

Le paludisme, une maladie ancienne et si contemporaine

Dr. Fabrice BRUNEE

Service de Réanimation Médico-Chirurgicale

Centre Hospitalier de Versailles, Site Hôpital André Mignot

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), UFR des sciences de la santé Simone Veil

fbruneel@ch-versailles.fr

Déclaration de lien d'intérêt

Je déclare avoir les liens d'intérêts suivants :

- MSD, Pfizer, Astellas, Gilead, Novartis**
- ViiV Healthcare, Edimark**

Merci

JOIN THE FIGHT AGAINST MALARIA



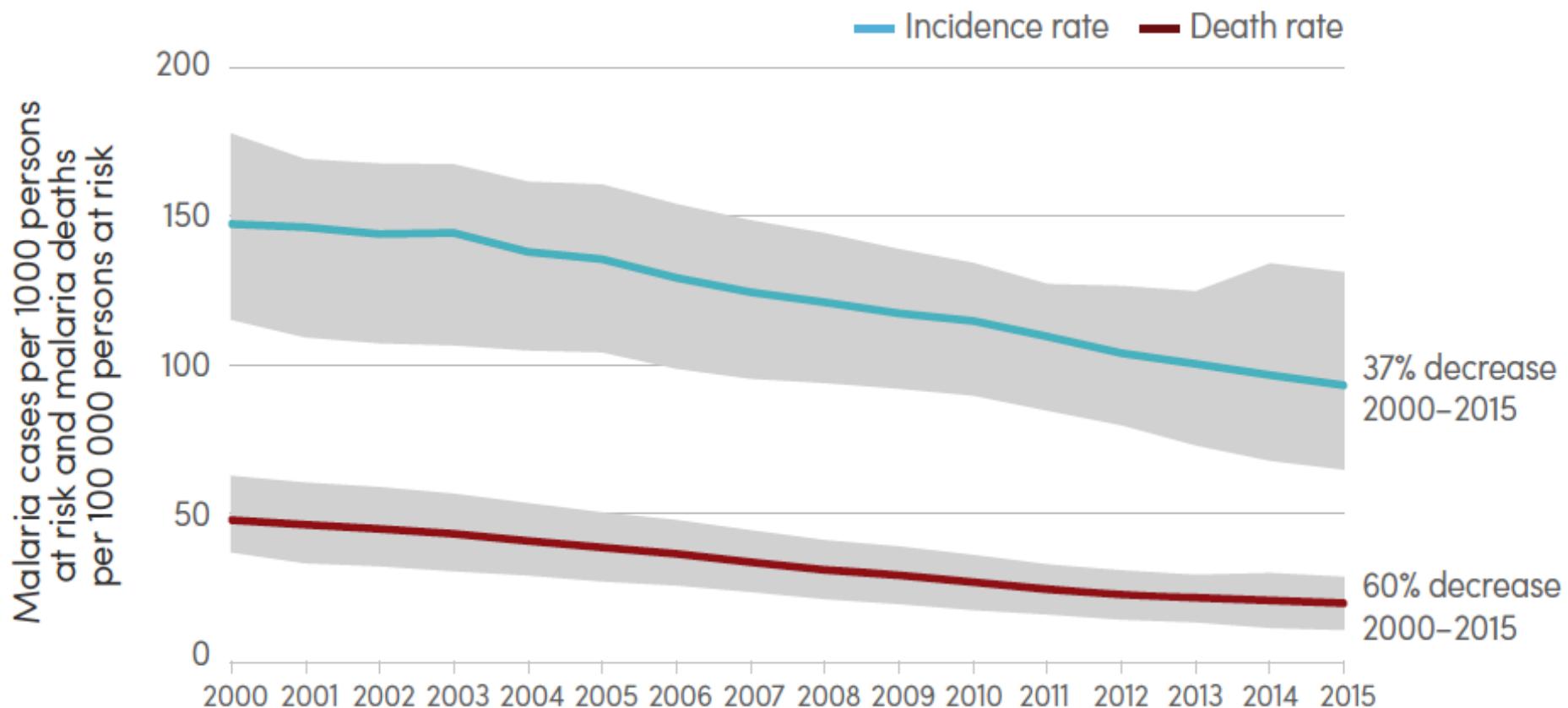
- **Epidémiologie**
- **Définitions**
- **Aspects cliniques**
- **Prise en charge**



Epidémiologie

C'est un combat sans relâche, avec quelques bonnes nouvelles... Mais

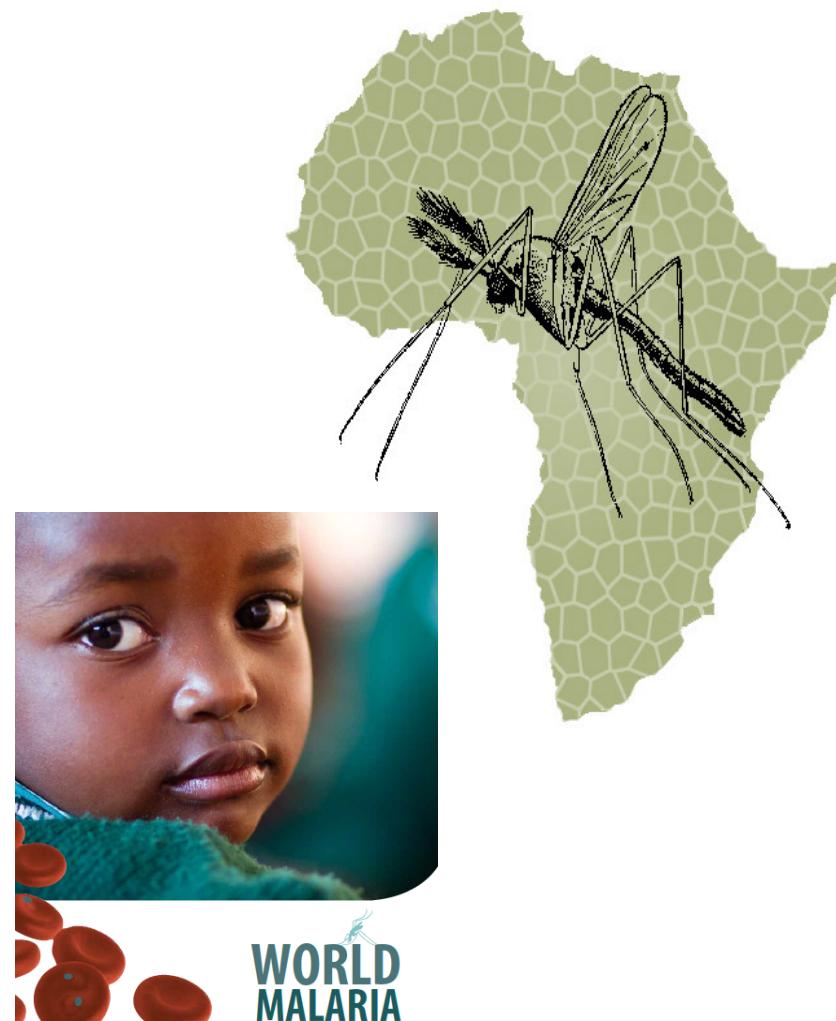
Figure 2.1 Estimated malaria case incidence and death rate globally, 2000–2015



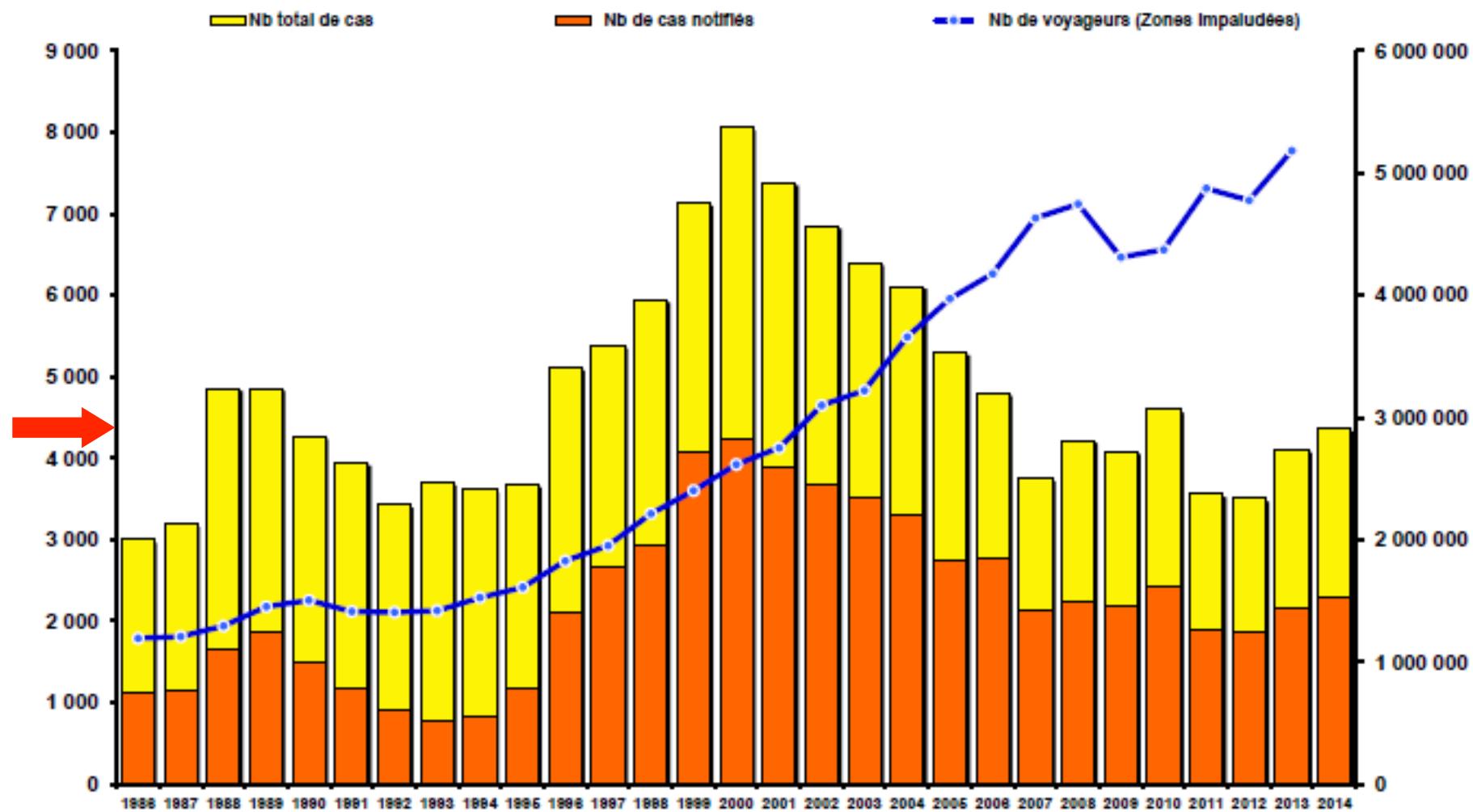
WORLD MALARIA REPORT 2015



438 000 décès en 2014 dont près de 90% en Afrique surtout chez les enfants de moins de 5 ans



Paludisme d'importation : en France



Définition

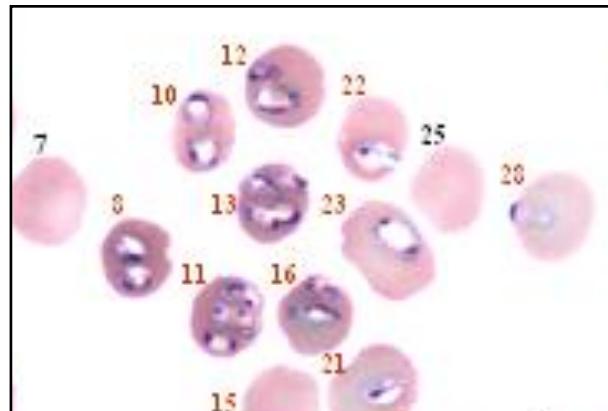
Paludisme grave d'importation

Adaptation de la définition de l'OMS : les recommandations françaises



[Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). Med Mal Infect 2008 ; 38 : 39-53 / 54-67 / 68-117]

- **Frottis et/ou goutte épaisse positifs avec présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum* (rarement autres espèces plasmodiales) ; TDR accepté si frottis/GE indisponibles**

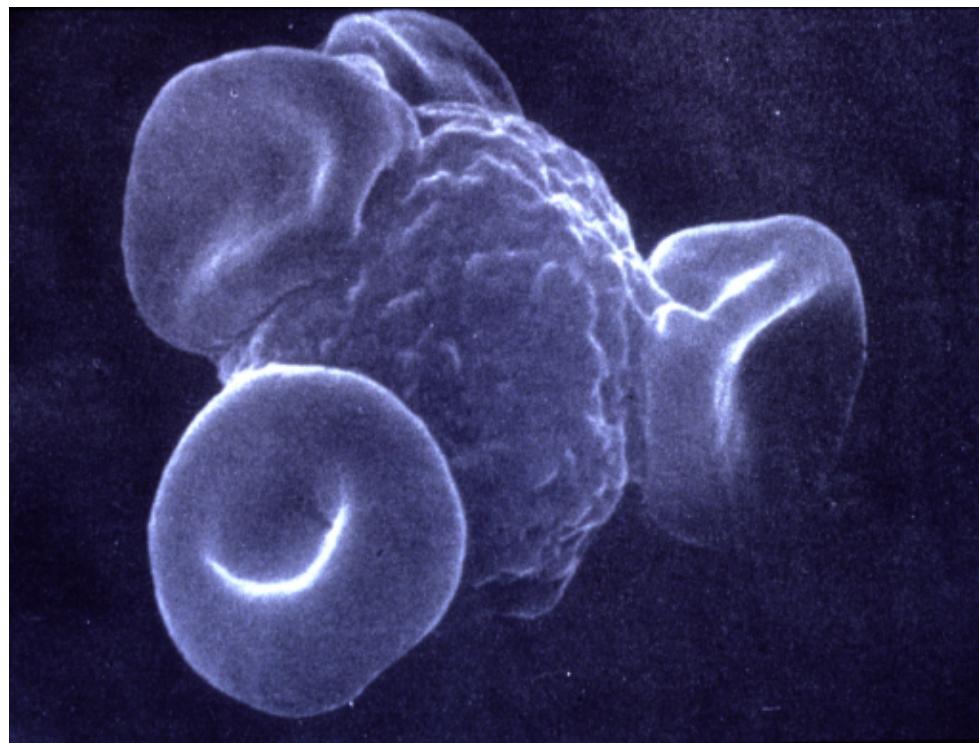


- **Et au moins un critère clinique ou biologique de gravité**



Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques chez l'adulte 	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : -obnubilation, confusion, somnolence, prostration -coma avec score de Glasgow < 11 -convulsion	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : -si VM ou VNI : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ -si non ventilé $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ et/ou $\text{SpO}_2 < 92\%$ en air ambiant et/ou FR > 30/mn -signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : -PAS < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire -nécessité de drogues vasoactives et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol/L}$	+++
+	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)	++
+++	Toute hyperlactatémie : > 2 mmol/L	+++
++	Hyperparasitémie : > 4% (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : -créatininémie > 265 $\mu\text{mol/L}$ ou urée sanguine > 20 mmol/	+++

Aspects cliniques



Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults

Fabrice Bruneel^{1*}, Florence Tubach^{2,3}, Philippe Corne⁴, Bruno Megarbane⁵, Jean-Paul Mira⁶, Eric Peytel⁷, Christophe Camus⁸, Frederique Schortgen⁹, Elie Azoulay¹⁰, Yves Cohen¹¹, Hugues Georges¹², Agnes Meybeck¹³, Herve Hyvernat¹⁴, Jean-Louis Trouillet¹⁵, Eric Frenoy¹⁶, Laurent Nicolet¹⁷, Carine Roy^{2,3}, Remy Durand¹⁸, Jacques Le Bras¹⁹, Michel Wolff²⁰, Severe Imported Malaria in Adults (SIMA) Study Group¹

*** Caractéristiques cliniques et biologiques sur la période 2000-2006, 45 services de réanimation**

- * 400 patients**
- * Mortalité = 10,5% (n=42)**
- * Traitement par quinine**

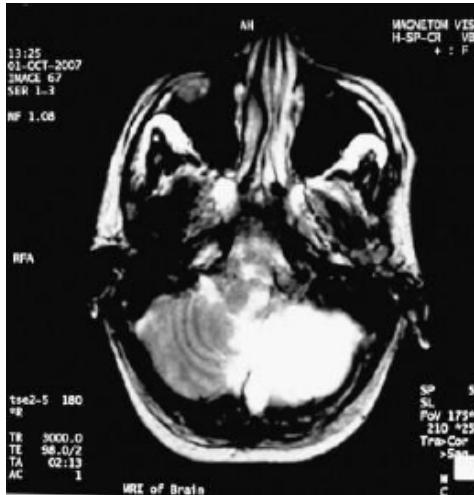
Table 6. Independent predictors of death at intensive care unit admission in the 400 patients.

	N	OR (95%CI)	P value
Age (per 10-year increment)	400	1.72 [1.28–2.32]	0.0004
Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)	400	1.32 [1.20–1.45]	<0.0001
Parasitemia (per 5% increment)	400	1.41 [1.22–1.62]	<0.0001

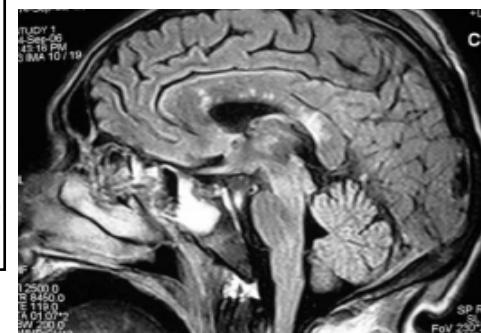
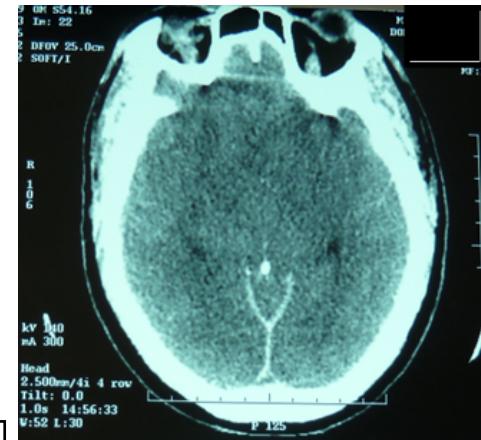
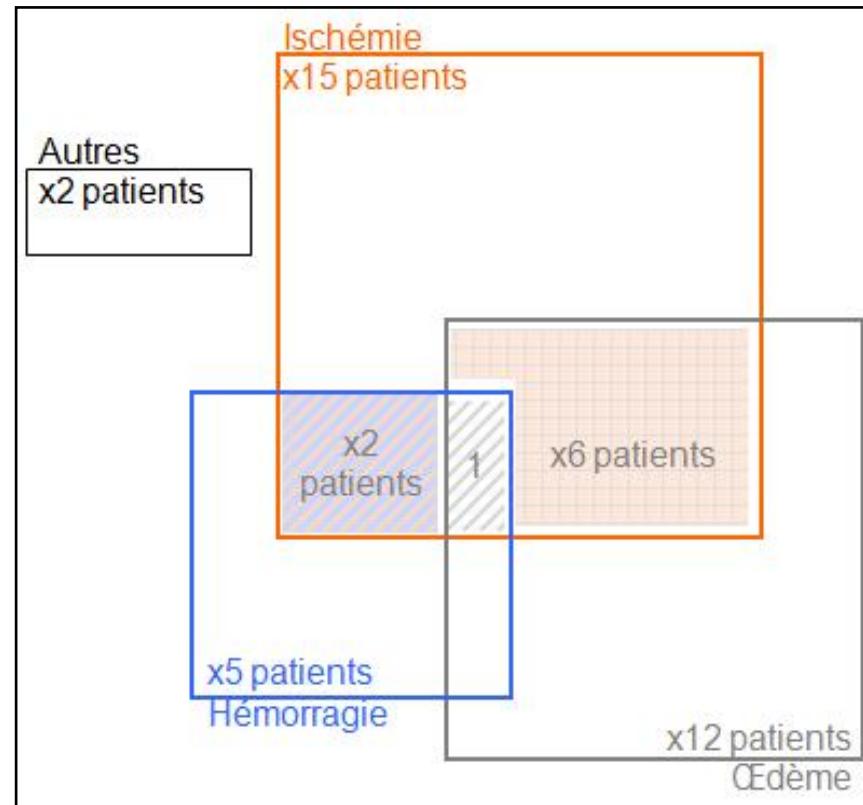
R^2 of the model: 0.90.

OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

doi:10.1371/journal.pone.0013236.t006



**400 accès graves
129 neuropaludisme (32%)
36 décès (28%)**





Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study

Fabrice Bruneel^{1*}, Florence Tubach^{2,3,4}, Jean-Paul Mira⁵, Sandrine Houze⁶, Sébastien Gibot⁷,
Marie-Geneviève Huisse⁸, Bruno Megarbane⁹, Christophe Choquet¹⁰, Philippe Corne¹¹, Eric Peytel¹²,
Daniel Villers¹³, Christophe Camus¹⁴, Olivier Bouchaud¹⁵, Eric Caumes¹⁶, Pierre-Marie Girard¹⁷, Fabrice Simon¹⁸,
Antoine Kalloumeh¹⁹, Carine Roy^{3,4}, Remy Durand²⁰, Jacques Le Bras⁶, Sophie Matheron²¹, Michel Wolff²²
and The PALUREA Study Group²³

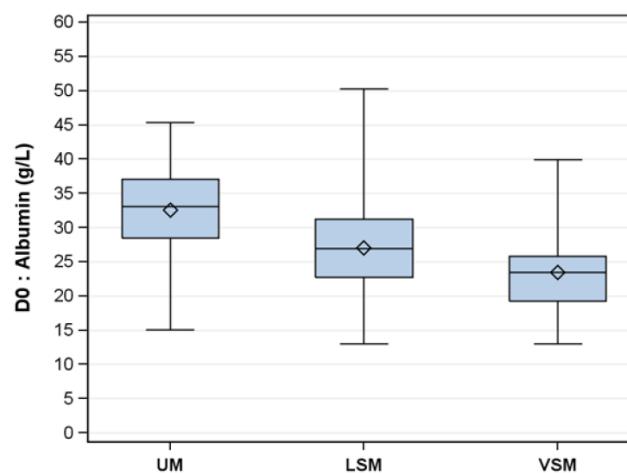
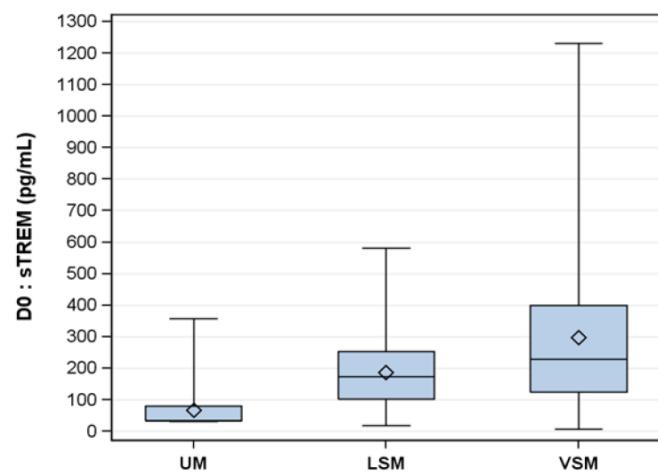
- **295 patients : 140 accès simples 155 accès graves**
 - **76 Very Severe Malaria**
 - **79 Less Severe Malaria**
- **Mortalité accès grave = 5,2% (n=8)**
- **Traitemennt par quinine**

Table 3 Blood biomarkers at hospital admission, according to malaria severity

Parameter	UM	SM	P value*	LSM	VSM	P value*
CRP, mean \pm SD (mg/L)	138.4 \pm 82.8	165.8 \pm 80.9	0.0008	168.1 \pm 79.9	163.2 \pm 82.4	0.44
PCT, mean \pm SD (ng/mL)	5.6 \pm 11.2	41.1 \pm 115.2	<0.0001	22.4 \pm 33.5	61.8 \pm 161.5	0.01
Albumin, mean \pm SD (g/L)	32.5 \pm 5.9	25.4 \pm 6.2	<0.0001	27.1 \pm 6.5	23.4 \pm 5.2	0.02
sTREM-1, mean \pm SD (pg/mL)	67.0 \pm 59.6	238.7 \pm 197.6	<0.0001	185.7 \pm 120.3	298.0 \pm 245.7	0.006

Uncomplicated malaria (UM) or severe malaria (SM) divided into very severe malaria (VSM) and less severe malaria (LSM)

* Adjusted for bacterial co-infection on day 0–day 1 and for ethnic origin

**Supplementary Table 4.** Multivariate analysis to identify factors associated with very severe malaria at ICU admission

Parameter	OR [95%CI]	P value*
Albumin	0.92 [0.86-0.99] per 1g/L increment	0.03
sTREM-1	1.027 [1.002-1.052] per 10 pg/mL increment	0.04
Procalcitonin	1.006 [0.997-1.015] per 1 ng/mL increment	0.19

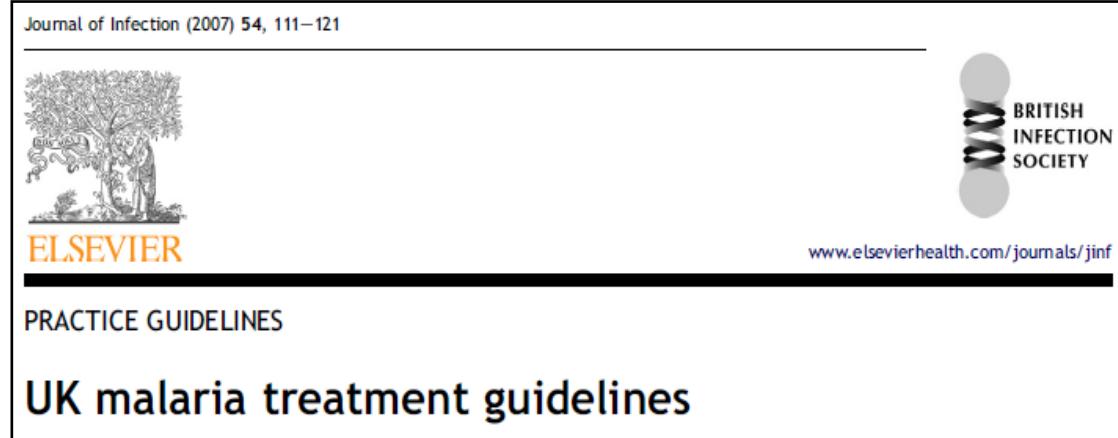
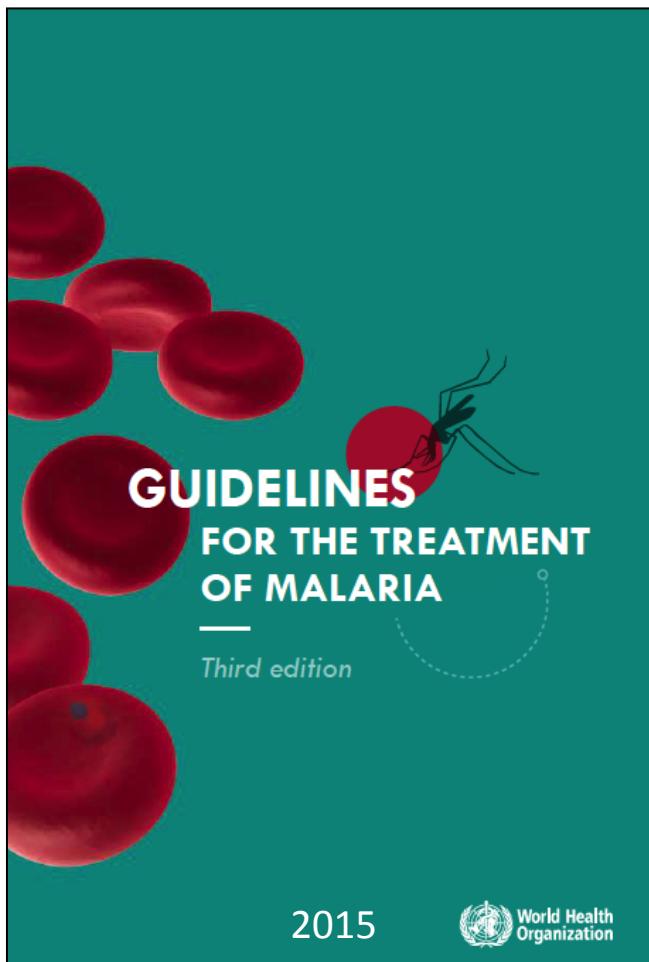
OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval

Supplementary Table 3. Parasite parameters at hospital admission, according to severity

Parameter	UM	SM	P value*
Parasitemia, median [IQR] (%)	0.5 [0.1-2.3]	8.0 [3.3-15.0]	< 0.0001
<i>Pf</i> HRP-2, median [IQR] (ng/mL)	61.7 [12.5-258.8]	770.1 [304.3-2064.0]	< 0.0001

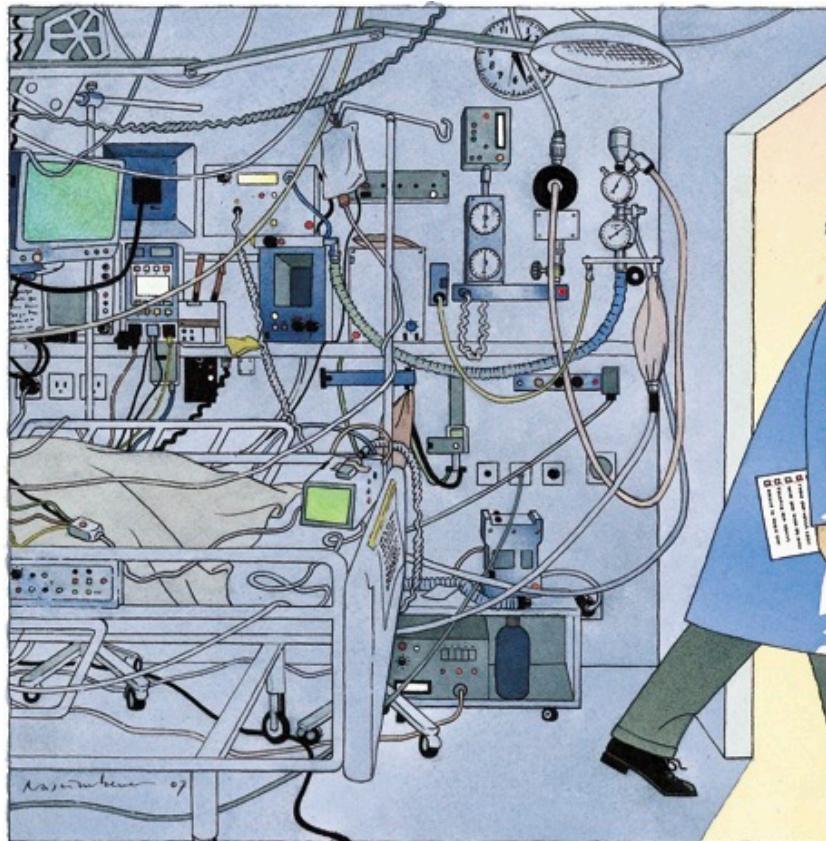
Parameter	LSM	VSM	P value
Parasitemia, median [IQR] (%)	9.0 [3.2-18.0]	7.0 [3.3-13.2]	0.24
<i>Pf</i> HRP-2, median [IQR] (ng/mL)	687.8 [222.2-1308.7]	1035.1 [475.0-3380.9]	0.048

Prise en charge



Critères d'admission en réanimation

**Very Severe
Malaria**



**Less Severe
Malaria**

Hospitalisation en unité « lourde »

Very severe malaria

- **coma (score de Glasgow < 11)**
- **convulsions répétées**
- **toute défaillance respiratoire**
- **toute défaillance cardio-circulatoire**
- **acidose métabo et/ou hyperlactatémie**
- **hémorragie grave**
- **insuffisance rénale imposant l'EER**
- **hyperparasitémie isolée > 15%**

Hospitalisation en USC

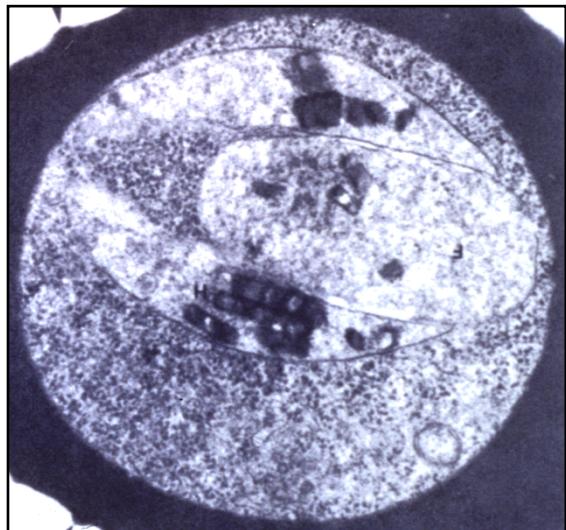
Less severe malaria

Les patients moins sévères mais à risque d'aggravation rapide :
simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée ($> 4\%$), insuffisance rénale modérée, anémie isolée bien tolérée

Dans ce type d'unité, pourront aussi être pris en charge initialement **les patients sans signe de gravité *stricto sensu* mais fragiles** : patient âgé, patient avec comorbidités, infection bactérienne associée

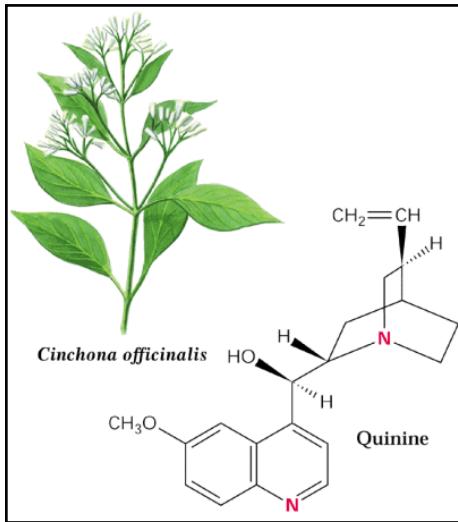
Voire traitement par quinine IV (vomissement, grossesse...)

Paludisme grave d'importation

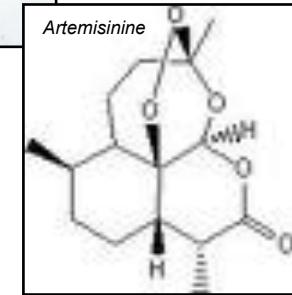
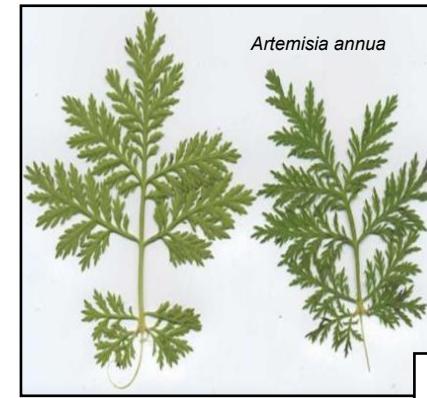


- TTT curatif
- TTT symptomatique
- Surveillance
- TTT adjutants (?)

Antipaludiques de l'APG d'importation

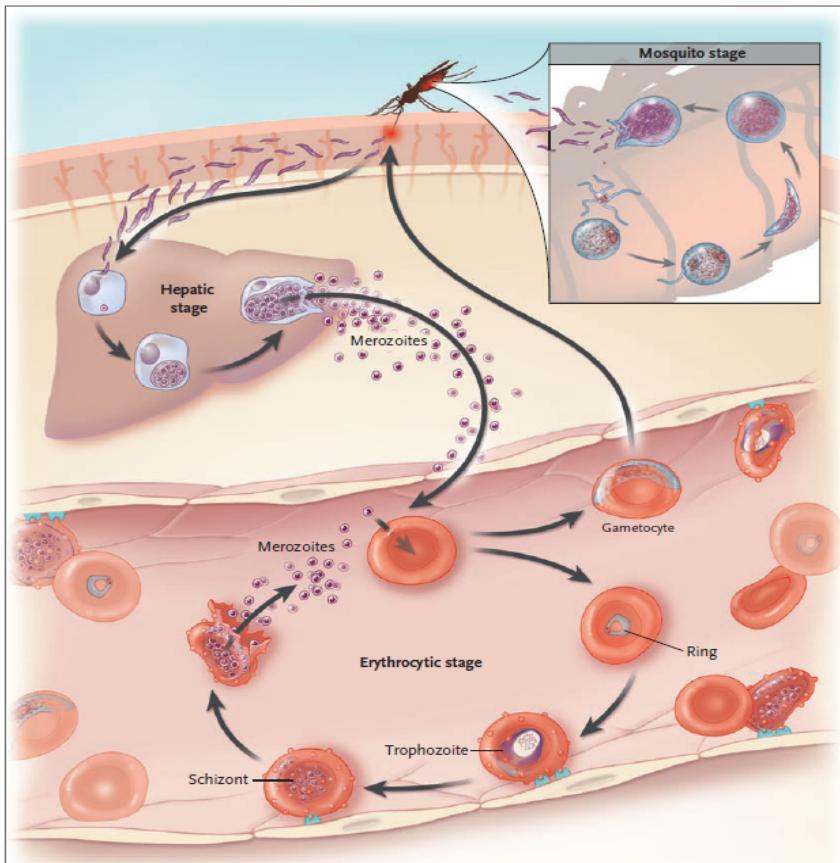


versus



« *L'artésunate est supérieur à la quinine* »

Arguments physiopathologiques



[NEJM 2008;358:1829-36]

1

Une clairance parasitaire plus rapide : AS > Q

ARTESUNATE

2

QUININE



[NEJM 2011;365:12]

Arguments cliniques

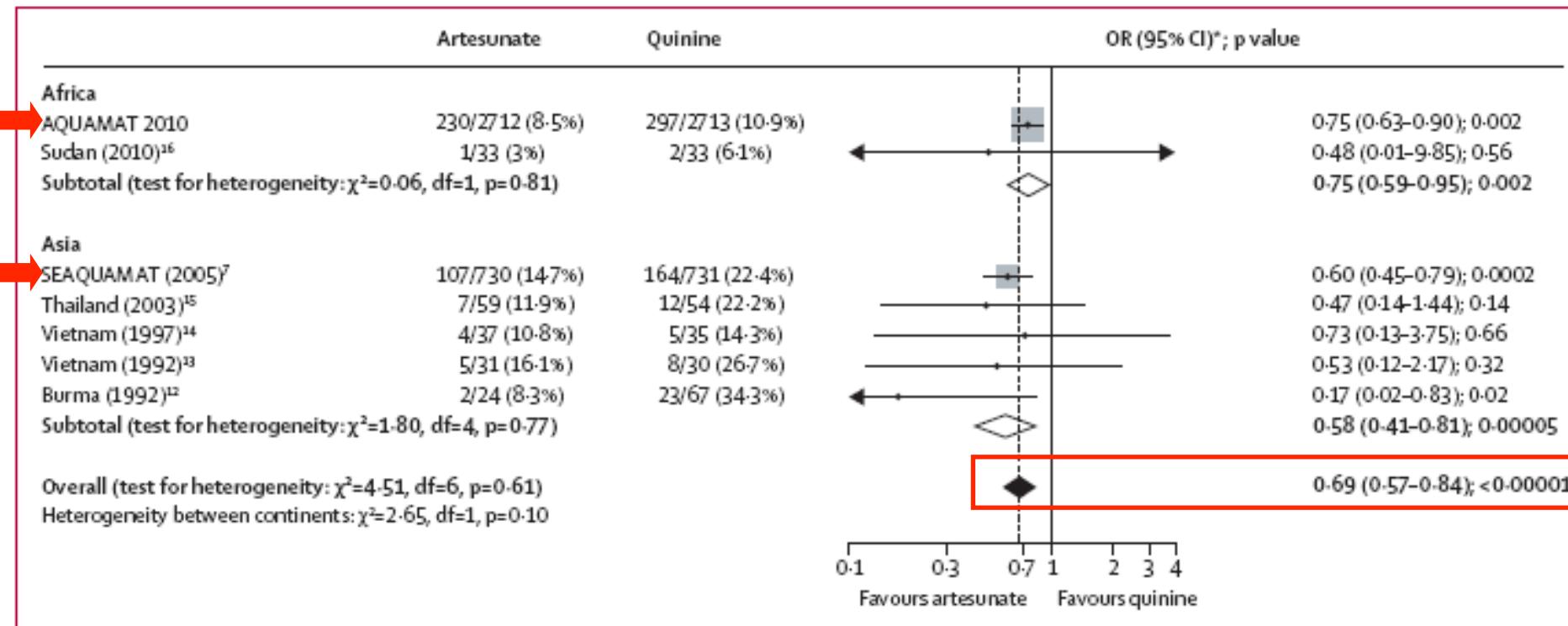


Figure 5: Meta-analysis of all randomised controlled trials that have compared parenteral artesunate and parenteral quinine in severe malaria¹³⁻¹⁸. The solid vertical line represents equality of the two groups; the dashed line is the overall treatment difference. The horizontal lines and the width of the diamonds show the CIs for the odds ratios. The size of the squares is proportional to the size, and therefore weight, of the trial. OR=odds ratio. *99% CIs for totals.

**Potentiel de 200000 vies sauvées par an
en zones d'endémie palustre**

Artésunate IV disponible en France sous ATU en mars 2011

- Sous l'égide de l'AFSSAPS devenue ANSM
- Fabrication « agricole » exclusive : Labo Guilin Pharmaceutical en Chine
- Importation : Laboratoire ACR-Pharmaceuticals (Hollande) et d'autres
 - Fournisseur d'autres pays européens à titre compassionnel
- Accès palustre grave à *P. falciparum*
- Malacef® flacon de 60mg, poudre et solvant (1 mL)
- Artésunate IV : 2,4 mg/kg à H0 H12 et H24, puis une dose / j (max=7j)
- Dès que voie dig fonctionnelle : relais possible par Riamet® ou Eurartesim®
- Prescription encadrée/surveillée par un PUT disponible sur les sites de l'ANSM (taper Malacef) et du CNR Palu Site Pitié-Salpêtrière

Elsa BOHER, ANSM

Fabrice BRUNEL, Centre Hospitalier de Versailles

Pierre BUFFET, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Daniel CAMUS, HCSP-CMVI

Thierry DEBORD, HCSP-CMVI, Président du groupe de travail



« 2 ans plus tard »

Stéphane JAUREGUIBERRY, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Corinne Le GOASTER, SG-HCSP

Bénédicte LEBRUN-VIGNES, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Philippe MINODIER, HCSP-CMVI

Martine REIDIBOYM, ANSM

Avis relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant (1^{er} février 2013)

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

➤ **Chez l'adulte**

L'artésunate IV doit être maintenant le traitement de première intention du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte.

Le paludisme grave est une urgence médicale. L'artésunate IV doit donc être débuté le plus rapidement possible.

➤ **Chez l'enfant**

L'artésunate IV doit être maintenant le traitement de première intention du paludisme grave de l'enfant de moins de 15 ans (sans limite inférieure d'âge), défini selon les critères OMS 2000.

Le schéma de traitement est le même que chez l'adulte.

Rapport annuel d'activité

2015

Centre de national de référence du Paludisme

Année
d'exercice
2014

Sur le plan de l'épidémiologie, pour l'année 2014, un total de 2 299 cas de paludisme a été déclaré au Centre national de référence (CNR) du Paludisme par les correspondants du réseau métropolitain. Deux cas sont des paludismes présumés autochtones aéroportuaires. Le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 4370 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine

Le nombre et la proportion des formes graves 311 (13,5 %) sont en augmentation par rapport à l'année 2013 (267, 12,6 %). Un total de 11 décès est déclaré, soit une létalité de 0,48 % sur l'ensemble des cas et de 3,7 % sur les formes graves, ces chiffres sont stables par rapport à ceux de 2013. Le traitement par artésunate intraveineux, recommandé par le Haut Conseil de la Santé Public en 2013¹, est maintenant le traitement le plus prescrit pour la prise en charge des accès graves, (73% des cas).

Le mystère du PANDHA

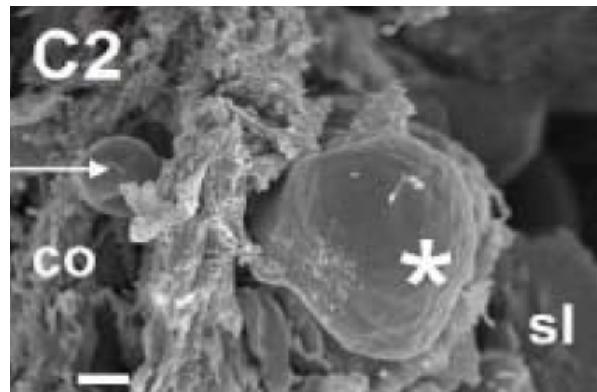
Post Artesunate Non-parasitemic Deffered
Hemolytic Anemia = PANDHA



Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins

Blood. 2014;124(2):167-175

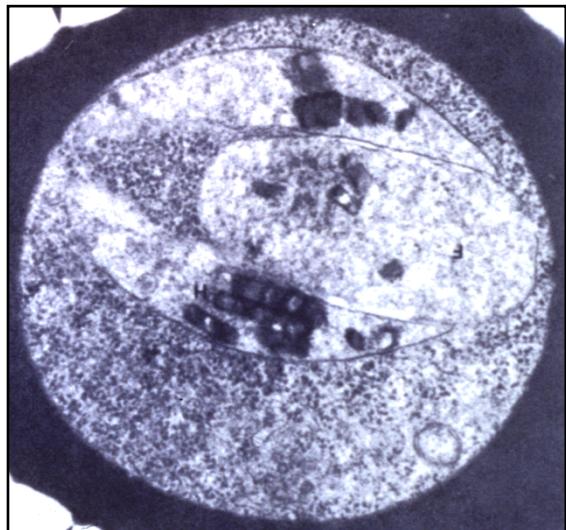
Stéphane Jauréguiberry,¹⁻³ Papa A. Ndour,² Camille Roussel,² Flavie Ader,⁴ Innocent Safeukui,⁵ Marie Nguyen,⁶ Sylvestre Biligui,² Liliane Ciceron,² Oussama Mouri,² Eric Kendjo,^{2,3} François Bricaire,¹ Muriel Vray,⁷ Adéla Angoulvant,⁸ Julien Mayaux,⁹ Kasturi Haldar,⁵ Dominique Mazier,^{2,4} Martin Danis,²⁻⁴ Eric Caumes,¹ Marc Thellier,²⁻⁴ Pierre Buffet,^{2-4,10}



Lien entre Pitting et PADH

Les GR parasités épargnés par le pitting en début de traitement sont éliminés quelques jours plus tard...

Paludisme grave d'importation



- TTT curatif
- TTT symptomatique
- Surveillance
- TTT adjutants (?)

- **Améliorer la neuroréanimation**
- **Améliorer la prise en charge cardio-circulatoire**
- **Antibiothérapie probabiliste dans l'heure si choc**
- **SDRA : pas de spécificité**
- **Défaillance rénale : pas de spécificité**
- **Antibiotique antiparasitaire : non sauf cas particuliers**
- **Traitements adjuvants : EST et autres ... non à ce jour**
- **Surveillance +++ notamment 48 premières heures**

Comment progresser ?

En France

- Améliorer la chimioprophylaxie
- Message simple (public/médecins)
- Diagnostic plus rapide
- Pour traiter plus vite
- ACT pour APS
- Artésunate IV pour APG
- Améliorer réanimation
- Recherche

Dans le Monde

- Renforcer programmes en place
- Financements pérennes
- ACT pour APS
- Artésunate iv pour APG
- Surveiller résistance à l'artésunate
- Améliorer réanimation
- Recherche
- Vaccins... (EV de 17 à 36%)



CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES