



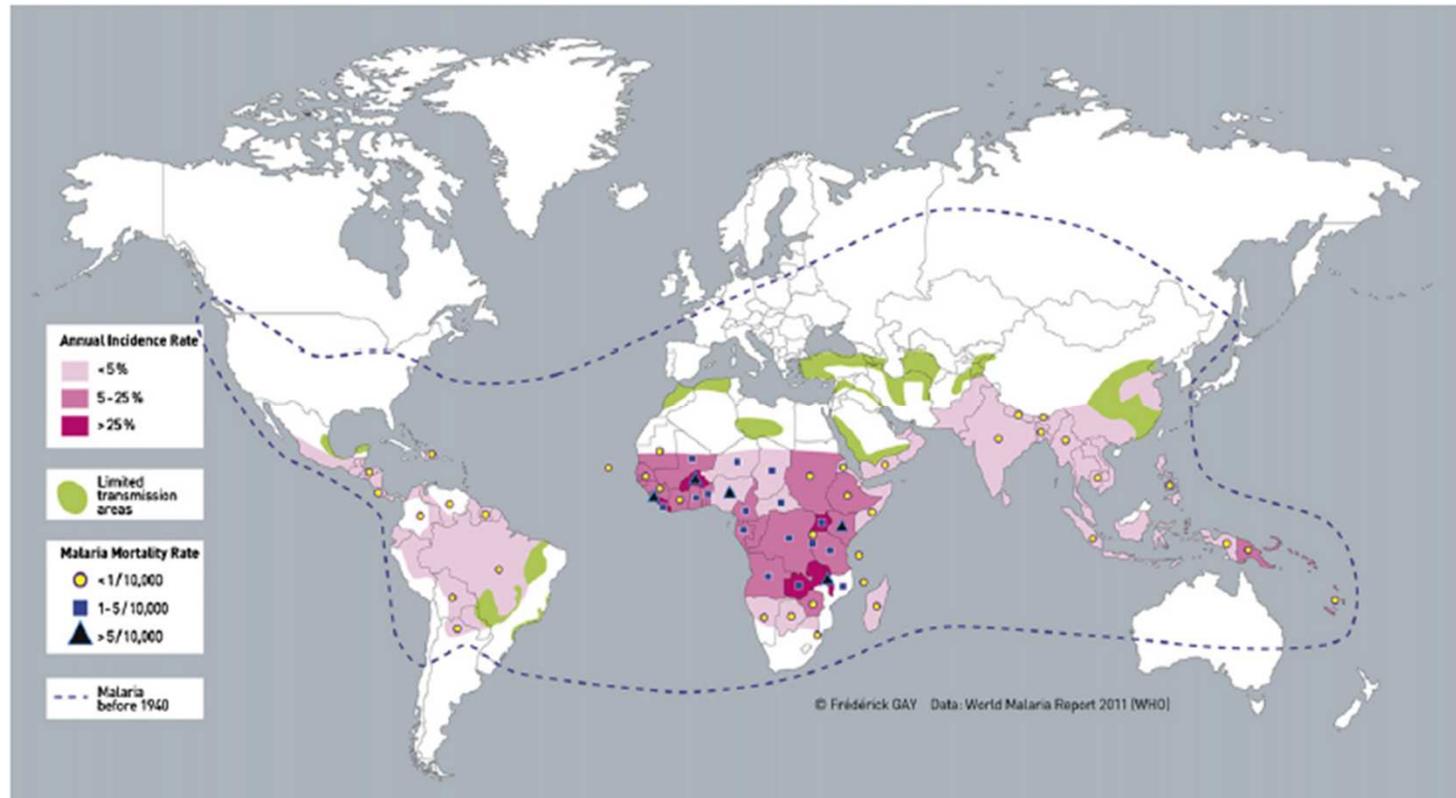
# 56<sup>ème</sup> Journée de l'Hôpital Claude Bernard

## Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques

Sandrine Houzé,  
Laboratoire de parasitologie - CNR paludisme

HUPNVS Hôpital Bichat-Claude Bernard , APHP  
UMR 216 Mère et enfants face aux infections tropicales  
Université Paris Descartes

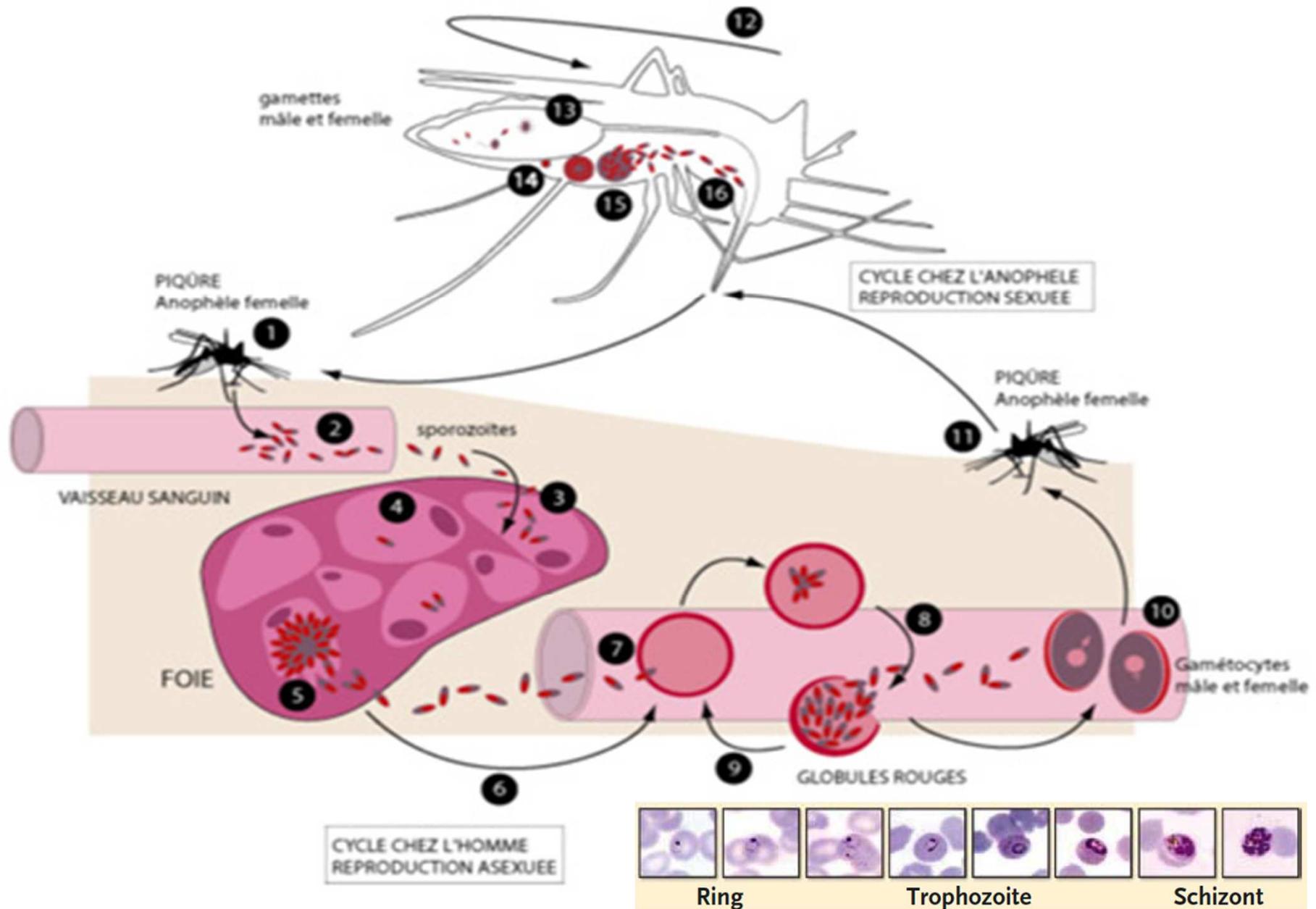
# Le paludisme



- 1<sup>ère</sup> endémie parasitaire mondiale, maladie vectorielle
- 3,25 Mrd de personnes à risque, 266 M d'accès cliniques
- 0,6 M de morts, > 95% Afrique Sub-saharienne, enfants < 5 ans
- *Plasmodium falciparum*

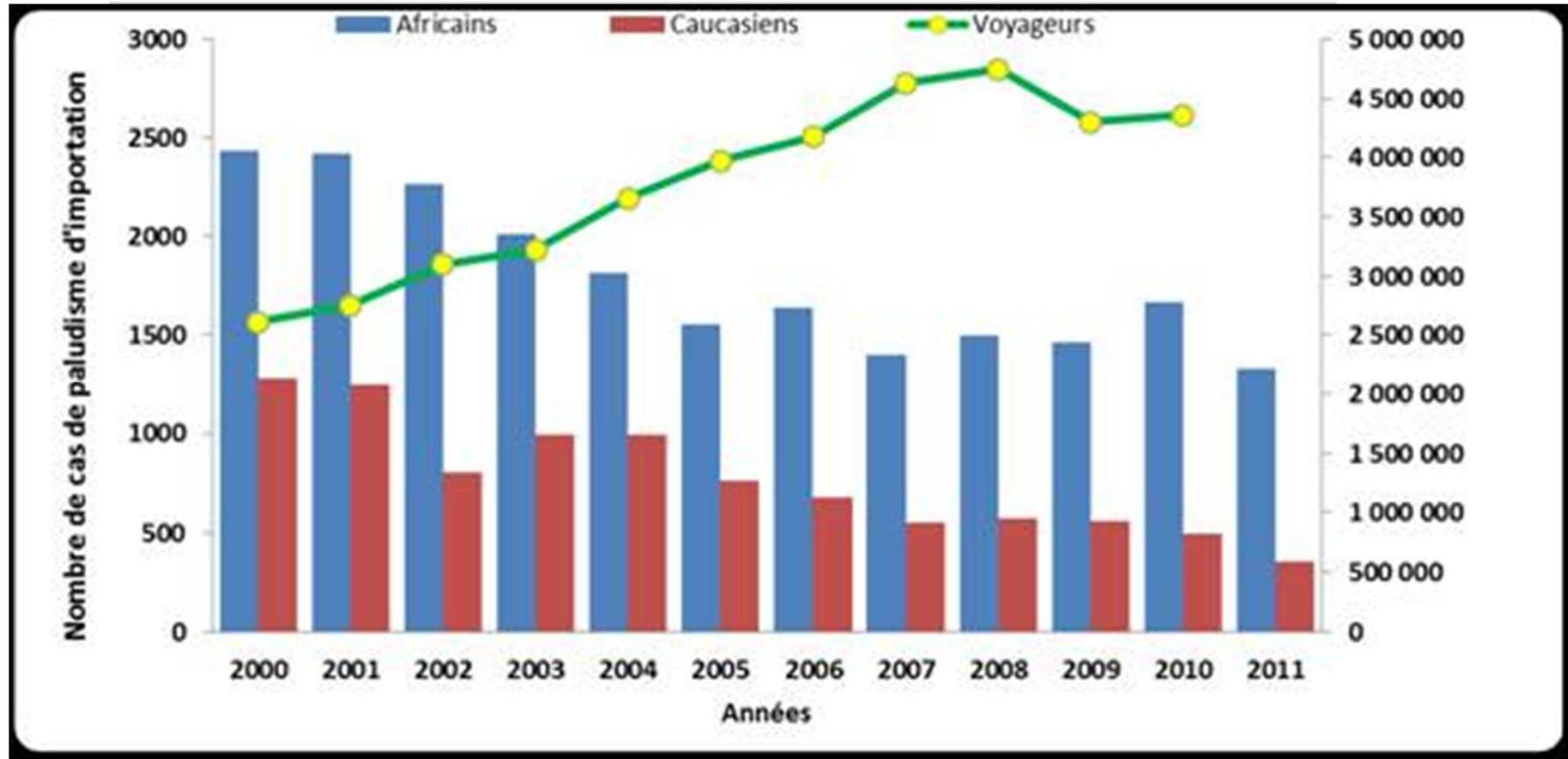
(WHO, 2011; Gay et al, 2012)

# Cycle parasitaire





## Paludisme d'importation en France : Évolution 1986-2012 nombre de cas, nombre de voyageurs



- 4-5 millions de voyageurs
- 3500 à 4000 cas de paludisme importés (1<sup>er</sup> en Europe)
- 5 – 10 morts/an (retard au diagnostic)

# Critères de gravité, OMS 2000

## *Sur le plan clinique :*

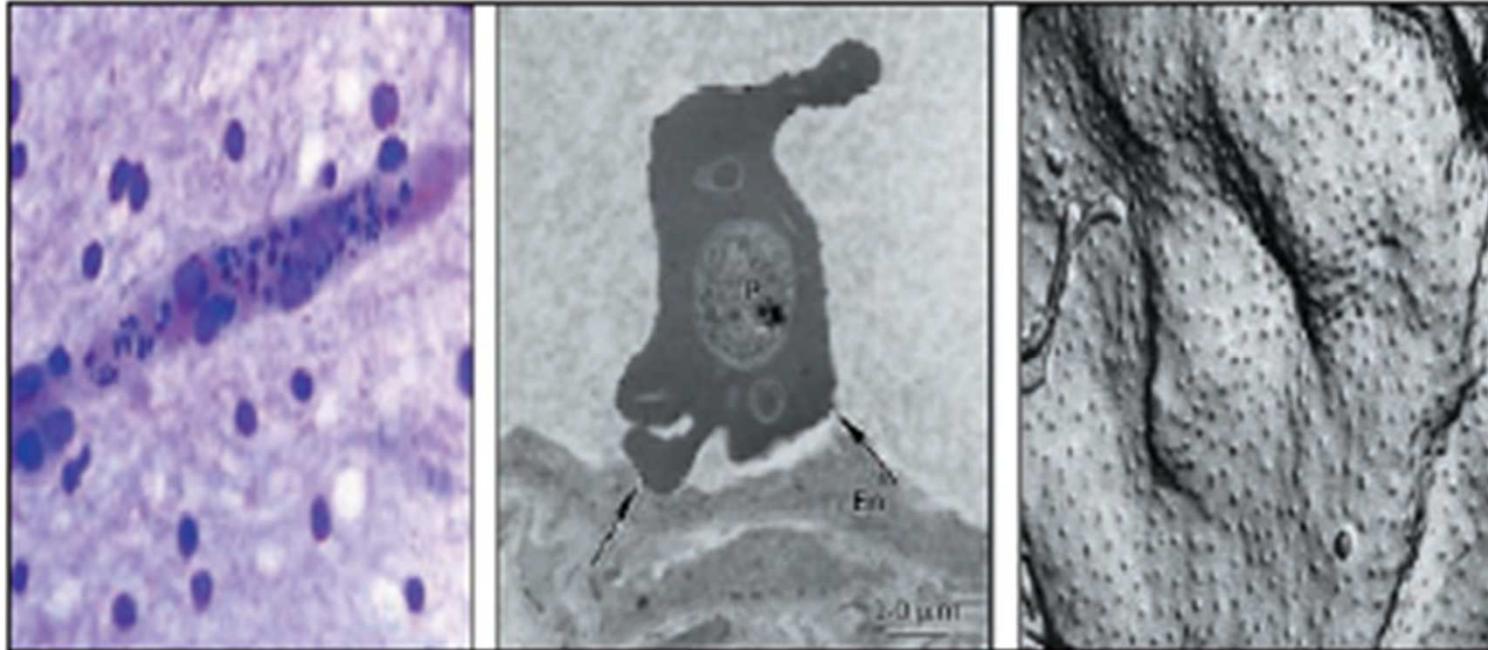
- troubles de la conscience ou coma aréactif
- prostration, c'est-à-dire que le malade est si faible qu'il est incapable de marcher ou de s'asseoir sans assistance
- incapacité à s'alimenter
- convulsions multiples – plus de deux épisodes par 24 h
- respiration profonde, détresse respiratoire (respiration acidotique)
- collapsus cardiovasculaire ou état de choc, tension artérielle systolique < 70 mm Hg chez l'adulte et < 50 mm Hg chez l'enfant
- ictère clinique accompagné d'autres signes de dysfonctionnement des organes vitaux
- hémoglobinurie
- saignements spontanés anormaux
- œdème pulmonaire (radiologique)

## *Sur le plan biologique :*

- hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l ou < 40 mg/dl)
- acidose métabolique (bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l)
- anémie normocytaire sévère (Hb < 5 g/dl, hématocrite < 15 %)
- hémoglobinurie
- hyperparasitémie (> 2%/100 000/μl en zone de faible transmission ou > 5%/250 000 /μl en zone de transmission forte et stable)
- hyperlactacidémie (acide lactique > 5 mmol/l)
- insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 μmol/l)

## Défaillance multiviscérale Urgence médicale

# Éléments de physiopathologie



Séquestration  
des hématies  
parasitées

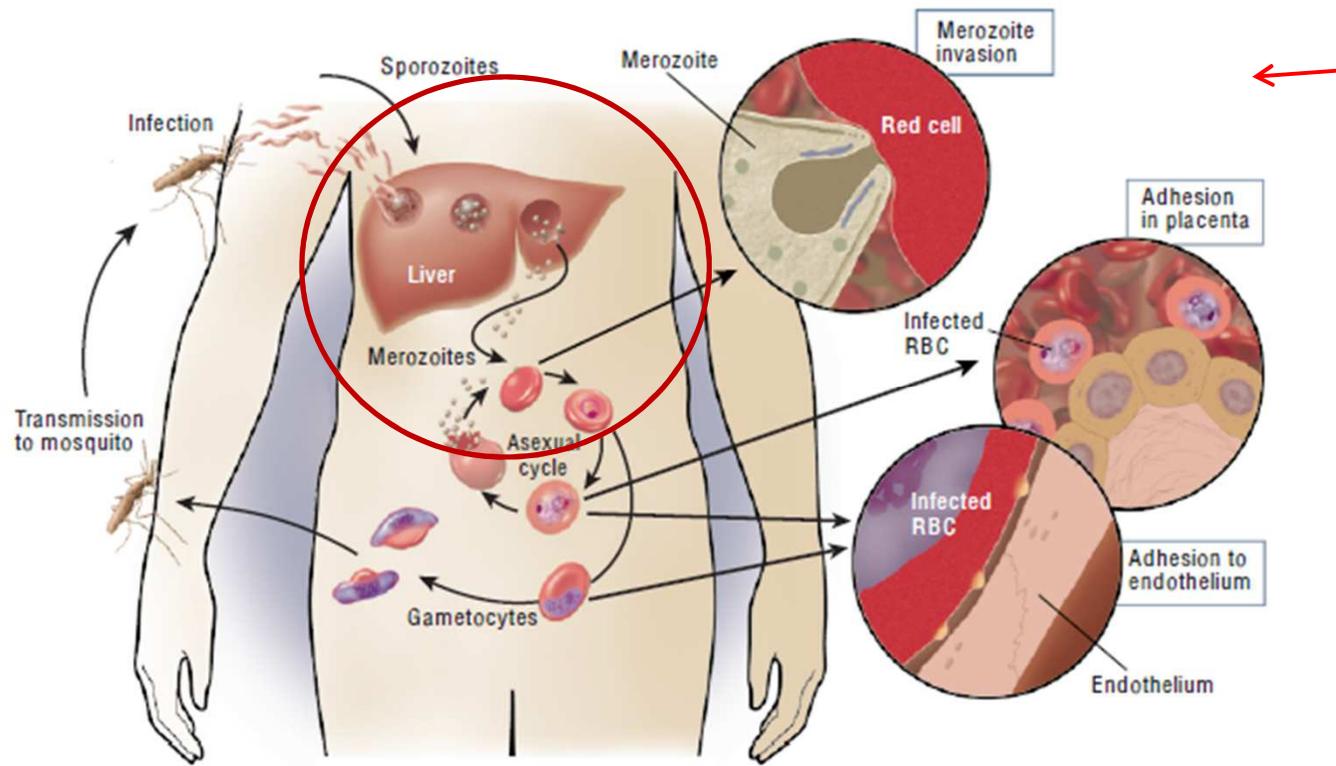
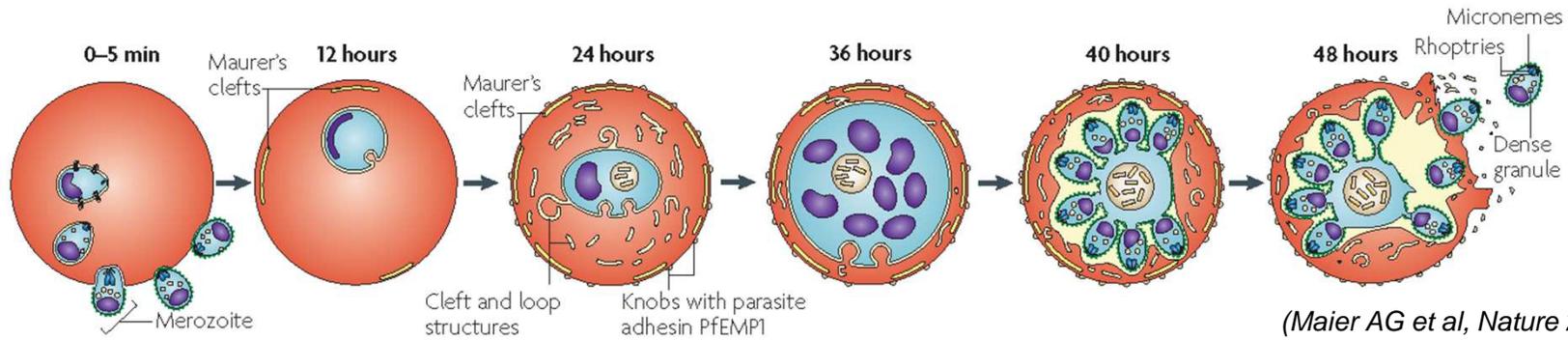
Adhésion des  
hématies  
parasitées

Knobs

*Richard Idro, Neil E Jenkins, Charles R J C Newton*

<http://neurology.thelancet.com> Vol 4 December 2005

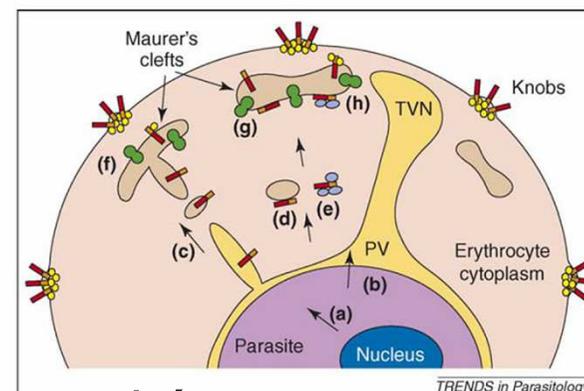
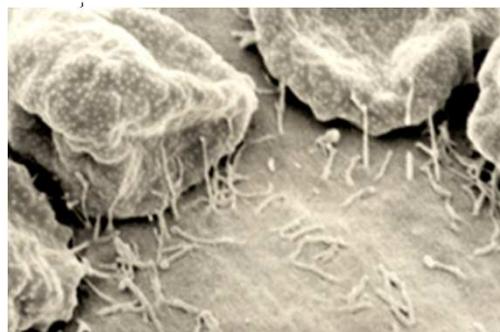
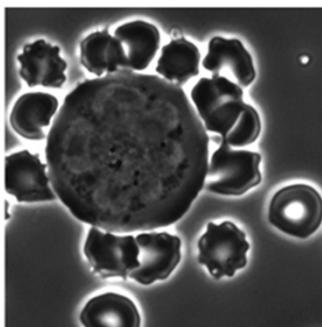
# Cycle parasitaire



(Miller A, Nature, 2002)

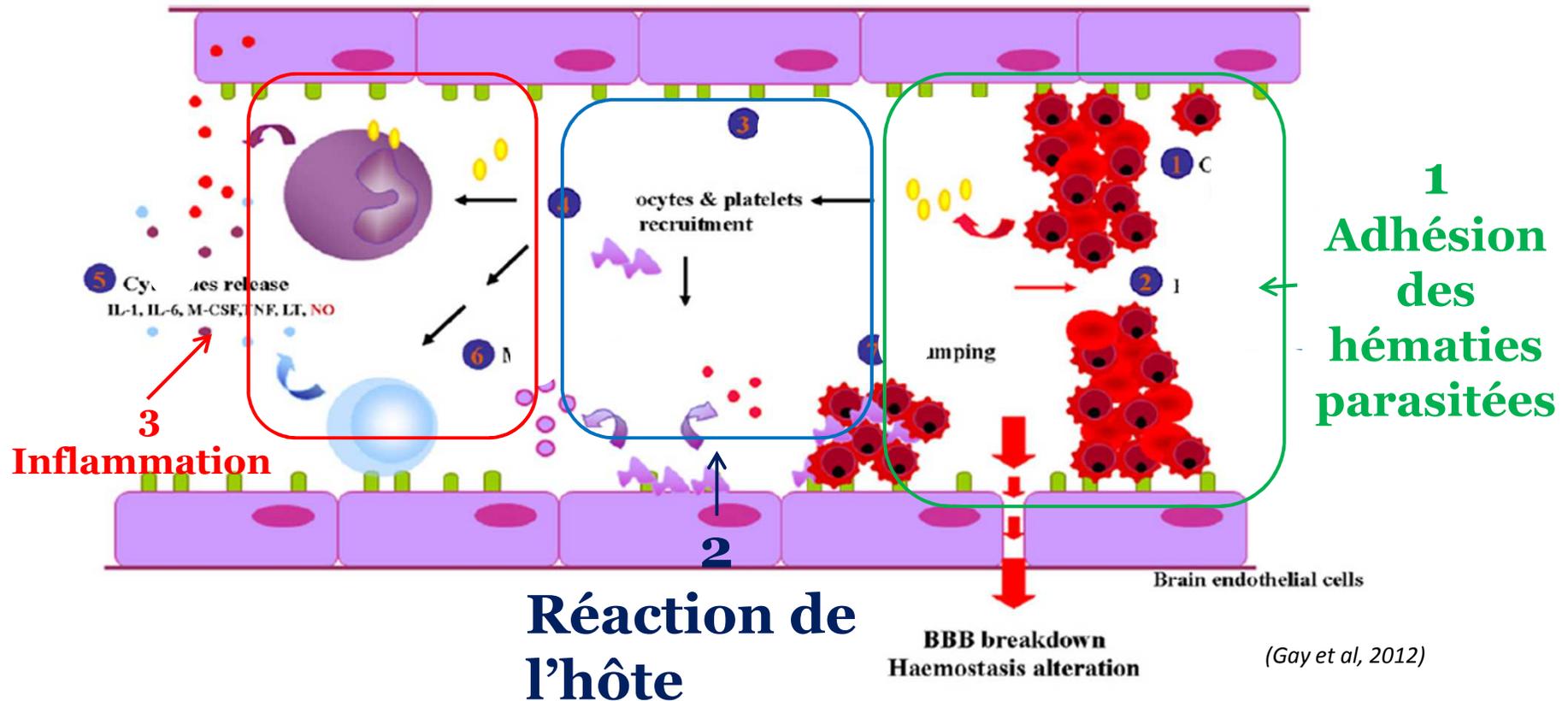
# Cytoadhérence des hématies parasitées

- Adhérence des érythrocytes infectés aux cellules endothéliales
- Interaction entre protéines plasmodiales / récepteurs cellulaires
- Knobs (*Luse SA, Miller LH, 1971*):
  - ✓ protubérance à la surface des hématies
  - ✓ différentes protéines d'origines plasmodiales : RESA, KAH-RP, MESA
  - ✓ protéines membranaires humaines : actine, spectrine



- Rosetting : adhérence entre érythrocytes parasitées et érythrocytes sains
- Interaction immuns complexes / CR1 (*Stoute, 2011*)

# Mécanismes cellulaires

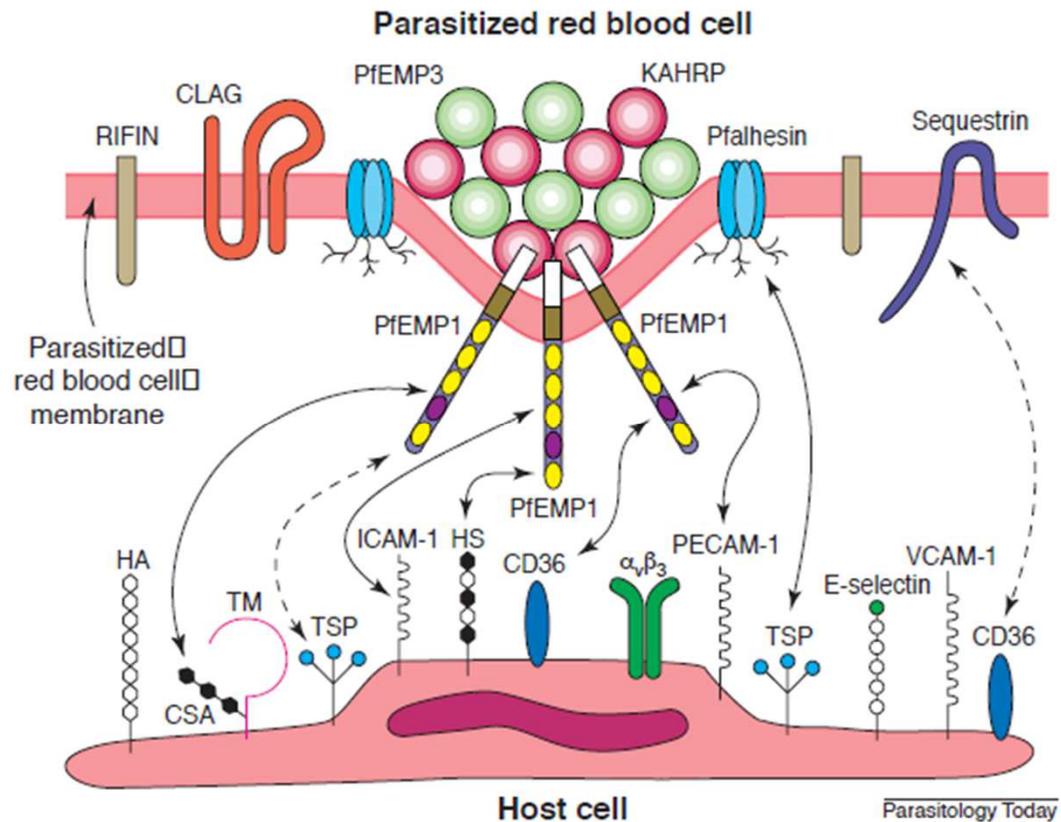


- Obstruction capillaire
- Réduction flux sanguin
- Hypoxie
- Rupture barrière hémato-encéphalique

# Cytoadhérence des hématies parasitées

- Interactions entre récepteurs moléculaires à la surface de l'hématie parasitée et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales
- *PfEMP 1* : protéine majeure (Craig and Scherf, 2001)
- Différents récepteurs sur les cellules endothéliales

- ICAM1
- VCAM1
- CD36
- Thombospondine
- E-selectine
- CSA
- Acide hyaluronique
- CD31



# Modèles d'études

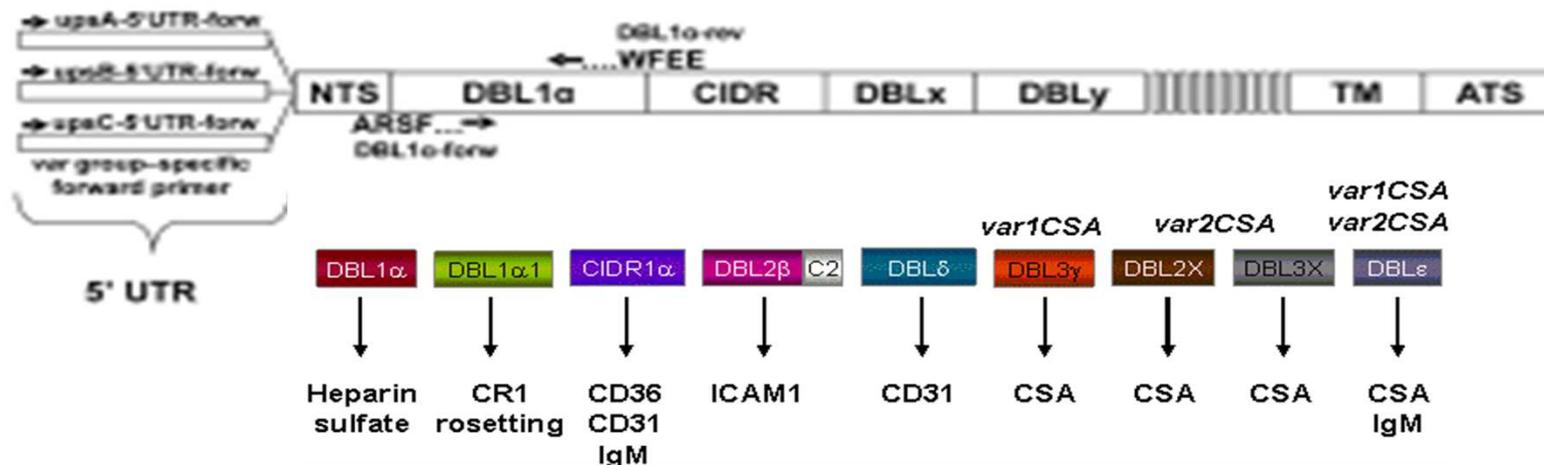
- Pas de modèles animaux
- Cultures cellulaires *in vitro*
- Autopsies
  - **Séquestration** des parasites matures (*Marchiafava and Bignami, 1894*)
  - Obstruction mécanique des capillaire centraux
  - Réduction du flux sanguin (*Dondorp et al, 2008*)
  - Tous organes : cerveau, cœur, rate, foie, reins, poumons
  - Associé à la pathogénèse du paludisme cérébral (*Taylor et al, 2004*)
  - Parasites circulants  $\neq$  reflet de la biomasse parasitaire (*Dondorp et al, 2005*)



*Hématies parasitées*  
*Formes matures (pigment)*

# Antigène PfEMP1

- Adhésine synthétisée par *P. falciparum*
- Codée par les gènes de la famille *var* : 60 / génome
- Recombinaison génique = diversification du répertoire (Rask et al, 2010)
- Domaine d'adhésion = Duffy Binding Like (DBL) + région inter-domaine riche en cystéine (CIDR)
- Variation antigénique clonale : échappement immunitaire
- Classées en groupes A, B, C, A/B et B/C
- 23 domaines conservés identifiés : var 1/2 CSA (Lavstsen et al, 2012)



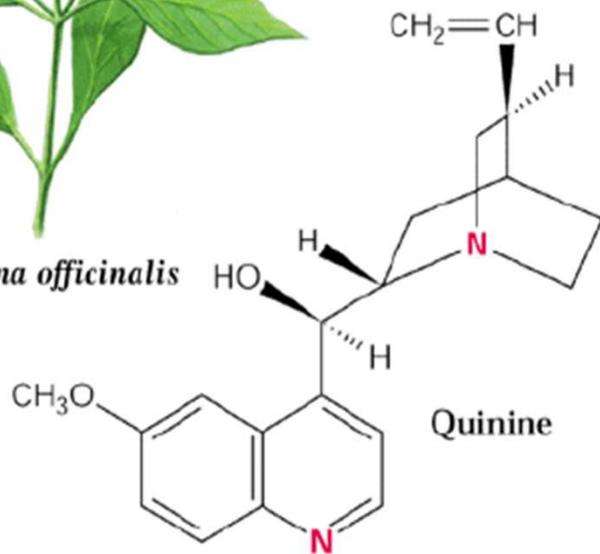
# Anti paludiques de l'APG

- **Quinine**

- et la quinidine



*Cinchona officinalis*



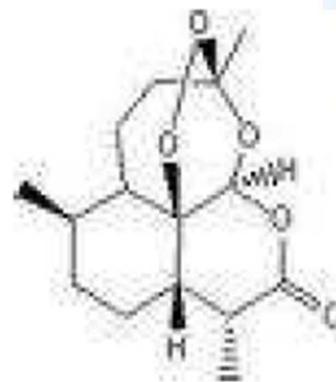
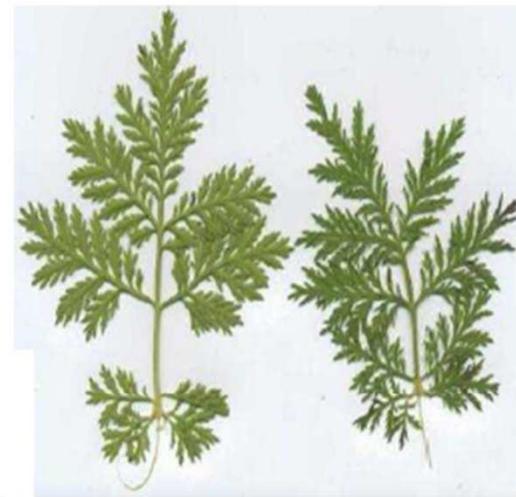
*Versus*

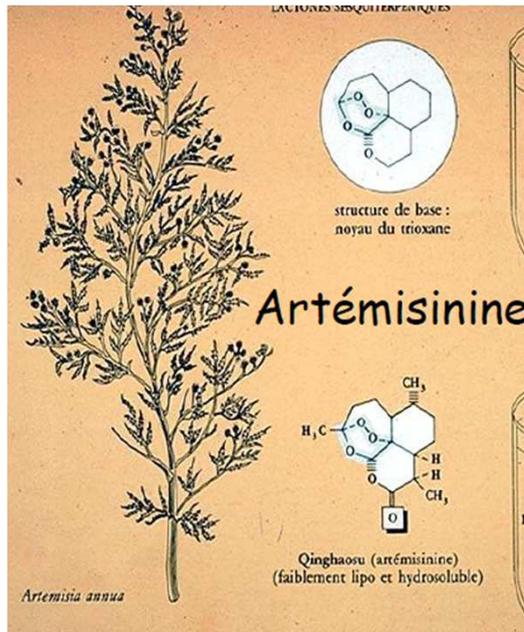
- **Artémisinines**

- Artéméter

- **Artésunate**

- et les autres...





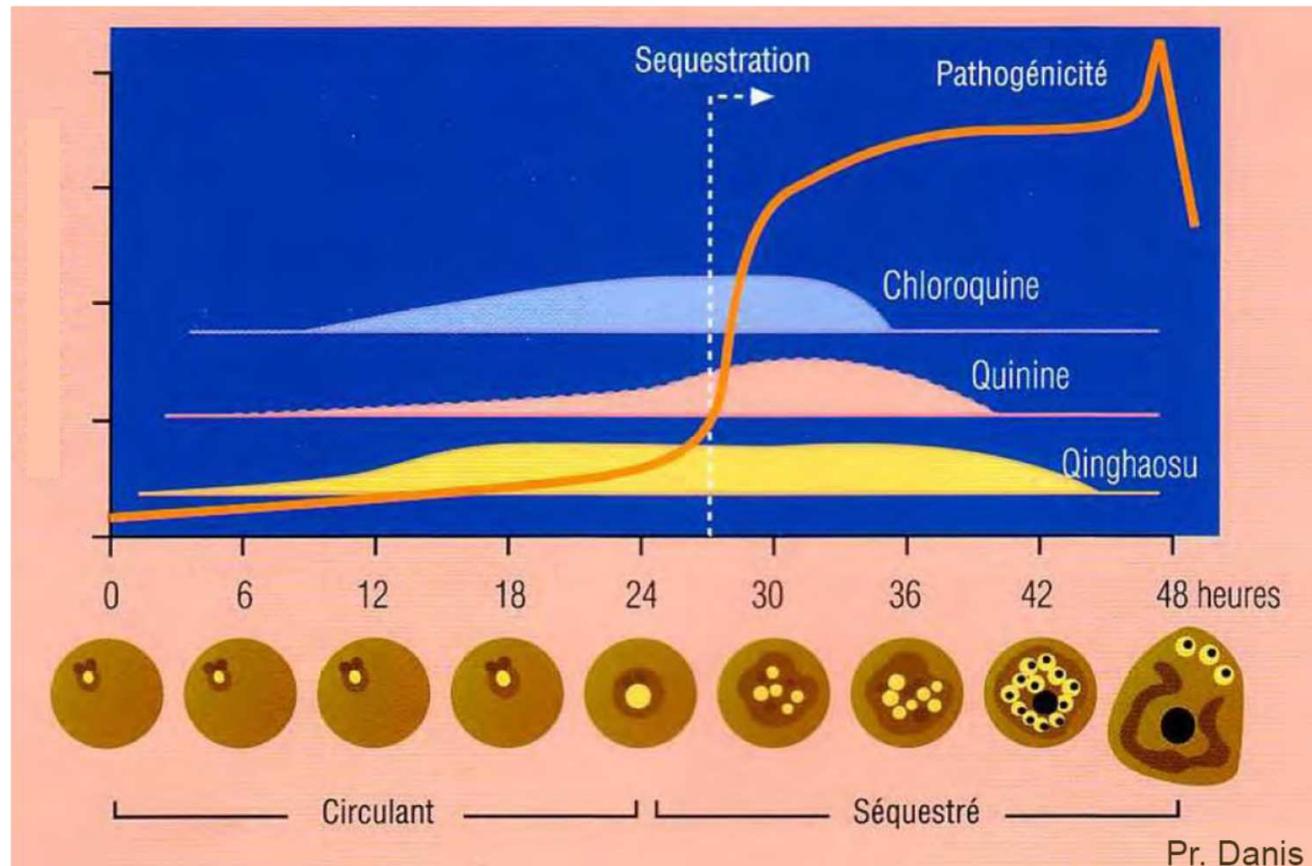
# Artémisinine



- Quinghaosu (*Artemisia annua* L)
- Dérivés
  - Artésunate
  - Artemether
  - Dihydro - artémisinine
- Action rapide

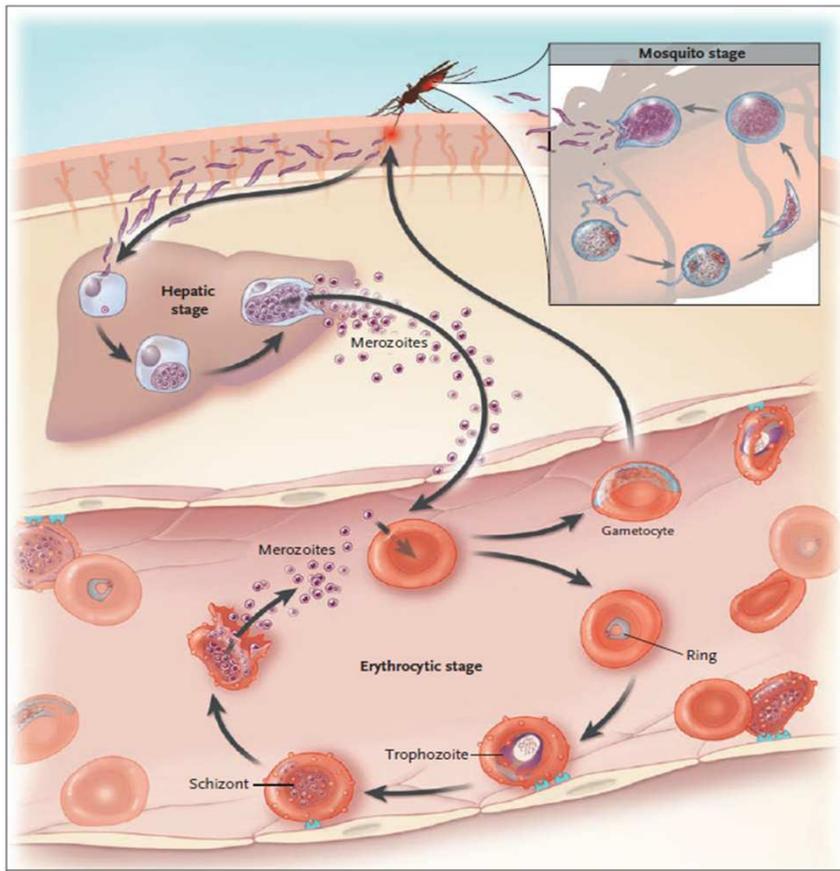


# Antipaludique et stade parasitaire



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

# Arguments physiopathologiques

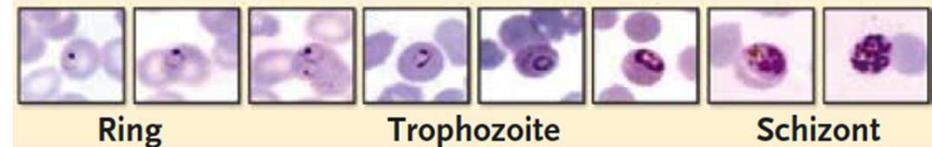


ARTESUNATE

Réduction de 50% de la cytoadhérence et du rosetting en 2h

QUININE

Réduction de 50% rosetting en 4h



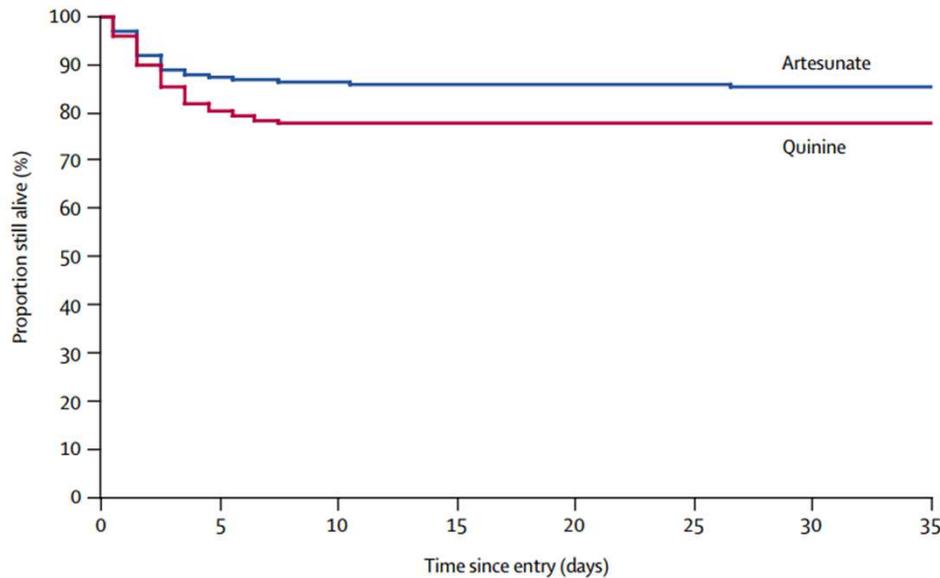
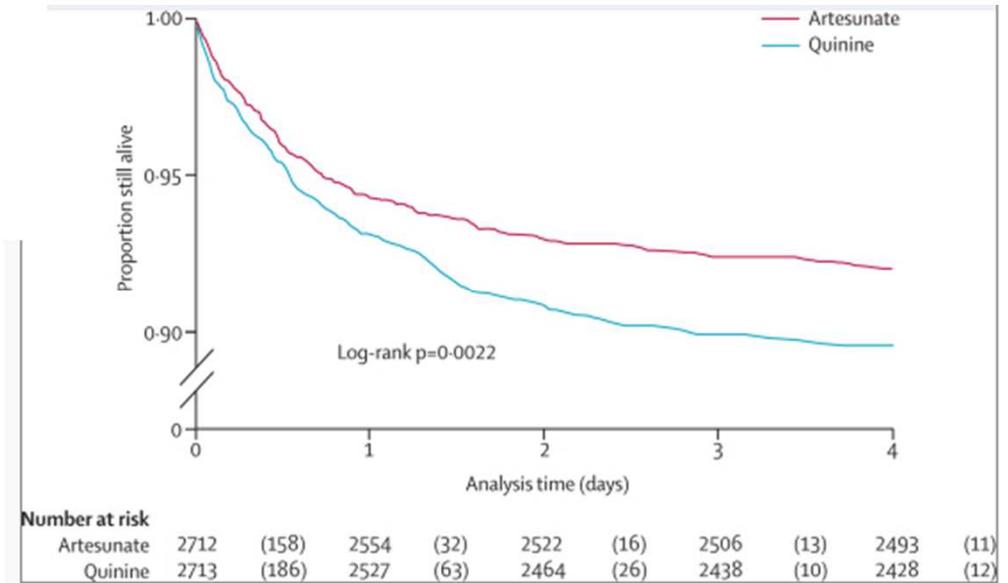
[NEJM 2011;365:12]

Phénomène de « pitting » ou épépinage (Buffet PA *et al.* Blood 2011)

# Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial

*Lancet 2010; 376: 1647-57*

Décès  
8.5% vs 10.9%



# Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

*Lancet 2005; 366: 717-25*

*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group\**

Décès  
15% vs 22%

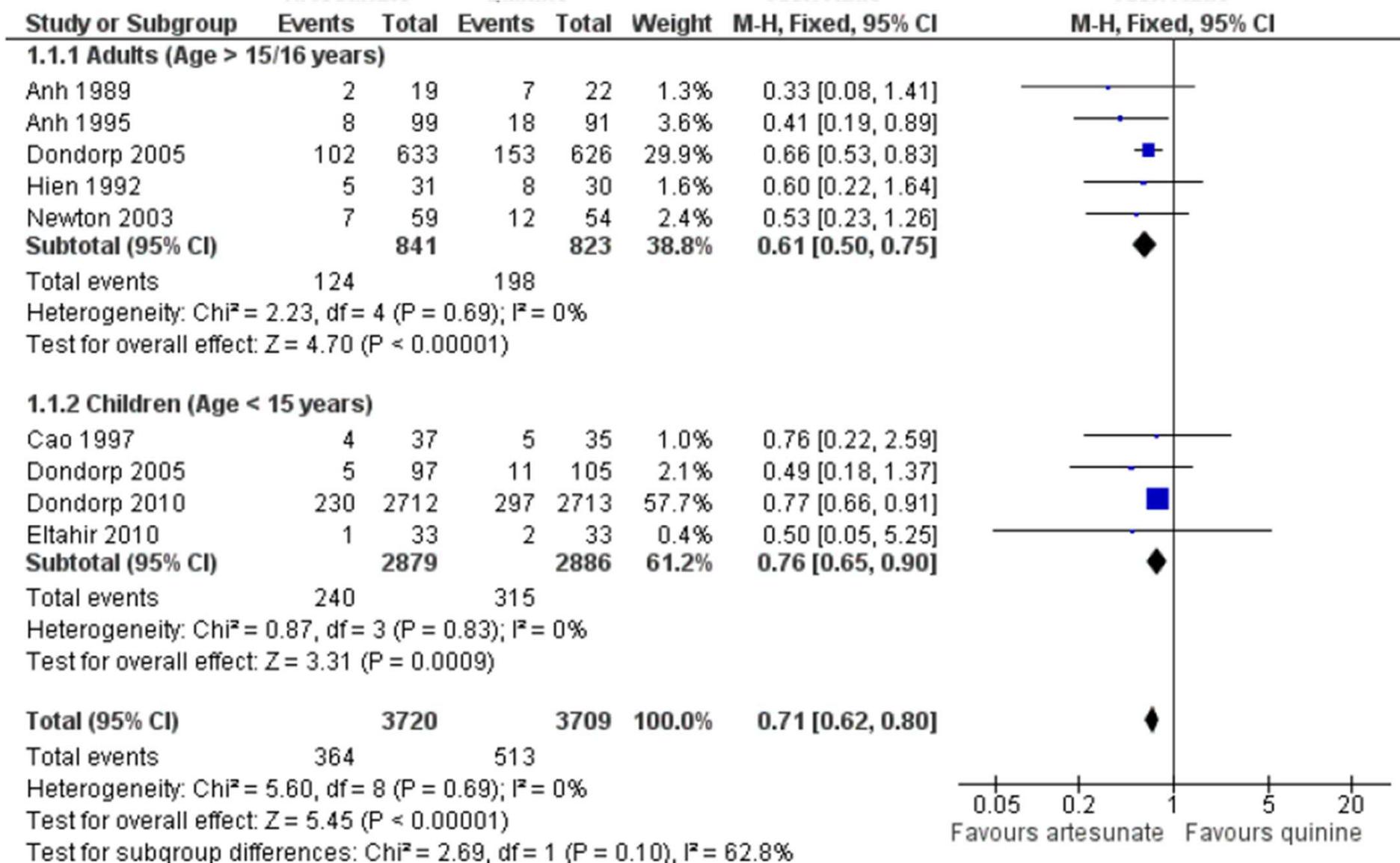
# **Artesunate versus quinine for treating severe malaria (Review)**

Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# Mortalité



### AVIS

relatif à la place de l'**artésunate injectable**  
dans le traitement du **paludisme grave** chez l'**adulte** et l'**enfant**

1<sup>er</sup> 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.

Si l'artésunate IV n'est pas immédiatement disponible (dans les 2 heures) sur le site hospitalier, le traitement doit être débuté par la quinine IV. Un relais par artésunate IV est alors souhaitable le plus tôt possible, dans les 24 premières heures.

Compte tenu du statut actuel de l'artésunate IV (ATU nominative régularisée *a posteriori*), des mesures doivent être prises pour assurer sa mise à disposition sur l'ensemble du territoire français.

#### ➤ 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.

### AVIS

relatif à la place de l'artésunate injectable  
dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant

1<sup>er</sup> février 2013

### Modalités du traitement

#### Présentation

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine. Une spécialité injectable, fabriquée par les laboratoires Guilin Pharmaceutical en Chine, est importée et distribuée en Europe par les laboratoires ACE-pharmaceuticals, sous le nom de marque de Malacef®.

En France, Malacef® est distribué dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), disponible sur le site de l'ANSM

- ✓ ATU
- ✓ 2,4 mg/kg à H0, H12, H24 puis toutes les 24h

L'encadré 1 précise les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament.

#### Posologie, durée de traitement et relais par voie orale

La posologie recommandée est de 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures.

### AVIS

relatif à la place de l'artésunate injectable  
dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant

1<sup>er</sup> février 2013

Un maximum de 9 doses, soit 7 jours de traitement complet, pourra être administré.

Le traitement par voie IV sera poursuivi tant que la voie orale ou la sonde gastrique (pour les patients encore intubés) ne seront pas possibles.

Un relais par voie orale peut être envisagé après 3 doses minimum de Malacef®. Ce relais *per os* (traitement complémentaire complet) est obligatoire pour tout traitement inférieur à 9 doses de Malacef®. Il a pour but d'éviter les recrudescences parasitaires tardives.

Les médicaments antipaludiques pouvant être utilisés pour ce relais sont de préférence des bithérapies comprenant un dérivé de l'artémisinine [artémether-luméfantrine (Riamet®, Coartem®), ou DHA-pipéraquline (Eurartésim®)] et en cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfantrine ou de la pipéraquline, l'atovaquone-proguanil (Malarone®) ou la méfloquine (Lariam®).

Le relais peut s'effectuer à n'importe quel moment dans la journée faisant suite à la

- ✓ 9 doses ou 7 jours de traitement
- ✓ Relais PO après 3 doses minimum
- ✓ CTA : artemether-luméfantrine (Riamet®)/ DHA-pipéraquline (Eurartésim®)
- ✓ atovaquone-proguanil (Malarone®)



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

relatif à la place de l'artésunate injectable  
dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant

1<sup>er</sup> février 2013

#### ➤ Modalités du suivi

Compte tenu des incertitudes persistantes concernant le risque d'hémolyse retardée, un suivi **minimal** doit être organisé. Ce suivi devra être strictement respecté jusqu'à J28, fin du suivi de l'accès palustre en lui-même, conformément à la conférence de consensus et conformément au protocole d'utilisation thérapeutique établi par l'ANSM et le CNR. Il sera constitué d'un examen clinique et d'un examen sanguin, réalisés à J3, J7, J14, J21, J28, comprenant :

- une numération formule sanguine ;
- un taux de réticulocytes ;
- un taux d'haptoglobine ;
- le FGE de contrôle sera réalisé à J3, J7, J28 (Conférence de consensus).

En cas de survenue d'une anémie différée, durant le suivi de 28 jours, un bilan diagnostique sera à réaliser :

- fer, ferritinémie, CST, CTF ;
- haptoglobine, LDH, lactate déshydrogénase
- Coombs
- électrophorèse
- recherche de parasites
- et tout autre examen de votre choix

Fin 2012 :

✓ Anémie hémolytique : 15/113 (13%)

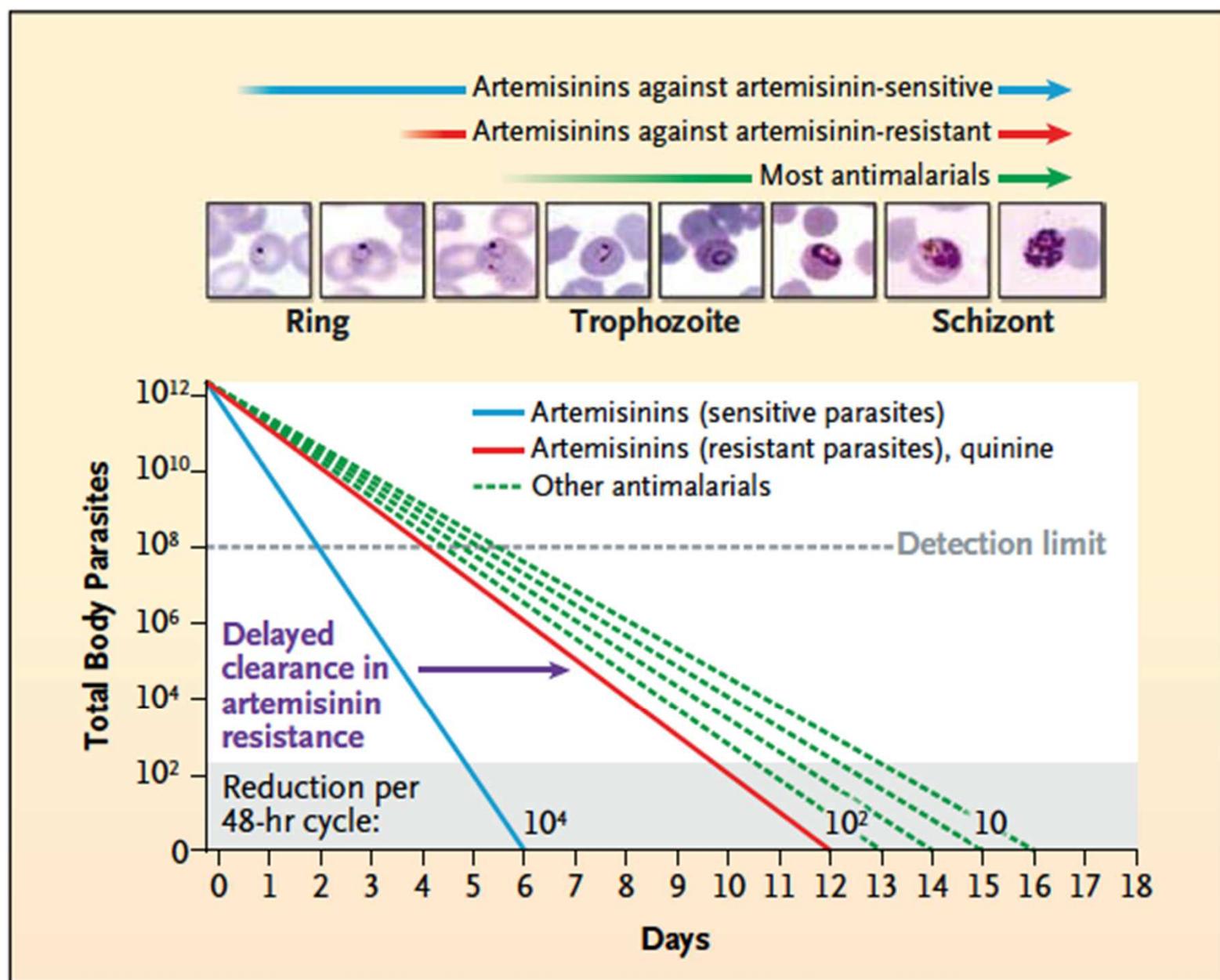
✓ 107/113 6 décès (5,3%) / létalité totale : 4,5%

patient.

ques du

# CTA : combinaison thérapeutique à base d'artimisinine

- Justification du choix des ACTs
  - Dérivés de l'artémisinine ( $\frac{1}{2}$  vie courte,  $\searrow$  rapide de la charge parasitaire, peu d'effets indésirables)
  - Molécules partenaires : longue demi-vie  
méfloquine, amodiaquine, luméfantrine, pipéraquine...
  - Principe des combinaisons (VIH, TB, cancers) : protection mutuelle contre les résistances
- Monothérapies
  - Facilite l'émergence de résistance
  - Molécule de  $\frac{1}{2}$  vie longue



Dynamics of Parasite-Killing Activity of Artemisinins and Other Antimalarial Drugs.

# Dondorp *et al.* Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* Malaria

N Engl J Med 2009

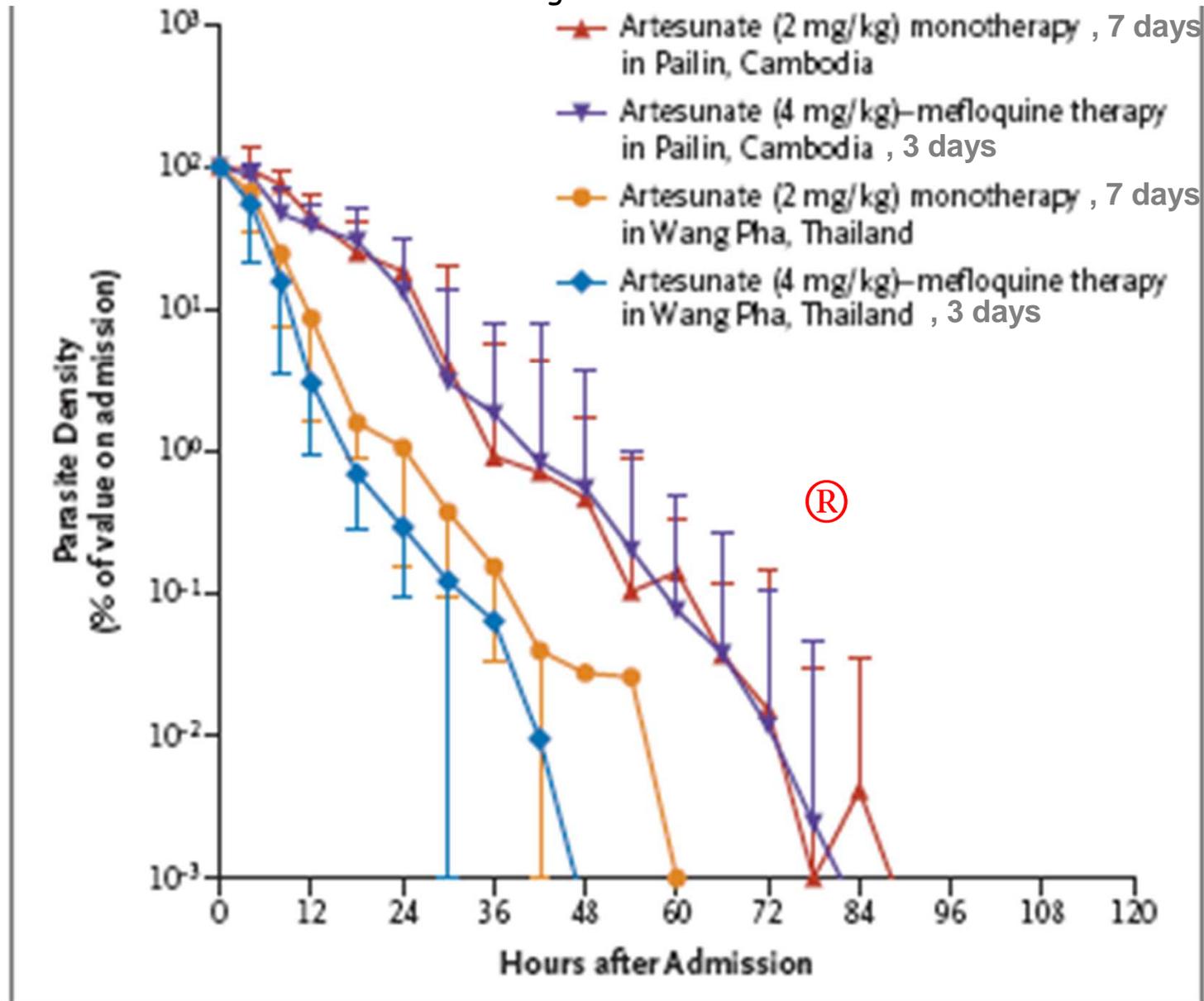


Figure 2. Parasite Clearance Curves.

# Perspectives

- Thérapeutique
  - Traitement antipaludique : artésunate IV
  - Thérapeutiques adjuvantes : modulation de la réaction immune
  - Anti-inflammatoires : anti-cytokines, anti-NO
- Vaccin / inhibition action délétère du parasite
  - Paludisme grave
  - Paludisme gestationnel
  - Acquisition naturelle de l'immunité
- Syndrome multifactoriel : mécanismes cellulaires, biochimiques, immunitaires, inflammatoires, hématologiques
- Autres facteurs plasmodiaux
  - Sensibilité aux antipaludiques
  - Autres antigènes plasmodiaux : RESA, STEVOR
- Génétique de l'hôte
  - Pathologies du globule rouge
  - Sensibilité aux infections