

Le paludisme , quoi de neuf ?



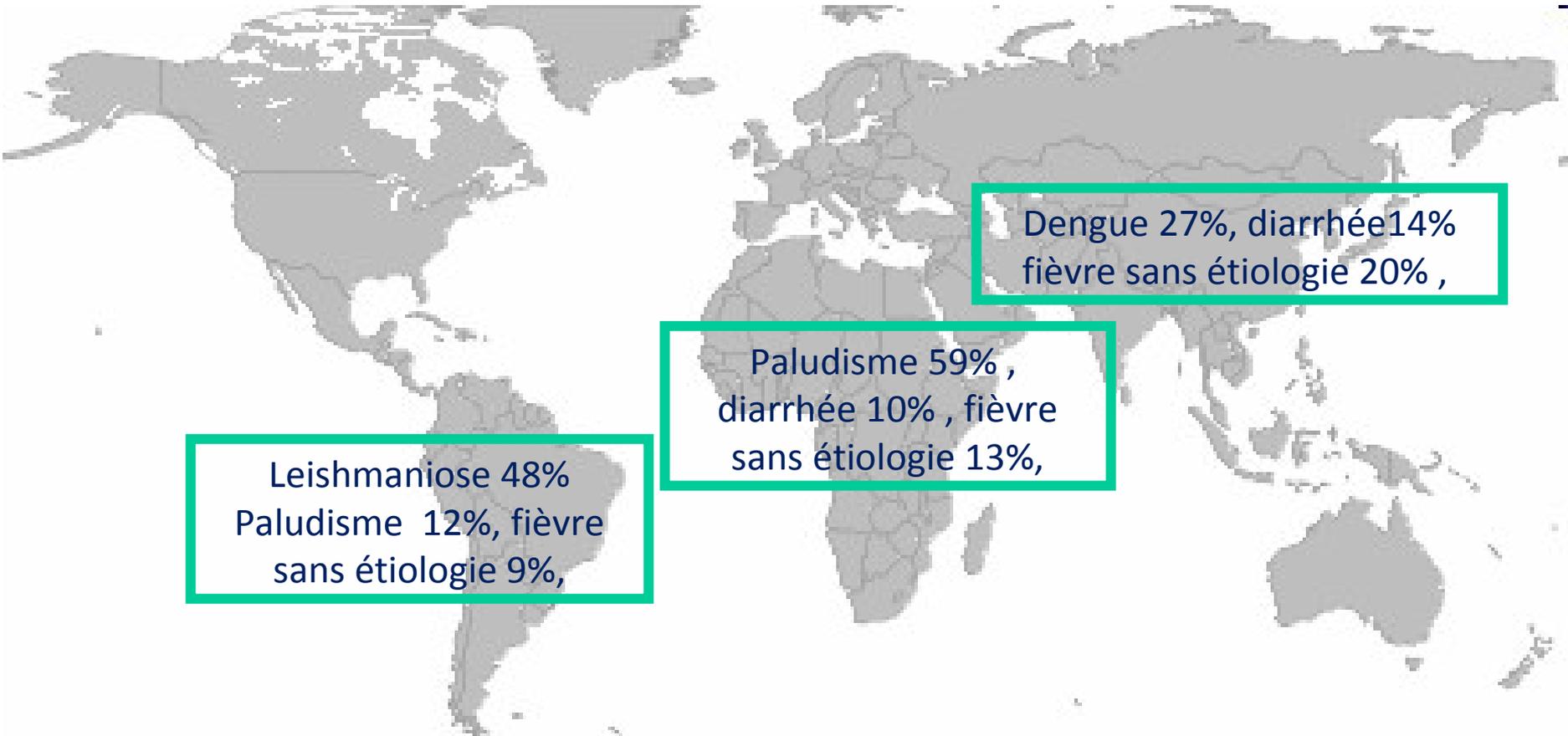
Liens d'intérêt

Aucun pour cette présentation

- Invitations, Congrès, réunions d'experts, bibliographies.....
 - Gilead, Janssen, MSD, Sanofi-Pasteur, ViiV Healthcare, Abbvie
- Essais cliniques : investigateur et co-investigateur



Pathologie du retour : fréquence du paludisme selon la destination



Leishmaniose 48%
Paludisme 12%, fièvre sans étiologie 9%,

Paludisme 59% ,
diarrhée 10% , fièvre sans étiologie 13%,

Dengue 27%, diarrhée 14%
fièvre sans étiologie 20% ,

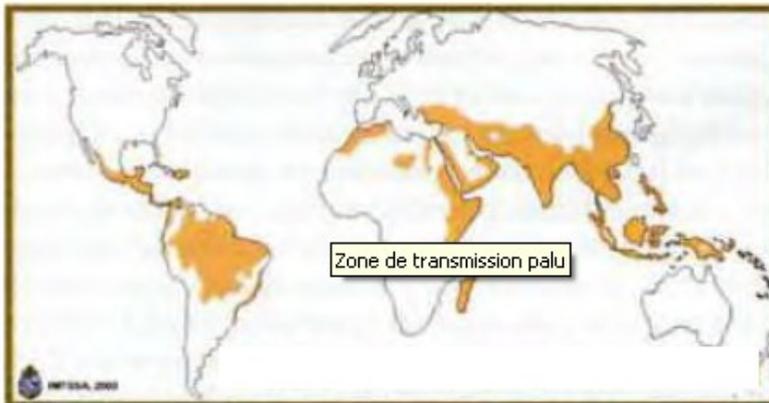
Paludisme : 49,3 % , digestif et foie : 24%, respiratoire : 14,8%, urologie : 3,3% divers : 17,4 %:

Répartition géographique

Plasmodium Falciparum +++



P. vivax



P. malariae



P. ovale

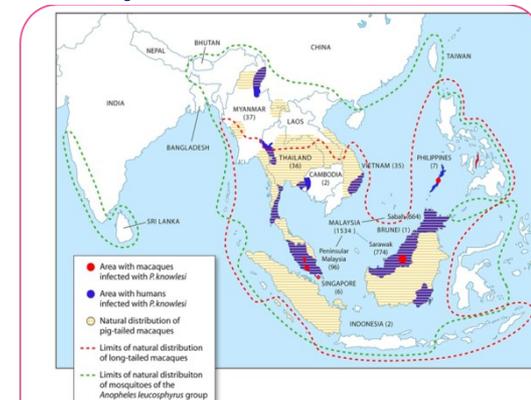
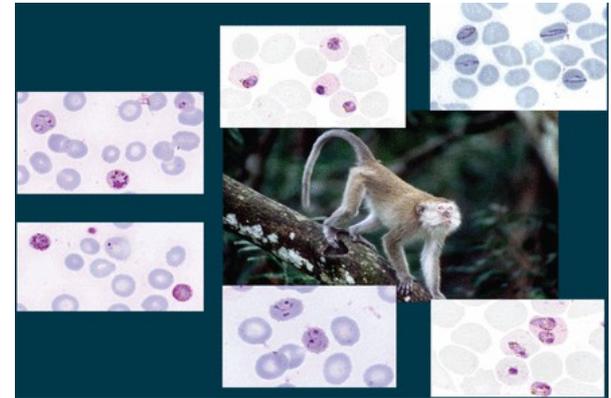


Grande variabilité inter-pays et inter-régionales

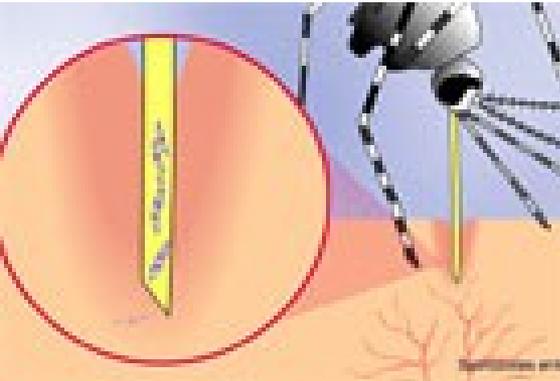


Plasmodium knowlesi

- 5^{ème} espèce plasmodiale
 - Proche de *Pv* (génétique)
 - Similaire à *Pm* (microscopie)
- Origine simienne, infecte l'homme également
- Sud Est Asiatique +++ (en zone forestière)
- parfois aussi grave que *Pf*,
- TDR négatif : PCR spécifique (CNR)



Le responsable le moustique piqueur L'anophèle femelle



**Piqûre
Repas sanguin
nocturne**



Anopheles gambiae en Afrique





ANOFEL

E043

Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant (*An. dirus*)

Parasitologie - Faculté de Médecine Necker - Paris - J-F. Pays

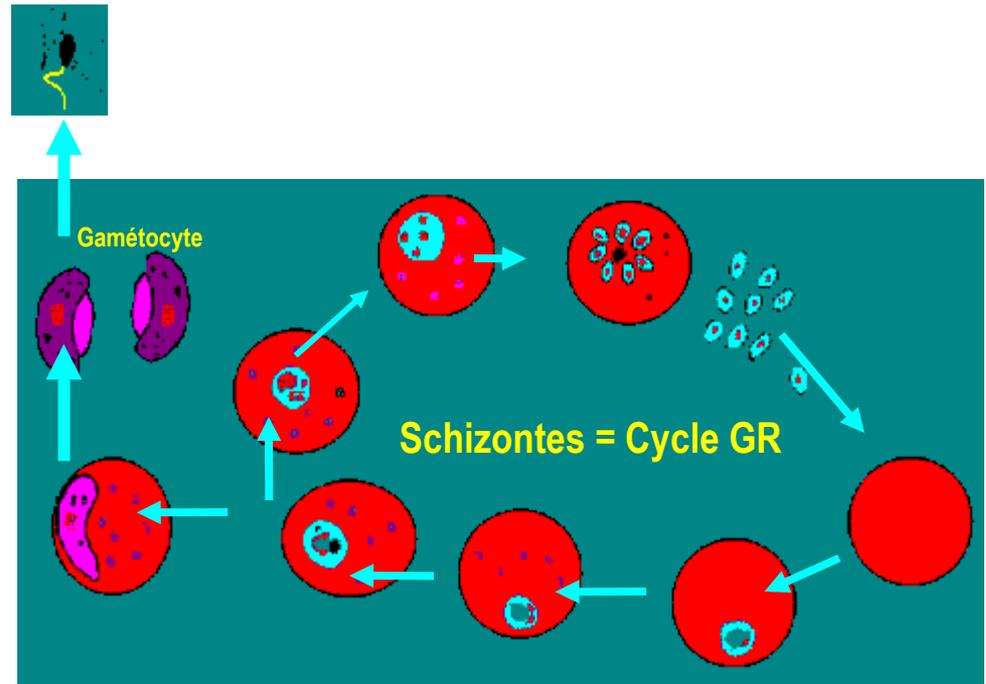
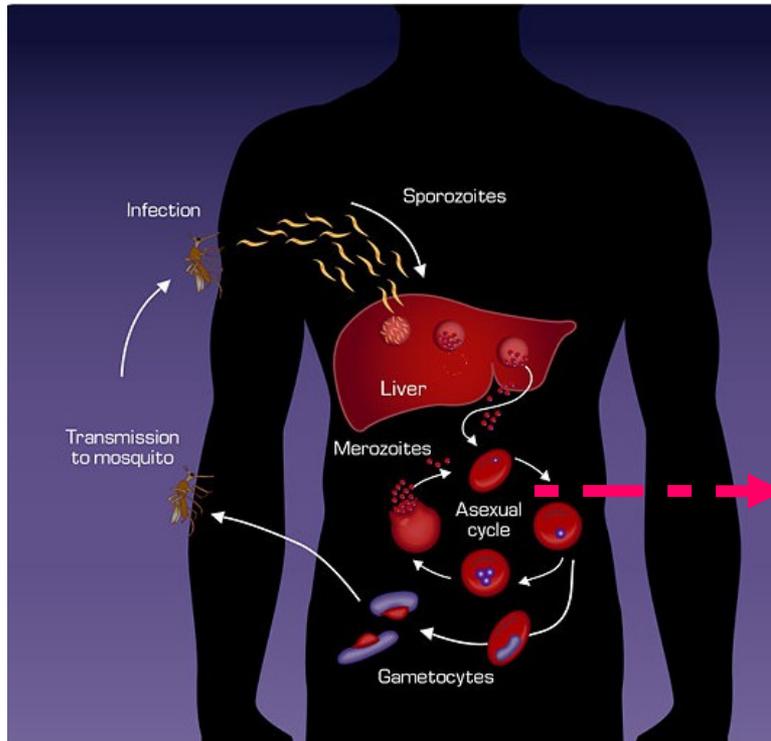
Insecte diptère, Culicidé de 5-20 mm. Palpes de même longueur que le proboscis. Nématocère femelle (antennes longues et glabres). Position du corps incliné à 45° lors de la piqûre. Pattes bicolores.



L'anophèle un vecteur pas comme les autres

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

Cycle - Signes - traitement



Contrôle des paludismes

RBM : Roll Back Malaria / Fonds

Protection Personnelle Antivectorielle (PPAV)
Accès aux préventions
Accès au traitement adapté efficace



Les personnes exposées au paludisme

- Les enfants
- La femme enceinte
- Les malades immuno - déprimés
- Les migrants et leur familles
- Les voyageurs

Paludisme simple

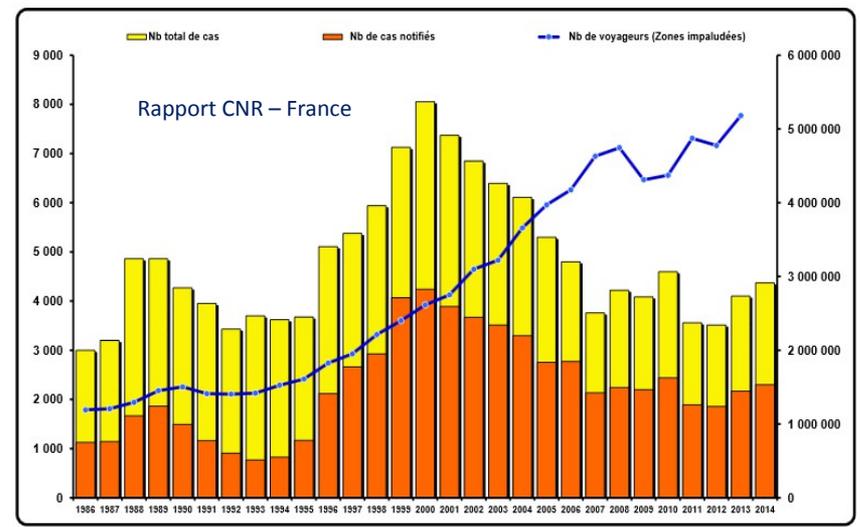
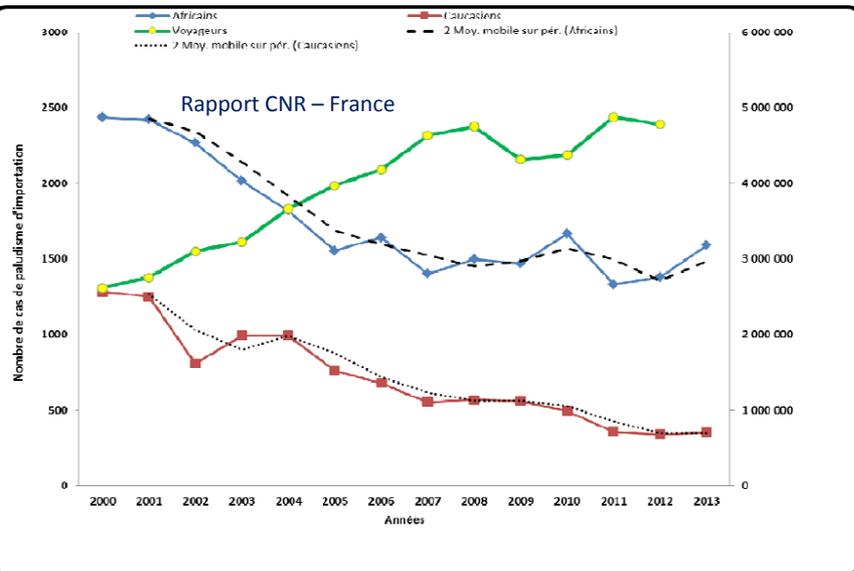
Paludisme grave

PREVENTION



Le Paludisme du voyageur

- Estimation : 30 000 nouveaux cas / an
- 10 000 cas sont déclarés / an dans le monde
- CNR France : 5000 cas / an , pic de juillet à octobre
 - Cameroun , Cote d'ivoire , RDC, Mali (militaires)
 - Cas graves en augmentation mais moins mortels



Paludisme : tableaux cliniques

- Primo-invasion palustre après une incubation > 7 jours:
 - Pseudo – grippe . Embarras gastrique fébrile (24 -48h)
- Accès simple: 6 - 8 heures
 - Frissons - fièvre - sueurs
 - Fièvre rémittente tierce , quarte
 - HMG, SMG , Ictère , anémie
- Formes atypiques du voyageur sous prophylaxie

Si pas de prophylaxie



Paludismes rares

- **Autochtone des AEROPORTS (RSI)**
 - Désinsectisation des avions au décollage et à l'atterrissage
- **Congénital : transmission placentaire**
- **D'inoculation : Cycle dans le GR uniquement**
 - Accidentel : **personnel de laboratoires , toxicomanes**



Paludisme grave à *Pf*

- Séquestration et piégeage des GR parasitées
- Invasion massive des capillaires des organes
 - SNC , cœur , poumon, rein , yeux , foie ..
- 1- Anoxie :
 - Lyse des GR : TNF + ralentissement circulatoire
- 2 - Substances Pyrogènes:
 - Fièvre

**Anémie (hémolyse) , thrombopénie , insuffisance rénale ,
cytolyse et syndrome inflammatoire**



WHO Global Malaria Initiative

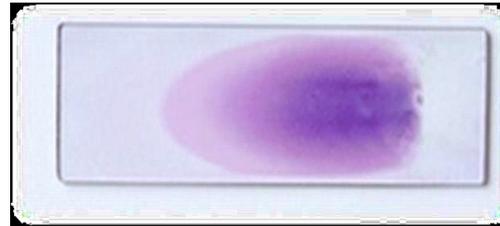
Les 3T : Test. Treat . Track

- **Test** : toute suspicion = confirmation microscopique ou par TDR
- **Treat** : traiter par ACT, après confirmation , le paludisme non compliqué
- **Track** : Système de surveillance



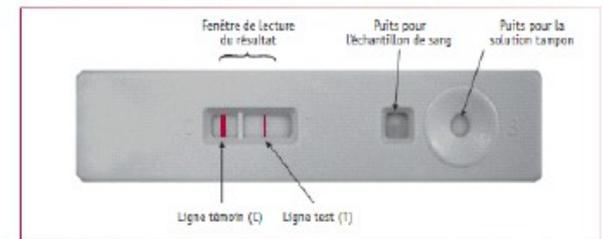
Outils diagnostiques

- Microscopie



- Immuno- chromatographie

Représentation schématique d'une cassette de TDR



- Biologie moléculaire : PCR

Recherche directe de paludisme : 2 Techniques



Etapes diagnostiques

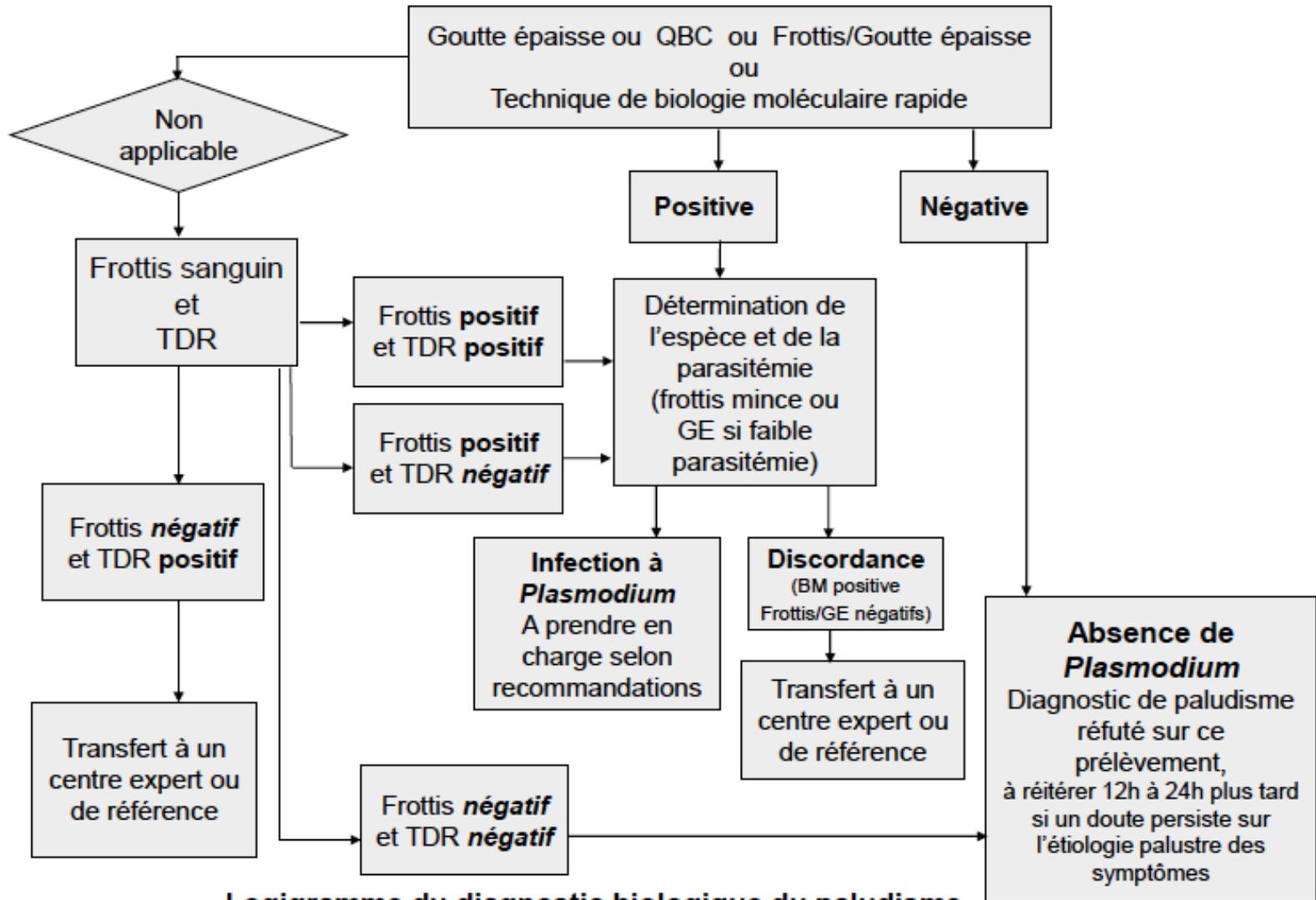
D
é
l
a
i
s

d
e

r
e
n
d
u

2

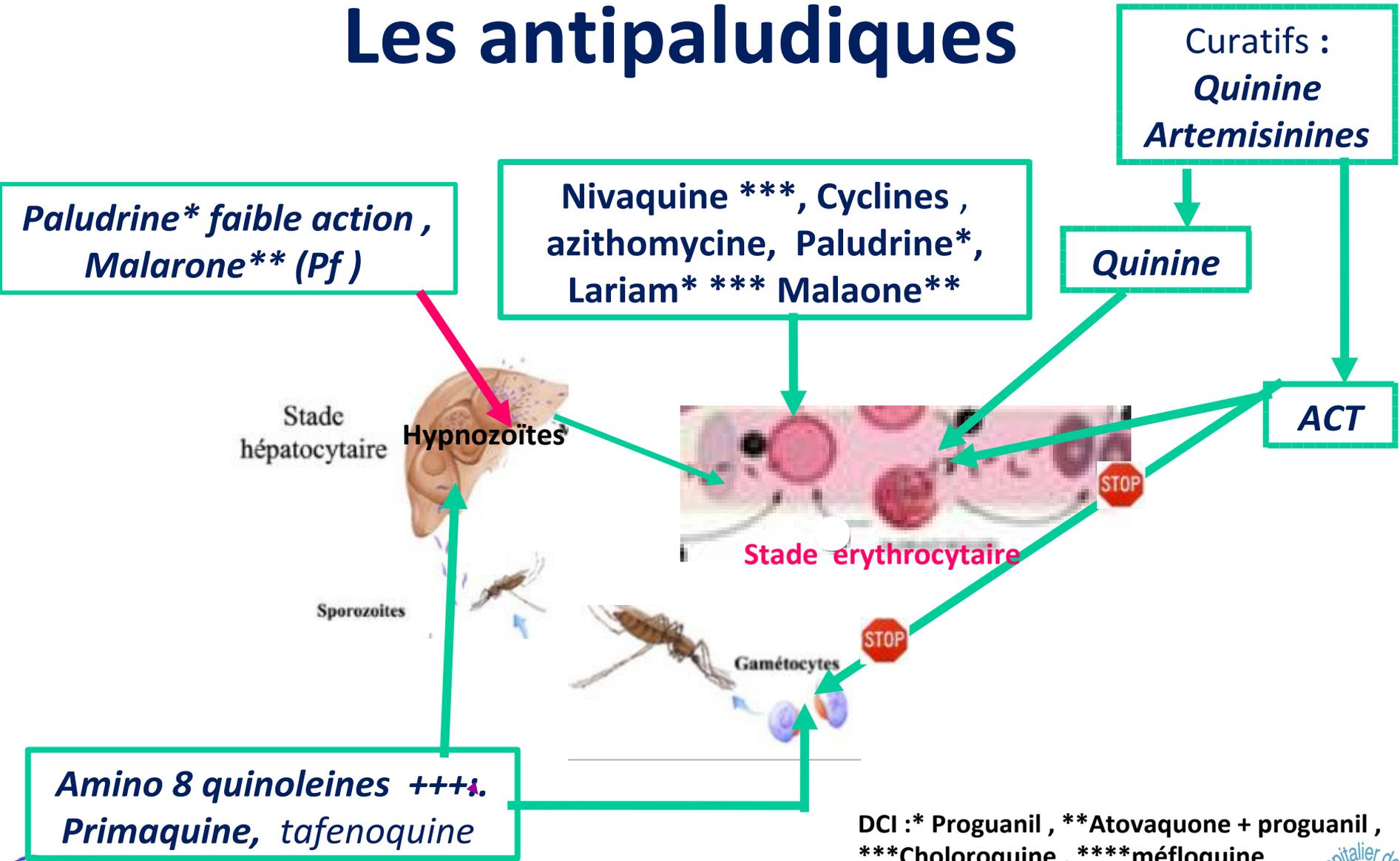
h
e
u
r
e
s



Logigramme du diagnostic biologique du paludisme



Les antipaludiques



DCI : * Proguanil , ** Atovaquone + proguanil , ***Chloroquine , ****méfloquine



Antipaludiques

prophylactiques	curatifs
Chloroquine = Nivaquine* Chloroquine + proguanil Savarine* Doxycycline: Doxypalu* Atovaquone –proguanil : Malarone* Mefloquine: Lariam*	Quinine per os et IV Chloroquine: Nivaquine* Doxycycline: Doxypalu* Atovaquone –proguanil Malarone* Mefloquine: Lariam* Artémether–lumefantrine : Riamet* DHA+Pipéraquline: Eurartesim* Sulfadoxine- Pyrimétahmine : Fansidar*



Antipaludiques : modalités de prises

- **Combinés pour lutter contre la résistance :**
 - Doses /poids, grossesse , interactions
 - Sensibilité des *plasmodium* aux antipaludéens
- **Prise au cours d'un repas**
 - Améliore la tolérance : Nivaquine*, savarine*, Primaquine
 - Augmente la biodisponibilité :
 - ~~Halfan* risque de QTc allongé(6 fois) donc toujours A jeun +++~~
 - Malarone (bio-disponible à 22%) donc après repas +++
 - Thérapeutiques Combinés à l'Artémisinine = ACT



Antipaludiques interactions

- **Atovaquone – Proguanil**

- AVK peu ou pas de données (tableau)
- Certains antiVIH (IP risque de baisse jusque 70% de l'atovaquone... et de baisse des AUC des IP)

- **Mefloquine / quinine**

- Bradycardisants
- AVK peu de données

- **Doxycycline :**

- AVK : potentialisation de l'effet ATC (rôle de l'alimentation et de la flore intestinale)



Antipaludiques et AVK

AVK Substrats CYP 2C9, 2C19, 3AA, 1A2, 2C8, 2C18	Antipaludiques		
	Chloroquine Mefloquine artémisinine	Proguanil * (3A4, 2C19) Malarone* Savarine*	ATB : Doxycycline
Warfarine : Coumadine*	RAS	Potentialise l'effet des AVK (surtout si flore intestinale modifiée)	
Acénocoumarole : Sintron*	RAS		
Fluindinone : Previscan*	RAS		



Antipaludiques chez l'insuffisant rénal

(Lettre ICAR néphrologie)

Clairance de la créatinine (ml/min)	Nivaquine® Chloroquine Comprimé 100 mg Sirop 25 mg/5 ml	Paludrine® Proguanil Comprimé 100 mg	Savarine® Chloroquine (100 mg) + Proguanil (200 mg)	Malarone® Proguanil (100 mg) + Atovaquone (250 mg)	Lariam® Méfloquine Comprimé 250 mg	Doxypalu® Doxycycline Comprimé 100 mg
90-60	100 à 50 mg/jour	200 mg/jour	80-90 : 1 comprimé par jour 60-80 : administrer les deux principes actifs séparément	1 comprimé par jour	250 mg/semaine	100 mg/jour
60-30	60-40 : 50 mg/jour 40-30 : 50 à 25 mg/jour	100 mg/jour	60-40 : 1/2 comprimé 40-30 : administrer les deux principes actifs séparément	Administration impossible Adaptation de la dose du proguanil mais pas de l'atovaquone. La forme pharmaceutique ne permet pas l'administration séparée des 2 principes actifs Choisir une alternative	250 mg/semaine	100 mg/jour
30-15	25 mg/jour	50 mg toutes les 48 h	Administrer les deux principes actifs séparément		250 mg/semaine	100 mg/jour
<15 et HD	12,5 mg/jour Après la séance	50 mg par semaine Après la séance			250 mg/semaine Après la séance	100 mg/jour Non dialysable
DPCA	12,5 mg/jour	50 mg par semaine		250 mg/semaine	100 mg/jour	

HD : Hémodialyse ; DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire



Les EI des antipaludiques

Schlagenhauf : BMJ 2003;327:1078



El des antipaludique/organe

	cardiaque	Hépatique	Neurologique	Autre
Mefloquine (MQ)	Si associé aux Béta - et anti Ca	Cytolyse transitoire	majorés si ATCD N-psy Curatif > prévention caucasien > africain > asiatique et F > H	Digestifs
Atovaquone - Proguanil avec repas		Cytolyse transitoire	Rares selon études MQ=37%, Cycl=24%, ATV+PG =20%	Anaphylaxie digestifs Warfarine ++
Doxy Avec repas		Cytolyse possible	Exceptionnel : HTIC benigne CI avec les rétinoides	PhotoSens. Potentialise Warfarine

INTERACTIONS : Malarone* - Rifampicine, rifabutine : baisse respective de 50 % et 34 % des taux plasmatiques d'atovaquone. AVK potentialisés



Grossesse et paludisme

- **Voyage exposant au paludisme :**
 - OMS , Consensus, CDC , experts : Voyage déconseillé
 - Si impératif : Prévention +++
- **Antipaludiques et grossesse :**
Zones d'endémie, depuis 1966 >12 638 grossesses
 - Bénéfice de la prévention pour la maman et le bébé
 - Impact sur la résistance !
 - Tolérance: bonne pour **CQ - P** et des **ACT**

Grossesse et antipaludiques

Molécule	Caractéristiques
Doses	fin de grossesse au vu des PK-PD adapter
Chloroquine avec ou sans Proguanil	le plus sûr, non tératogène, non abortif . Véritable barrière placentaire /CQR, allaitement : oui
Mefloquine	Après S12 !! + allaitement
Dalacine	½ vie courte + quinine
Artemisinine Quinine	Aurefois après S12 , le plus efficace actuellement Quinine moins efficace que les ACT

Vidal ; Alkadi, Chemotherapy 2007, 53:385-391; Chattopadhyay, Expert Opin. Drug, Saf, 2007, 6/5505-521

CRAT et BEH/2008/23



CI des antipaludiques

Molécule	Contre - indications
Nivaquine*	Epilepsie ! , psoriasis , insuf. rénale ou hépatique sévères
Lariam*	ATCD neuropsy. ou d'intolérance, personne devant garder un intellect intact, Insuffisance hépatique sévère
Malarone*	Allergie, Insuffisance rénale sévère
Primaquine	<4ans, grossesse, allaitement , déficit en G6PD
Halofantrine	<1an, grossesse, allaitement. ATCD d'intolérance, de QTC long et 3 semaines après Mefloquine
Cyclines	Doxy : grossesse , < 8ans



Traitement du paludisme non compliqué

Antipaludique		posologie
Arthéméter- luméfantrine (Riamet [®] , Coartem [®])	1 ^{ère} ligne	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, puis /12H à J2 et J3 Au cours d'un repas gras - à partir de 35 kg
DHA+ Pipéraquline : Eurartésim*	1 ^{ère} ligne	-1 prise / jour pendant 3 jours : 3 cps/j < 75 kilos > 4cps/j à jeun
atovaquone-proguanil (Malarone [®])	1 ^{ère} ligne	- 4 cp en 1 prise/jour/ 3jours au cours d'1 repas - à partir de 40 kg
Quinine : Quinimax [®] , Surquina [®] , Quinine Lafran [®]) + Doxy 200mg /j ou dalacine 10mg / Kg /8H	2 ^{ème} ligne	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours 1 cp à 500 mg x 3/j /adulte de poids moyen , ne pas dépasser 2,5 g/j) - perfusion IV si vomissements (même posologie)
méfloquine (Lariam [®])	2 ^{ème} ligne	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - 3 cp, puis 2 cp si si 45- 60 kg ou - 4 cps puis 3 cps puis 1 cps si > 60 kilos

Antipaludiques préventifs combinés

A base de proguanil		
Molécules	Action	Caractéristiques
Proguanil- chloroquine Savarine*	Préventive exclusive	<i>Pf</i> sensibles : Amériques latine et MO
Proguanil- atovaquone Malarone*	Préventive et curative Action lente $\frac{1}{2}$ vie longue	<i>Pf</i> R à la nivaquine et méfloquine . Actif sur le foie et le GR jeune . Prescrit à partir de 5 kg . adulte 4cps/j/3j



Prévention du paludisme

Une éducation et une prescription personnalisée



AJANA



Prévention anti – moustique

Indispensable et parfois suffisante

du coucher du soleil à l'aube pour le paludisme
risque maximum vers minuit / 2ème partie de nuit

- Port de vêtements longs
- Insecticides d'environnement: diffuseurs électriques, bombes, tortillons
- Moustiquaires imprégnées
- Perméthrine 4% : Imprégner vêtements, toile de tente...
- Répulsifs pour la peau !



Trois règles complémentaires

1) RÉDUCTION DU RISQUE DES PIQÛRES

« Ne pas se faire piquer »

2) LES MEDICAMENTS

3) Avis médical si symptômes



Répulsifs cutanés

- Appliquer à chaque sortie : zones découvertes .
- Eviter pourtour des yeux, bouche et les mains ou ne pas porter les doigts à la bouche .
- Tous sont valables si ils contiennent l'un des produits suivants aux concentrations étudiées efficaces soit :

DEET Diéthyltoluamide : 30 à 50 % .

Abime, bijoux, lunettes en plastique...

Picaridine KBR 3023 : 20 à 25 %.

IR3535. : 20 à 35% (grossesse).

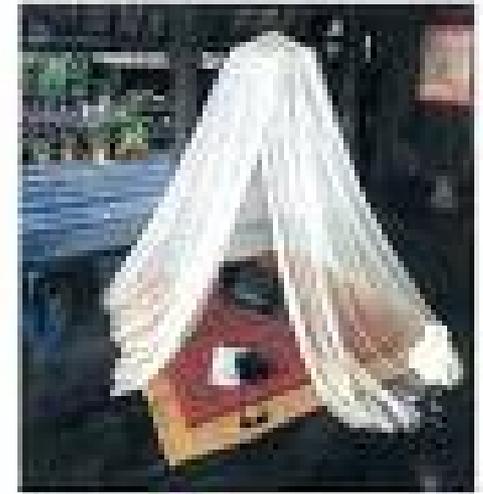
PMD (para mentahnane 3,8 diol)

extrait d'Eucalyptus : 20 à 30%

- 1- Crème solaire
- 2- ATTENDRE / pénétration
- 3 - ensuite le répulsif.



Moustiquaires



La chimio – prévention antipaludique de plus en plus *accessible à tous*

- **Moins chère et parfois remboursée :**
 - Rôle des mutuelles
 - Discuter et adapter la prescription au budget
- Réseaux de pharmaciens :
 - Ne participant à l'envol des prix !!



Prophylaxie / chimiorésistance depuis 2015

Risque	Population générale	Femme enceinte
Faible à modéré	Chloroquine : Nivaquine* 100 mg/j ou 1,5 mg /kg/J séjour + 4 semaines après	
	Chloroquine 100mg /j + Proguanil 200mg: Savarine* 1,5 mg /kg/j + 3 mg /kg / j . Séjour + 4 sem après	
	Atovaquone – Proguanil : Malarone * Séjour et 7 jours après le retour	
Haut risque	Mefloquine : Lariam* 250 mg/semaine : 10 jours avant + séjour + 3 semaines après	
	Atovaquone – Proguanil : Malarone * Séjour et 7 jours après le retour	
	Monohydrate doxycycline 100 mg Granudoxy* Doxypalu*	Non

Zones 1- 2 -3 remplacées par zones à faible ou à haut risque depuis 2015



Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques

Moyens	Genres de moustiques vecteurs potentiels	
	Anophèles et Culex <i>Piquent souvent la nuit</i>	Aedes <i>Piquent souvent le jour</i>
Maladies potentiellement transmises	Paludisme, Filarioses, Arboviroses	Arboviroses (Dengue et Chikungunya) Filarioses
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette... pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	++
Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++	+++
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Raquettes électriques	+	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+	+
Climatisation	+	+
Ventilation	+	+
Serpentin fumigène (extérieur)	+	+



Substance active et concentration		Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).				
		À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu' à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET ^{2,3} (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	1	2	2	3	3
	30 à 50%			Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. <i>Posologie en fonction des préconisations du fabricant</i>	<i>Posologie en fonction des préconisations du fabricant</i>	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. <i>Posologie en fonction des préconisations du fabricant</i>
IR3535 ⁴ (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	1	2	2	3	3
	25 à 30%			2	3	
KBR3023 ⁴ (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%			2	3	3
	25%			2	3	
PMDRBO ⁴ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexanemethanol	19 à 20%	1	2	2	3	
	25%	1	2	2	3	



Prophylaxie antipaludique / enfant

Molécule	Formule	Dose	Commentaires
Nivaquine*	Sirop 25 mg=5ml cp100 mg sécable	1,5mg/Kg /j	Associé ou non au proguanil
Paludrine*	Cp 100 mg sécable	3mg / kg	Si Pv + Nivaquine*
Lariam*	cp 250mg sécable	5mg/ kg/ sem >15 kg, <i>hors AMM</i> <i>si de 5 -15 kg</i>	Déconseillé si plongée CI: Convulsions + neuropsychiatriques
Malarone*	cp 62,5 /25 mg Une prise / jour	$\frac{1}{2}$ cp : 5 -7kg et $\frac{3}{4}$ cp:7-11kg AMM! 11-40kg: 1cp/10kg	avec un repas ou boisson lactée
Doxyplalu* Granudoxy	Cp 50 et 100 mg /j	1,5mg//kg 50 mg < 40kg , 100 mg > 40kg	Groupe 3 CI <8 ans



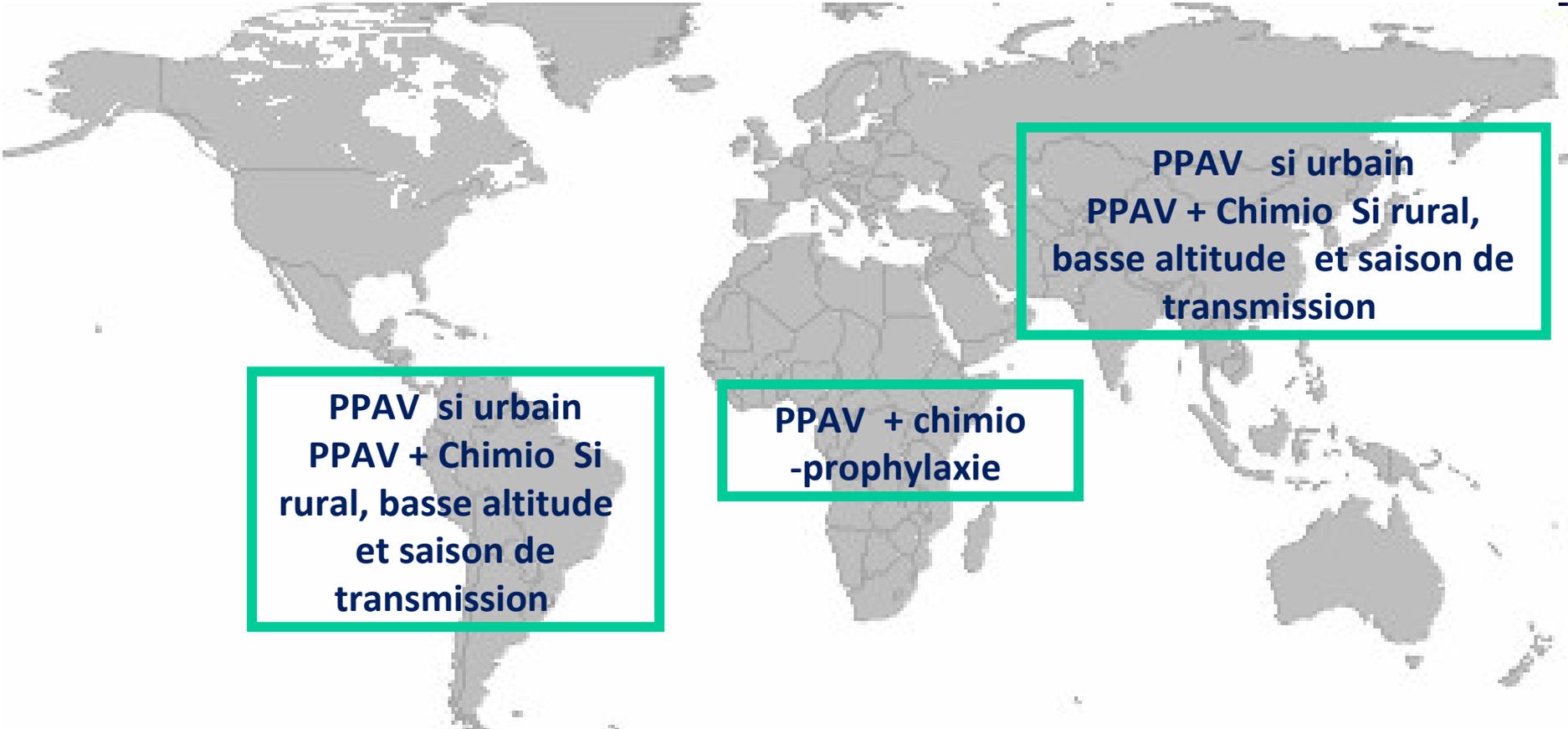
Vaccin antipaludique !!

- Reste un rêve pour les personnes exposées
- Attendu depuis des décennies
- Encore et toujours pas pour demain



Prévention anti- paludique en pratique

JBEH 2018



PPAV si urbain
PPAV + Chimio Si rural, basse altitude et saison de transmission

PPAV + chimio
-prophylaxie

PPAV si urbain
PPAV + Chimio Si rural, basse altitude et saison de transmission

PPAV = Dormir sous moustiquaire imprégnée + Répulsifs peau et habits si sorties le soir

Chimio-prophylaxie antipaludique

- Pas automatique en dehors de l'Afrique
- EI similaires en fréquence
- Coût /acceptabilité

