs en bloquant l'utilisation de l'hémoglobine par le plasmodium)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (2)

- I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES

- 2) ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE

- AMINO-4-QUINOLEINES*

- Chloroquine** (Nivaquine®, Resochin®, Aralen®, Avlochlor®,
+ proguanil = *Savarine*®),

- Amodiaquine** (Flavoquine®, Camoquin®)

- Pipéraquline** (amino-4-quinol. doublée, *Artequin*®)

- AMINO-ALCOOLS (ou aryl-amino-alcools)*

- Méfloquine** (Lariam®),

- Halofantrine** (Halfan®),

- Luméfántrine** (*Riamet*®, *Coartem*®)

(*actifs en bloquant l'utilisation de l'hémoglobine par le *Plasmodium*)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (3)

- I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES

2) ANTIPALUDIQUES DE SYNTHÈSE

ANTI-FOLIQUES, ANTI-FOLINIQUES*

Sulfadoxine+pyriméthamine (Fansidar®)

Pyriméthamine (Daraprim®, Malocide®)

Proguanil > cycloguanil (Paludrine®,
+ chloroquine = *Savarine*®)

Pyriméthamine+dapsone (Maloprim®)

(*inhibiteurs de la DéHydro-Ptéroate-Synthase ou de la DéHydro-Folate-Réductase et bloquent la synthèse des acides nucléiques du *Plasmodium*)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES (4)

- **I- SCHIZONTOCIDES ERYTHROCYTAIRES**

- 3) AUTRES ANTIPALUDIQUES

- Atovaquone** (+ proguanil = *Malarone*®)

- Pyronaridine (??)

- 4) ANTIBIOTIQUES

- Doxycycline** (Doxypalu®, Granudoxy®), macrolides ?,
fluoroquinolones ?

- **II- GAMETOCYTOCIDES (+FORMES HEPATIQUES)**

- AMINO-8-QUINOLEINE

- Primaquine (Primaquine®): *éradication des hypnozoïtes de P. vivax...*

- Tafénoquine (? Etaquine™)

PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES

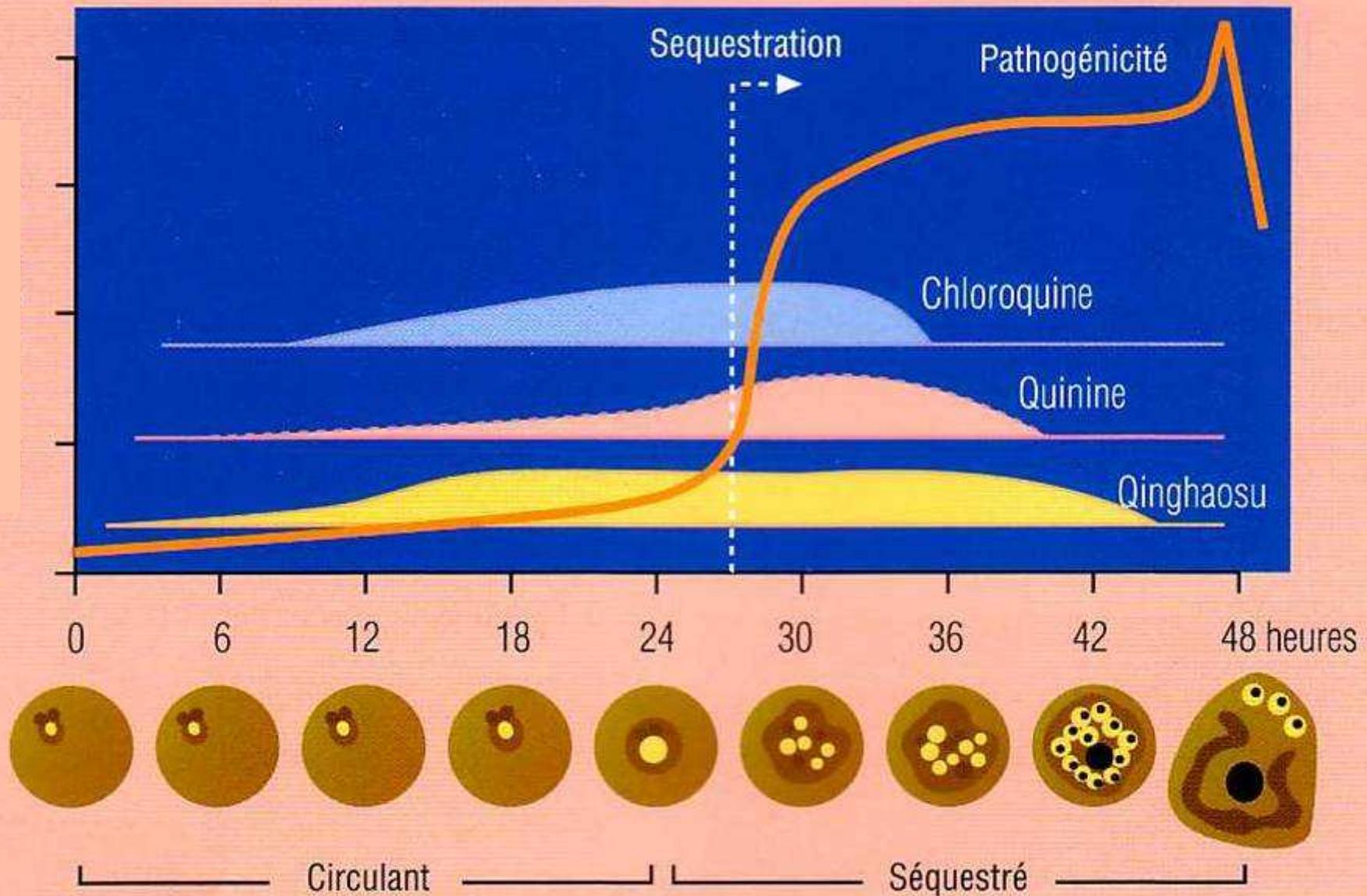
- Traitements curatifs

- Quinine
- *Chloroquine*
- Amodiaquine
- *Méfloquine*
- Halofantrine
- Sulfadoxine+pyriméthamine
- *Cyclines* (hors AMM)
- *Atovaquone-proguanil*
- Artéméther-luméfantrine
- Artésunate, artéméther

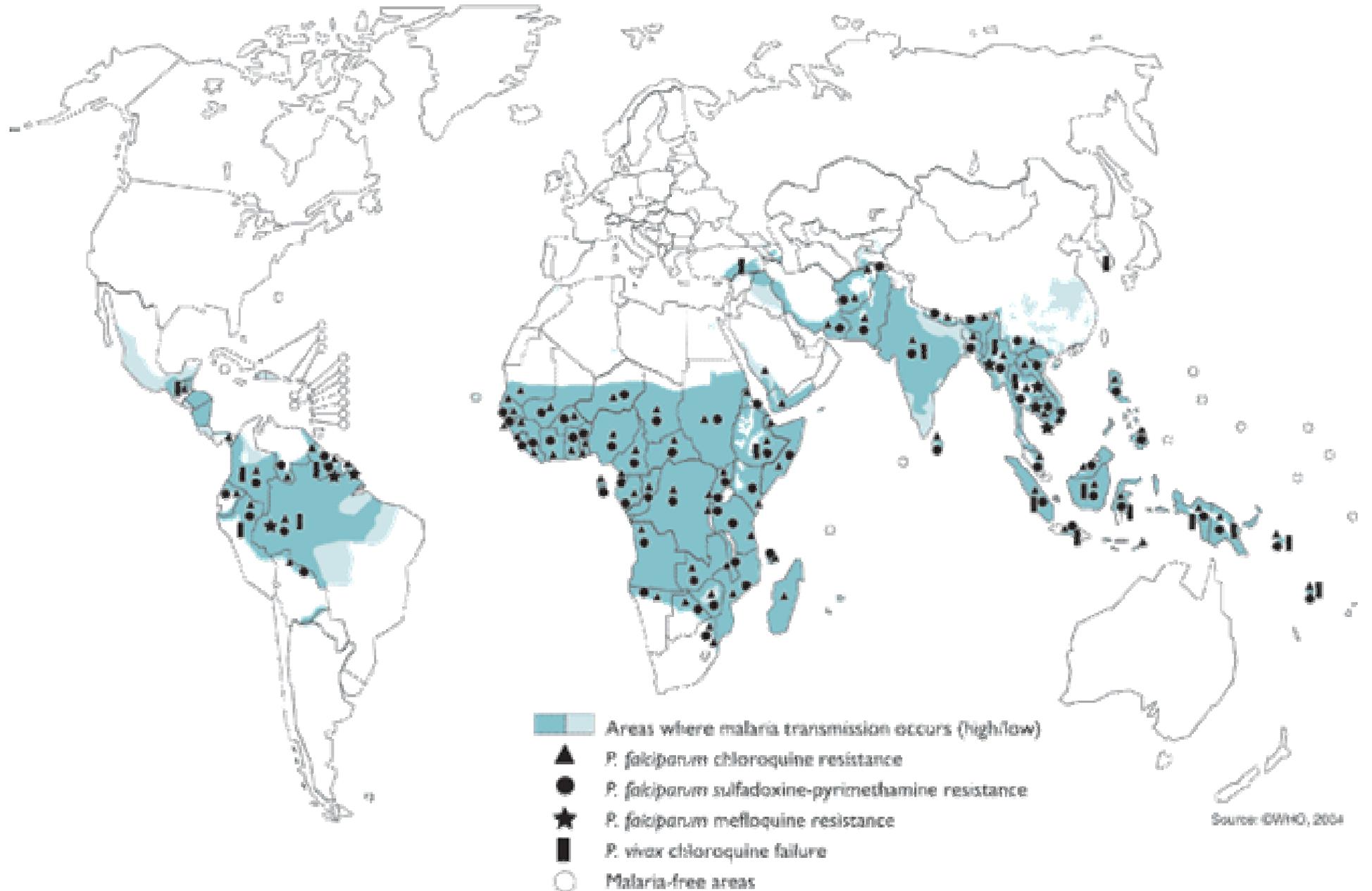
- Traitements prophylactiques

- *Chloroquine*
- Proguanil
- Chloroquine+proguanil
- *Méfloquine*
- *Doxycycline*
- *Atovaquone-proguanil*
- Tafénoquine (à l'étude ?)

Phases auxquelles 3 antipaludiques sont actifs en fonction du cycle érythrocytaire de *P. falciparum* (White NJ et al. 1989)



Malaria transmission areas and reported drug resistance, 2004



bithérapies antipaludiques: pourquoi ?

- Médicaments à mode d'action différent
- Fréquence des mutants résistants au médicament **A** dans la population de parasites circulants = 1% → 0,01
- Fréquence des mutants résistants au médicament **B** dans la population de parasites circulants = 0,1% → 0,001
- Risque de sélectionner un mutant bi-résistant en utilisant une bithérapie:
produit des 2 fréquences: $0,01 \times 0,001 = 0,00001$
→ 1 pour 100.000 !

Pourquoi un dérivé de l'artémisinine dans une combinaison (Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine [CTA ou en anglais ACT]) ?

- Mode d'action nouveau, non apparenté à celui des quinoléines ou des antifoliques (pas de résistance croisée)
- Rapidité et intensité de l'activité anti parasitaire, dès le stade trophozoïte: clairance parasitaire rapide
- Inhibe partiellement l'apparition des gamétocytes: diminution de l'endémie à *P. falciparum*
- Pas (ou peu ?) de résistance de *P. falciparum* cliniquement identifiée à ce jour ; bonne tolérance.

Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial

Mut

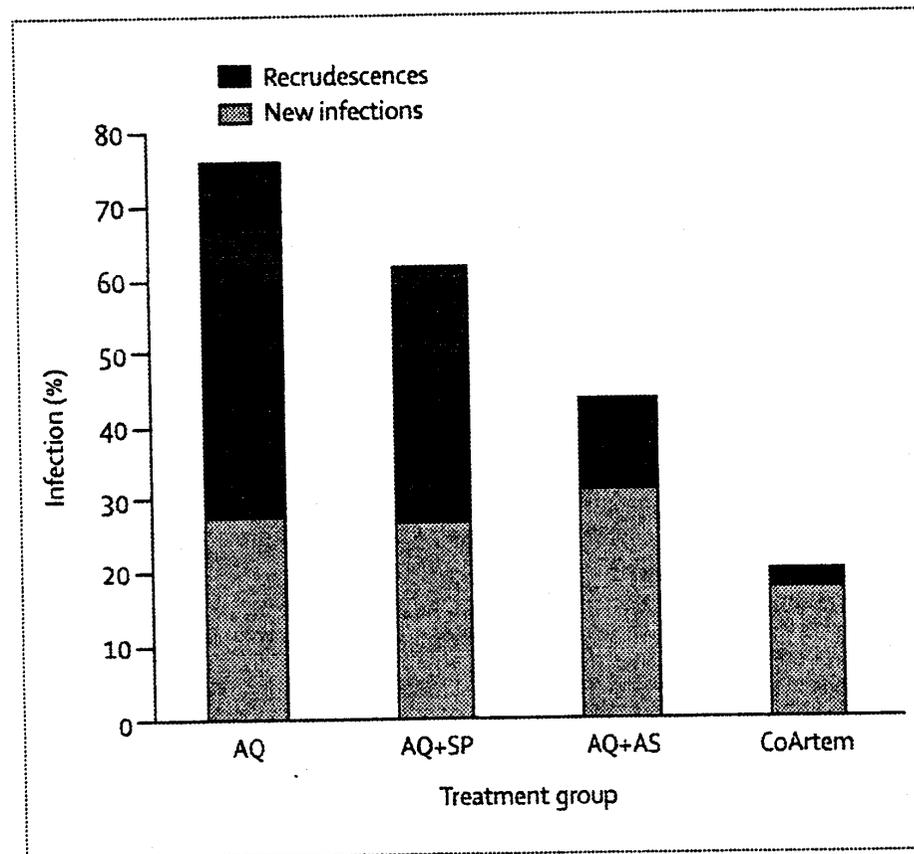


Figure 2: Parasitological failure rate by day 28

AQ=amodiaquine; AQ+SP=amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine; AQ+AS=amodiaquine+artesunate; CoArtem=artemether-lumefantrine

Antipaludiques associés

- **Associations fixes (2 composants dans le même comprimé) :**
 - anciennes: sulfadoxine-pyriméthamine, SP (Fansidar®)
[chloroquine-proguanil (Savarine®)]
 - nouvelles: atovaquone-proguanil (Malarone®)
artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®)
artésunate-amodiaquine (ASAQ®, Coarsucam®)
dihydroartémisinine-pipéraquine (Artekin™, Duo-Cotecxin®)
- **Associations libres (composants dans des comprimés séparés, en co-blistre) :**
 - artésunate + méfloquine (→ Artequin™)
 - artésunate + amodiaquine (Arsucam™) ou +SP (Arsudar™)
 - artésunate + chlorproguanil-dapsone (CDA™ ? Abandonné 2008)
 - artésunate + pyronaridine (?→ OMS)

Prix approximatifs de divers antipaludiques : traitement curatif d'un adulte

(génériques ou prix spécial pour PNLP, 2002-2004)

• Chloroquine	0,15 €
• Amodiaquine	0,30 €
• Sulfadoxine+pyriméthamine	0,15 €
• Quinine orale	1,00 €
• Mefloquine	3,00 €
• Mefloquine+artésunate	3 à 5 €
• Artésunate-amodiaquine	0,80 € ?
• Artéméther+luméfantrine	1,90 € ?
• Dihydroartémisine-pipéraquine	1,00 € ?
• Atovaquone+proguanil	40,00 €

En 2008 Fonds mondial et PNLP: arriver à 400 FCFA pour une bithérapie

Traitement d'un accès simple hors zone d'endémie

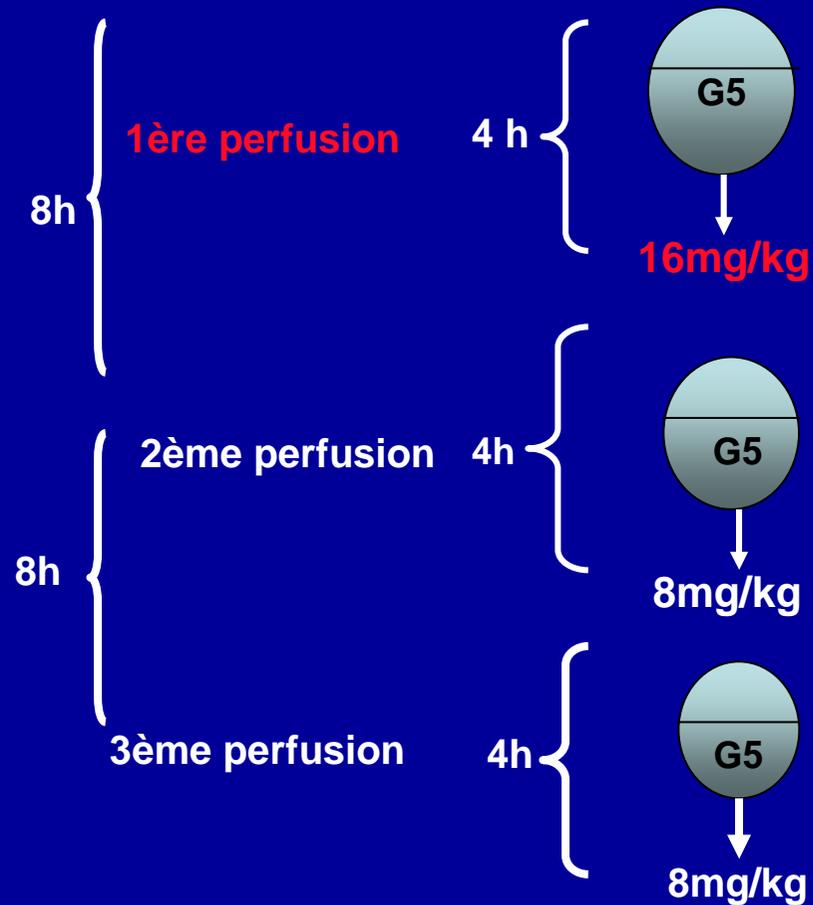
- Espèce autre que *P. falciparum*
chloroquine (Nivaquine®) 500 mg/j X 5 Jours
- *P. falciparum*
 - Malarone® 4 cp/j X 3 jours
 - Riamet® 4 cpX 2/j X 2 jours
 - Monothérapie quinine ou méfloquine acceptable

Traitement d'un paludisme grave

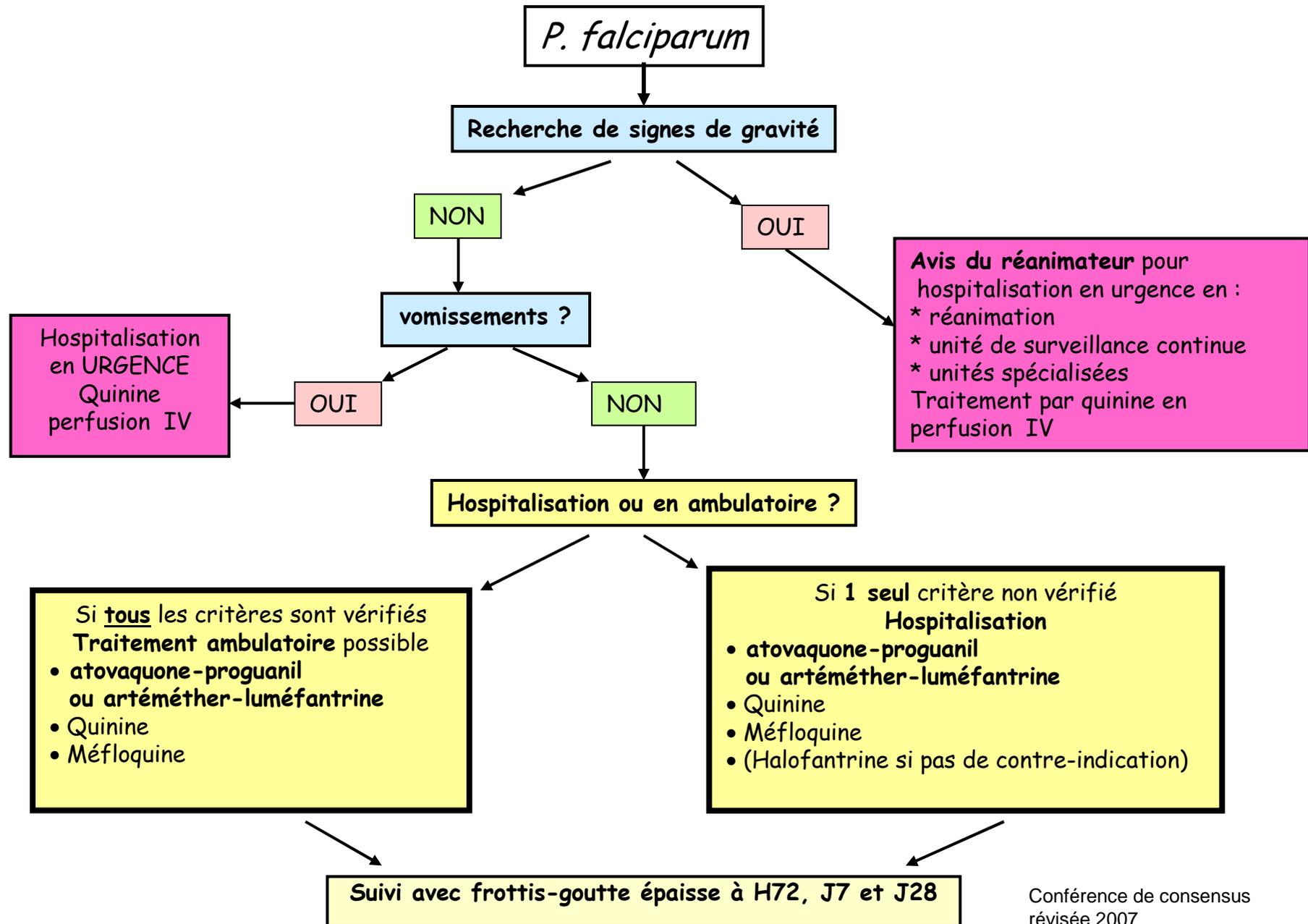
- **Quinine IV d'urgence** 32 puis 24 mg base/kg/j en 3 fois (+ doxycycline ou clindamycine parfois si Qui. R)
- **Surveillance étroite et réanimation en USI**
- Si la voie IV est impossible
 - IM, diluée à 60 mg par mL, en 2 sites
 - Intra rectale ? 40 mg/kg/j en 2 fois ?
- Si la quinine est inefficace ou contre indiquée :
artéméter IM ou artésunate IV

Traitement d'un paludisme grave : Modalités d'administration de la quinine

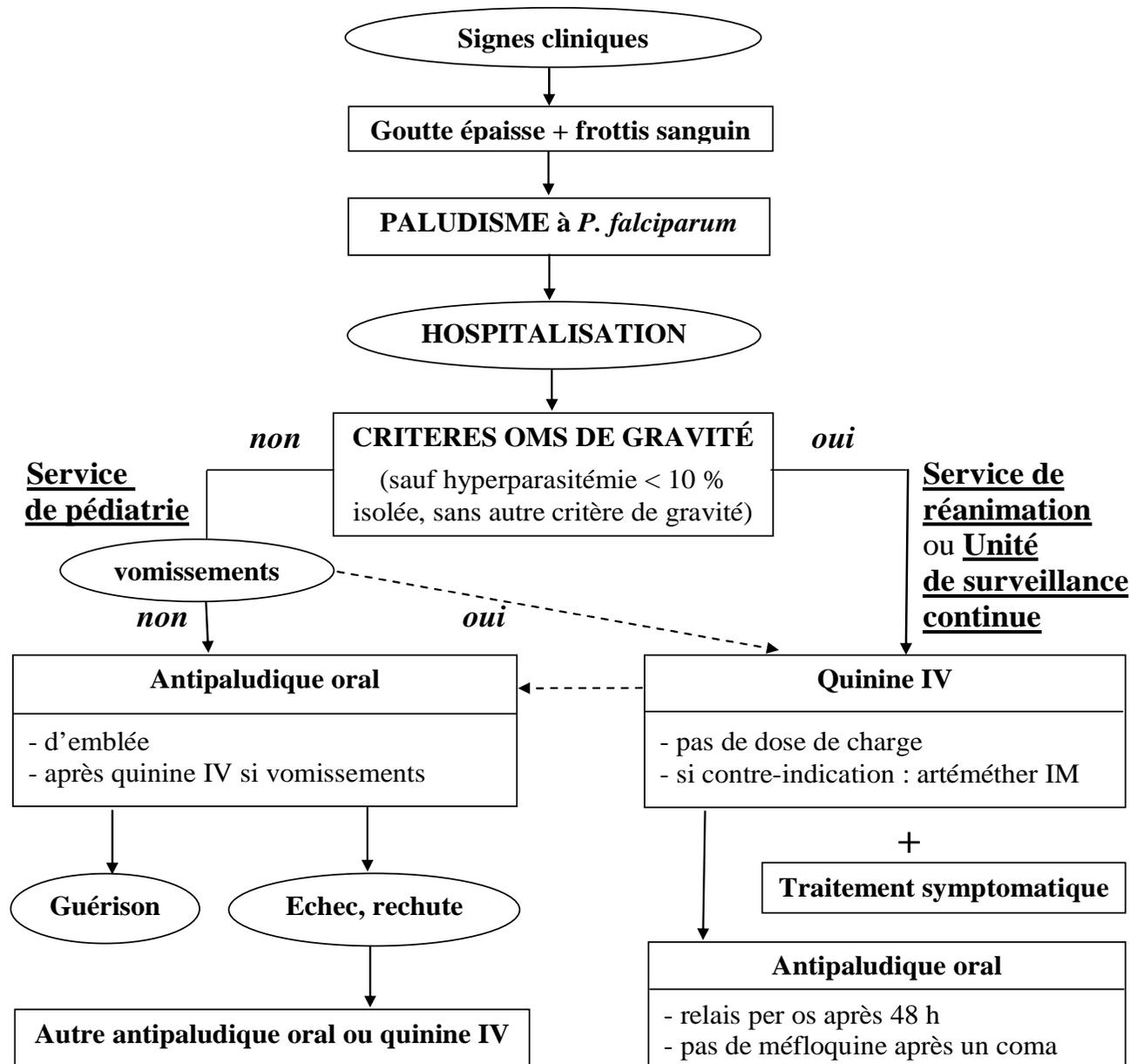
- 3 perfusions par jour d'une durée de 4 h, à 8 h d'intervalle, dans du sérum glucosé à 5%
- Dose de charge à la 1ère perfusion: 16 mg/kg
- Puis 8 mg/kg par perfusion, toutes les 8 h, jusqu'à ce que la voie orale soit possible.



Conduite à tenir devant un paludisme à *P. falciparum* de l'adulte



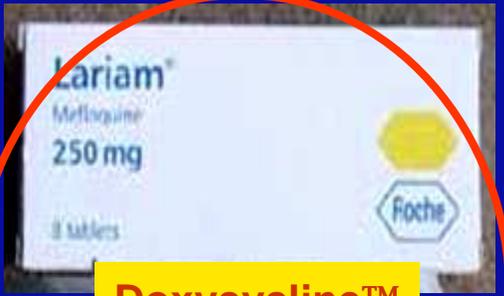
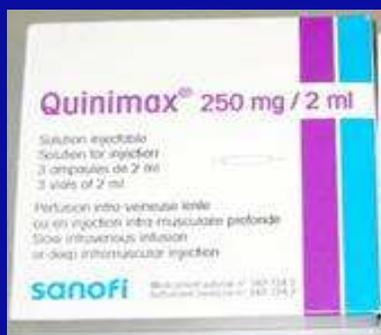
Modalités du traitement du paludisme à *P. falciparum* chez l'enfant en France



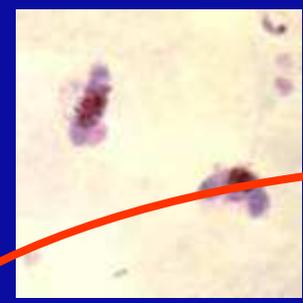
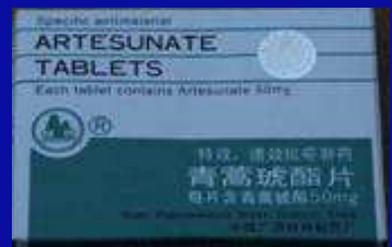
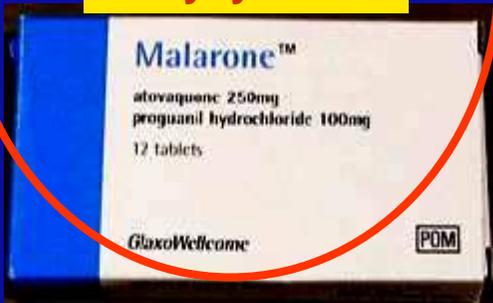
Antipaludique oral : 1^e intention : méfloquine, atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantine
2^e intention : halofantrine, quinine

SUIVI SOUS TRAITEMENT

- **Accès simple à *P. falciparum*** : en hospitalisation ou en externe
 - suivi clinique et parasitologique à **J3, J7 et J28**.
 - La persistance de signes cliniques et d'une parasitémie **avant J3** ne signifie pas échec. Sous Malarone® une faible parasitémie persistante à J3 n'est pas obligatoirement un indicateur d'échec mais impose le contrôle J7.
 - Avec les médicaments à longue demi-vie (Lariam®, Malarone®,...) les échecs s'expriment souvent à J21 ou J28-J30, plus tôt avec les antipaludiques à courte demi-vie (quinine).
- **Accès graves à *P. falciparum*** : suivi en USI :
 - défavorable : défaillance multiviscérale entre J2 et J7.
 - Favorable : sortie du coma entre J3 et J7, rapide chez l'enfant, plus longue chez l'adulte.



Doxycycline™



Voyager sereinement !



Mali :rivière Bafing