

XXIème Congrès
de la Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse



Actualités dans la prise en charge du Neuropaludisme

Dr S. ABDELLATIF

Service de Réanimation Médicale. H. La RBTA

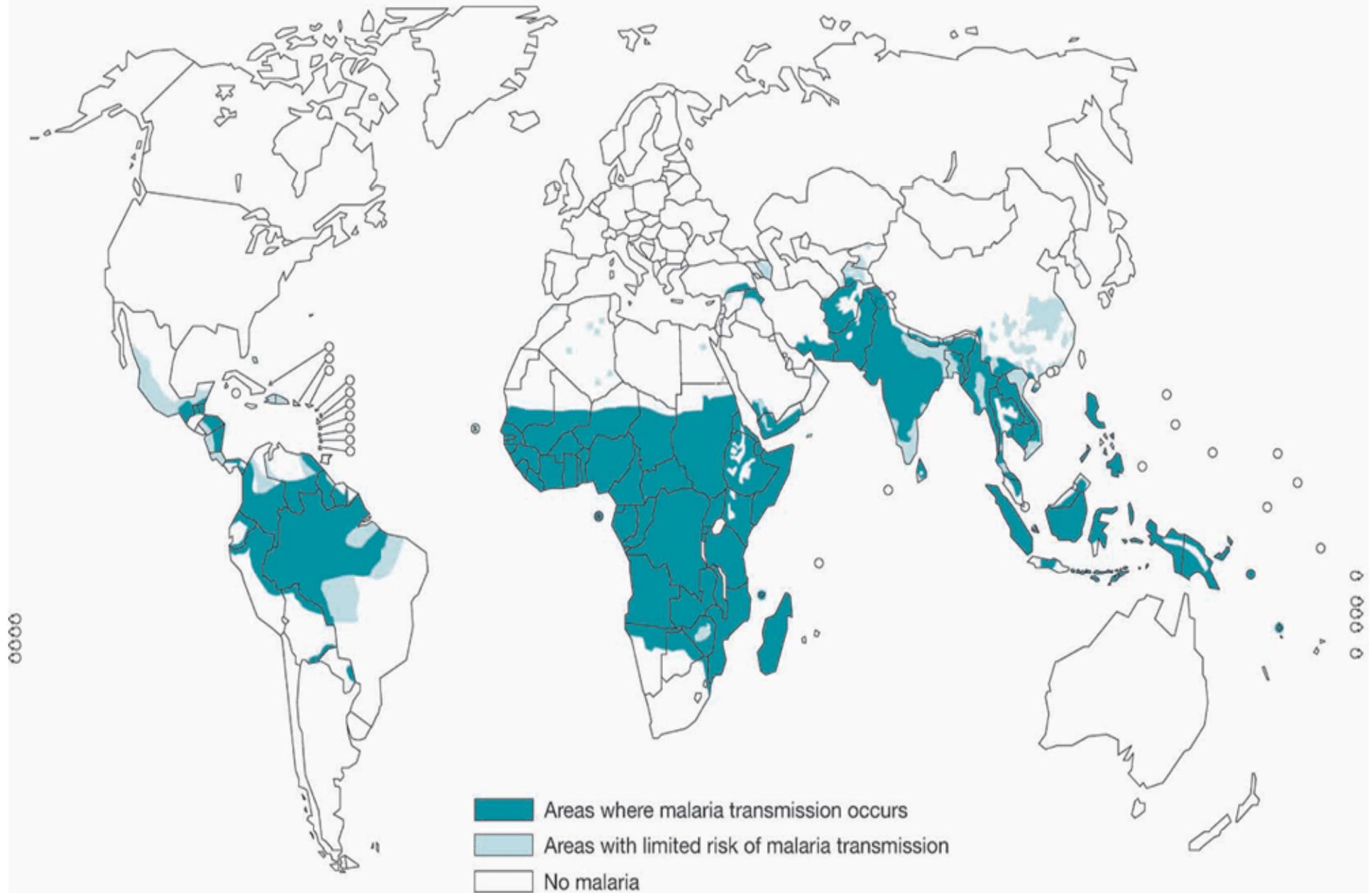
23 Avril 2011





■ Malaria Regions

Malaria, 2008

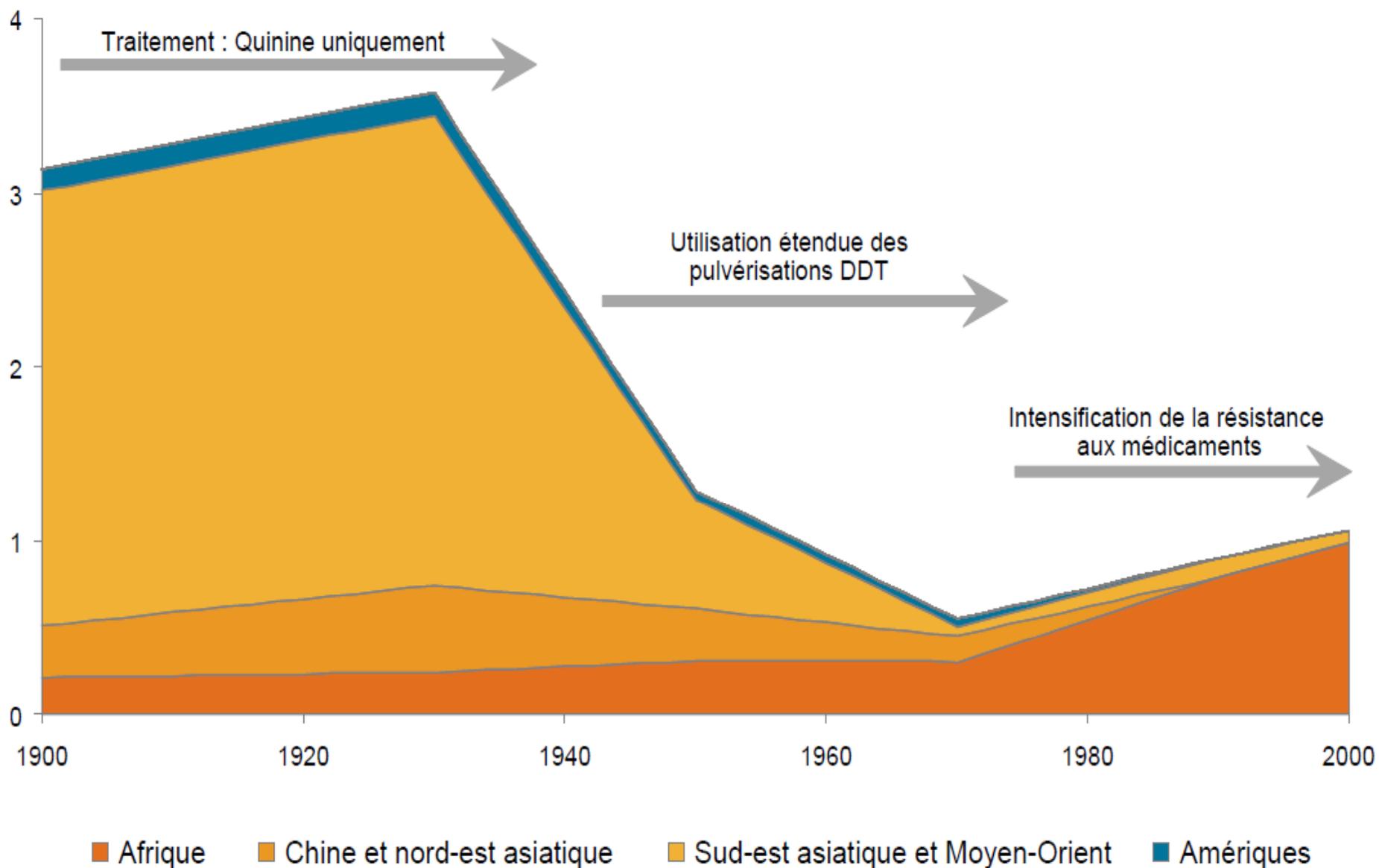


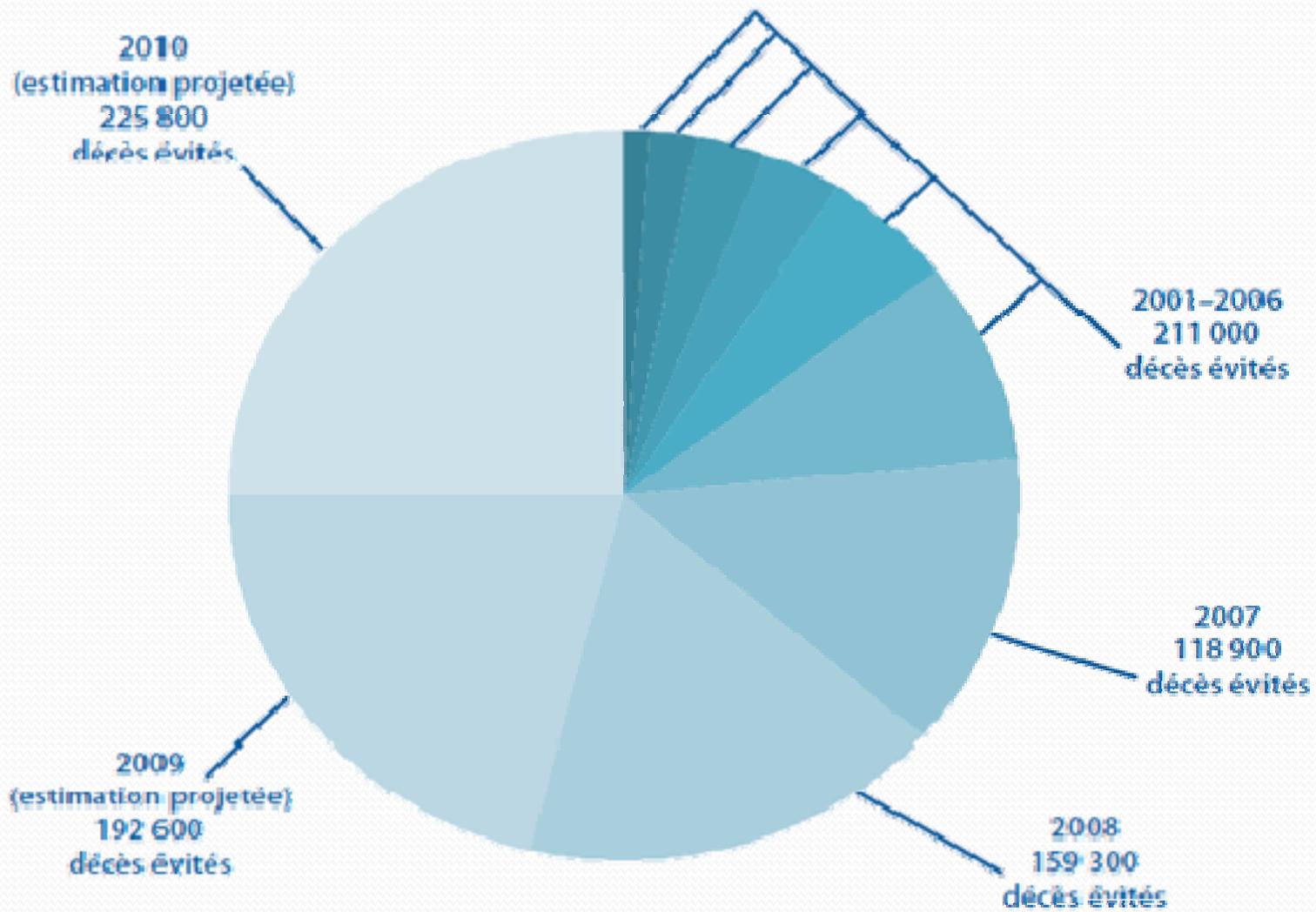
This map is intended as a visual aid only and not as a definitive source of information about malaria endemicity.

Source: ©WHO, 2009. All rights reserved.

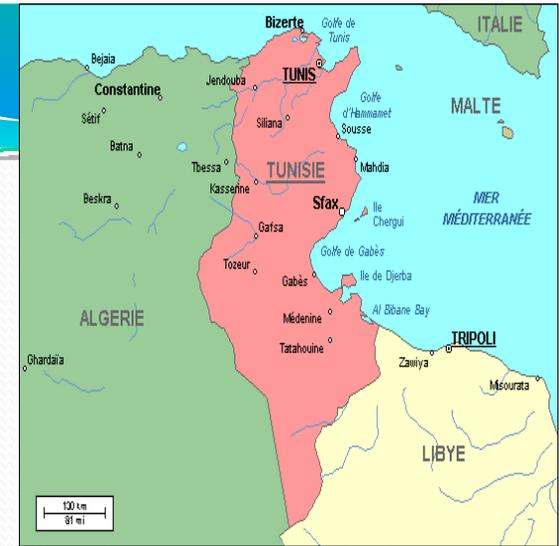
Figure I.1 : Évolution de la mortalité liée au paludisme

Décès annuels (millions)





Tunisie



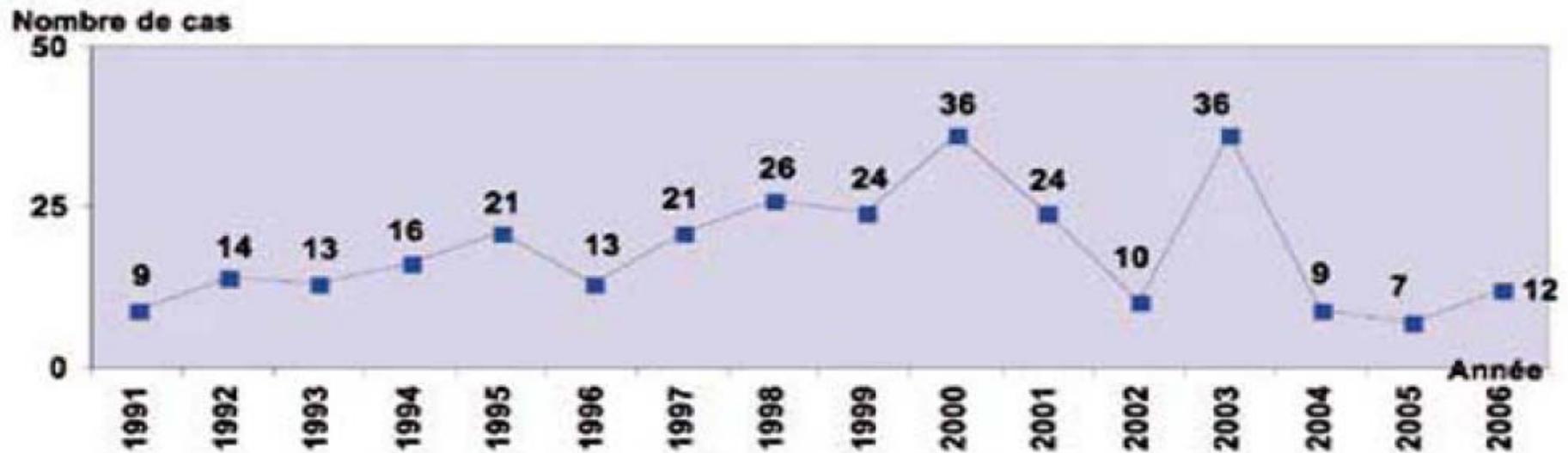
• En 1979, dernier cas de paludisme en Tunisie

- Paludisme d'importation:
 - 1980 - 2010 : < 1 000 cas.
 - 30 cas/an

Le paludisme d'importation en Tunisie : bilan de 291 cas diagnostiqués à l'hôpital La Rabta de Tunis (1991-2006)

Slaheddine Belhadj^a, Olfa Menif^a, Emira Kaouech^a, Sonia Anane^a, Haïthem Jeguirim^a, Taoufik Ben Chaabane^b, Kalthoum Kallel^a, Emna Chaker^{a,*}

Figure 2 – Incidence annuelle des cas de paludisme d'importation.





Paludisme d'importation en Tunisie: conséquences sur le risque de réintroduction de la maladie = IMPORTED MALARIA IN TUNISIA: CONSEQUENCES ON THE RISK OF RESURGENCE OF THE DISEASE

K.AOUN

- De 1999 à 2006, 98 cas importés de paludisme ont été diagnostiqués à l'Institut Pasteur de Tunis qui répertorie environ 30% des cas nationaux

Espèces plasmodiales

	P. falciparum	P. vivax	P. malariae	P. ovale
Répartition	Afrique noire Asie sud-est Am latine	Inde Moy-orient Am latine	Pt foyer	Afrique
Fièvre	+	+	+	+
Accès grave	+	-	-	-
Parasitémie	80%	1-2%	1%	1%
Rechutes	-	+	+	+
Resistances	+++	+	-	-

OMS 2010



- *P. falciparum* (85%) est l'espèce prédominante dans les zones d'endémies en Afrique tropicale
- Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est une maladie potentiellement mortelle : forme sévère et neuropalu
- En 2007 : 451 million cas de *P. falciparum*
- Environ 863 000 décès en 2008

• Hay SI, Estimating the global clinical burden of *Plasmodium falciparum* malaria in 2007.

• Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.* 2008

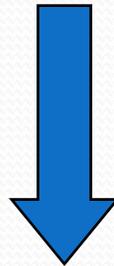
P. falciparum

-Accès palustre simple:

-fatigue, maux de tête, nausées, vomissements

-accès fébrile: fièvre tierce toutes les 48h (cycle intra érythrocytaire)

possibilité d'évolution



1% à 2% des cas à *Plasmodium falciparum*

500,000 - 800,000 enfants/an

Accès palustre grave: **NEUROPALUDISME**

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 8(11), 1209–1212 (2010)

Sakai J Neuroimaging 2005

Bruneel F, *The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit.*
Am J Respir Crit Care Med, 2003.

- Neuropaludisme (Cerebral Malaria) :

- Zone d'endémie:

- Manifestations neurologiques parfois isolées
 - L'expression la plus classique du paludisme grave

- Au cours du paludisme d'importation:

- La défaillance neurologique isolée est rare
 - Formes les plus graves associent volontiers coma, choc, détresse respiratoire et acidose métabolique

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte

Révision de la Conférence de Consensus juin 2007

Valeur pronostique	Critères cliniques et biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique: <ul style="list-style-type: none"> - Obnubilation, confusion, somnolence, prostration - Coma (GCS<11) 	+++
+++	Défaillance respiratoire: <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂<60mmHg et/ou SpO₂<90% en air ambiant - Si ventilation: PaO₂/FiO₂<300mmHg 	+
+++	Défaillance hémodynamique: <ul style="list-style-type: none"> - Tas<80mmHg - Amines vasoactives - signes d'insuffisance circulatoire 	++
++	Convulsions répétées: au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie	+
+	Ictère: clinique ou bilirubine totale > 50µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie importante (Hb<7g/dL; Ht<20%)	+
+	Hypoglycémie < 2,2mmol/L	+
+++	Acidose (Bicar < 15mmol/L; pH < 7,35)	++
+++	Hyperlactatémie	++
+	Parasitémie > 4%	+++
++	Insuffisance rénale: <ul style="list-style-type: none"> - Créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 17 mmol/L - Diurèse < 400 mL/24h malgré réhydratation 	+++

Definition of SEVERE MALARIA by the working group of (WHO)



- One or more of the following major criteria + the presence of asexual parasitaemia defines severe malaria.
- Major criteria:
 - **1. Cerebral malaria (unrousable coma not attributable to any other causes).**
 - 2. Severe anaemia (haematocrit < 15% or haemoglobin < 5 g/dl).
 - 3. Acute renal failure (urine output < 400 ml/ 24 hours in adults, or <12 ml/Kg/24 hours in children, failing to improve after rehydration; & s.creatinine >265µmol/l i.e. >3 mg/dl)
 - 4. Pulmonary oedema or Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
 - 5. Hypoglycaemia (whole blood glucose < 2.2 mmol i.e., <40 mg/dl).
 - 6. Circulatory collapse, shock, hypotension (systolic blood pressure < 50 mm Hg in children aged 1-5 years or < 70mm Hg in adults), with cold, clammy extremities.
 - 7. Spontaneous Bleeding/Disseminated Intravascular Coagulation(DIC).
 - 8. Repeated generalised convulsions (more than two episodes in 24 hours).
 - 9. Acidaemia (arterial pH < 7.25) or Acidosis (plasma bicarbonate < 15 mmol/l).
 - 10. Macroscopic haemoglobinuria.

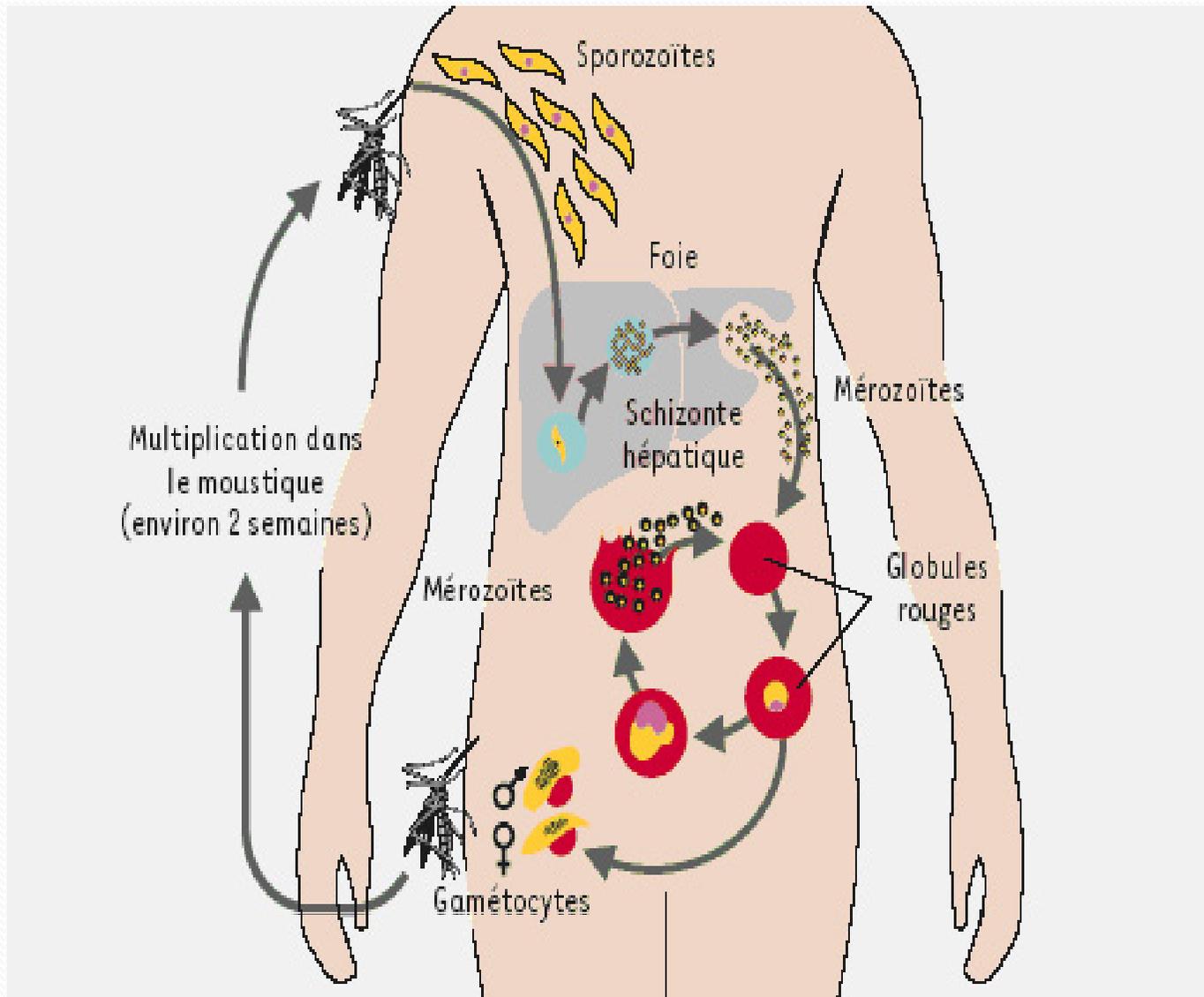
- **Malaria with Prostration (MP):** inability to sit unsupported (greater than 8 months) or breastfeed (if less than 8 months)
- **Malaria with seizures (M+S):** history of seizures, or had seizures on presentation to hospital but had no impairment in consciousness between seizures
- **Cerebral malaria (CM):** a patient unable to localize a painful stimulus, and other causes of encephalopathy excluded

OMS 2009

N. Mturi *Open Trop Med J.* 2010 April

- Neuropaludisme: trouble de la conscience en présence du *P. falciparum* et qui persistent après correction d'une hypoglycémie et en absence d'autres causes de coma
- A clinical diagnosis of cerebral malaria is made only after other common causes of coma (e.g. meningitis) have been excluded

Le cycle

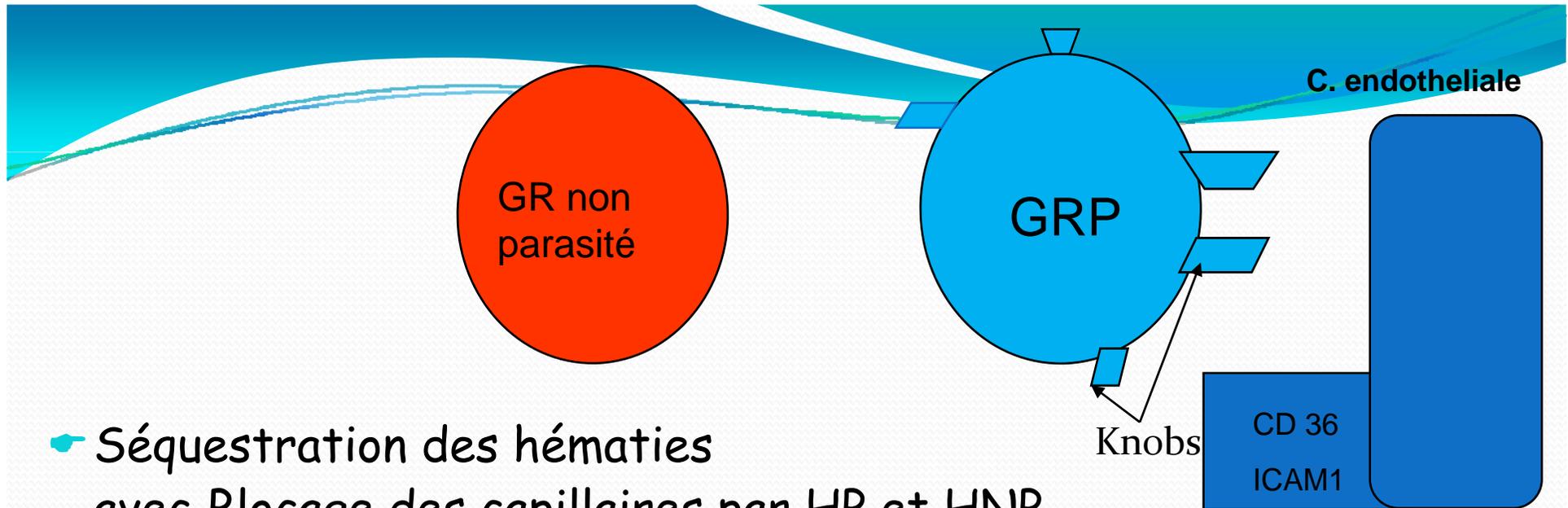


- Phase hépatique

- Phase sanguine

• Théorie mécanique:

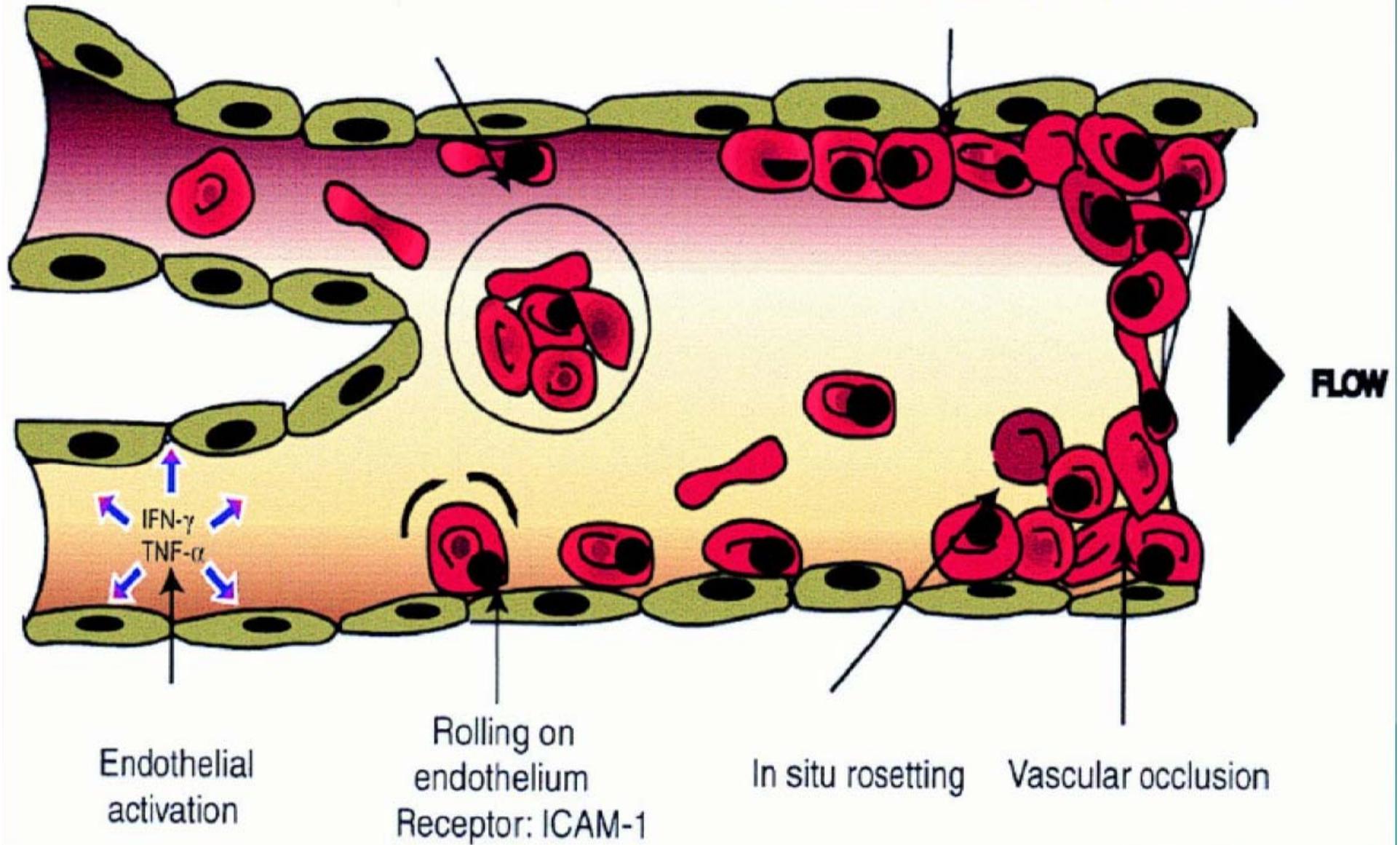
- basée sur des observations histologiques du cerveau (post-mortem)
- 3 anomalies principalement décrites dans la substance blanche du cerveau:
 - Séquestration des hématies avec blocage des capillaires
 - Oedème cérébral : (Pas forcément en relation avec neuropaludisme)
 - Hémorragie péri-vasculaire



- Séquestration des hématies avec Blocage des capillaires par HP et HNP
→ une augmentation des protubérances = Knobs avec maturation des parasites et contact intime des HP aux cellules endothéliale
- Cytoadhérence : l'adhérence des hématies parasitées par des formes matures de P.f aux cellules endotheliales
- Obstruction des capillaires cérébraux

Rosetting
Receptor: Blood group antigens
CD36, CR1 and HS

Endothelial
cytoadherence
Receptor: CD31, CD36, CSA,
E-selectin, ICAM-1, TSP, and VCAM-1



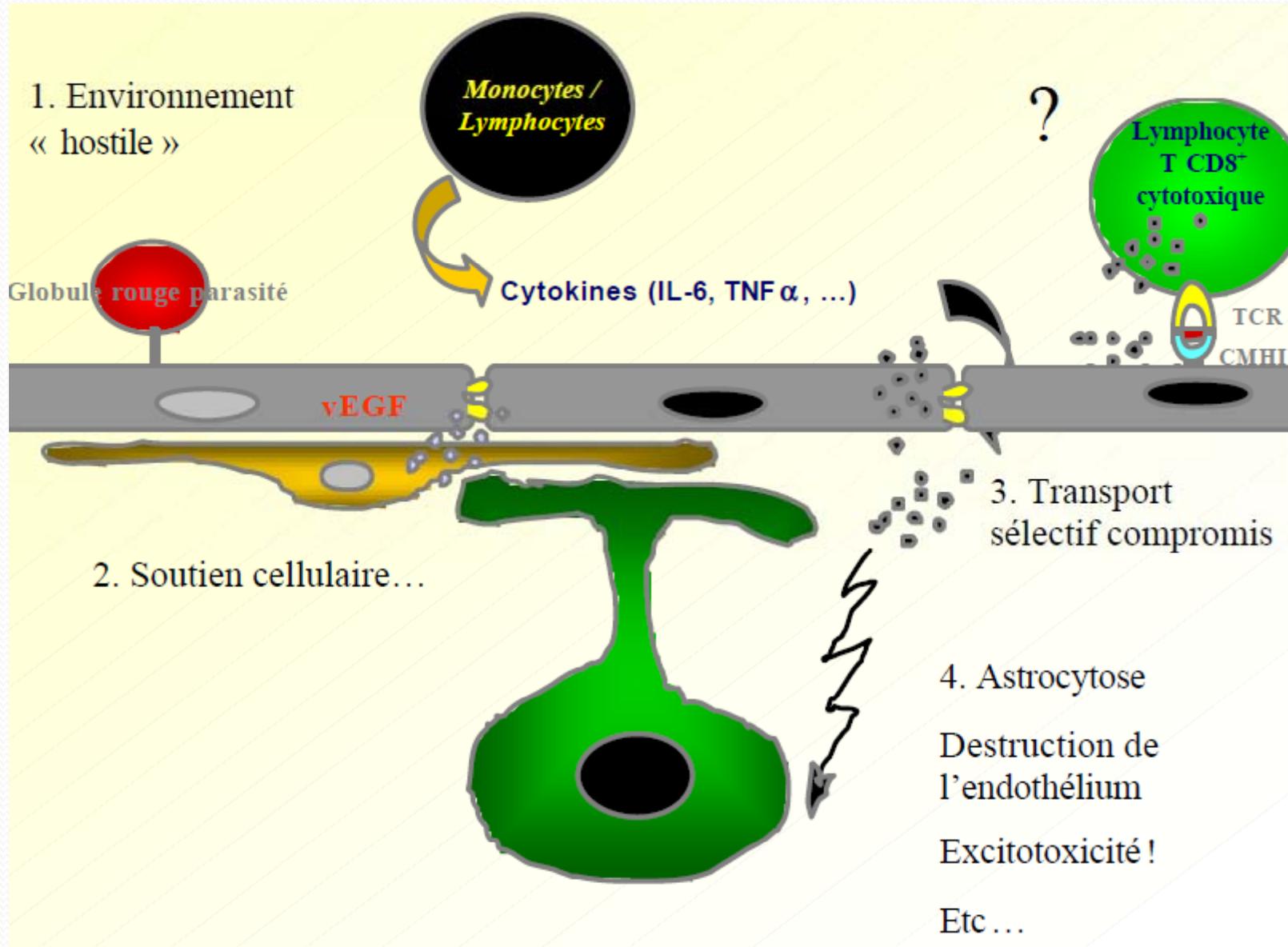
• Théorie immunologique ou inflammatoire:

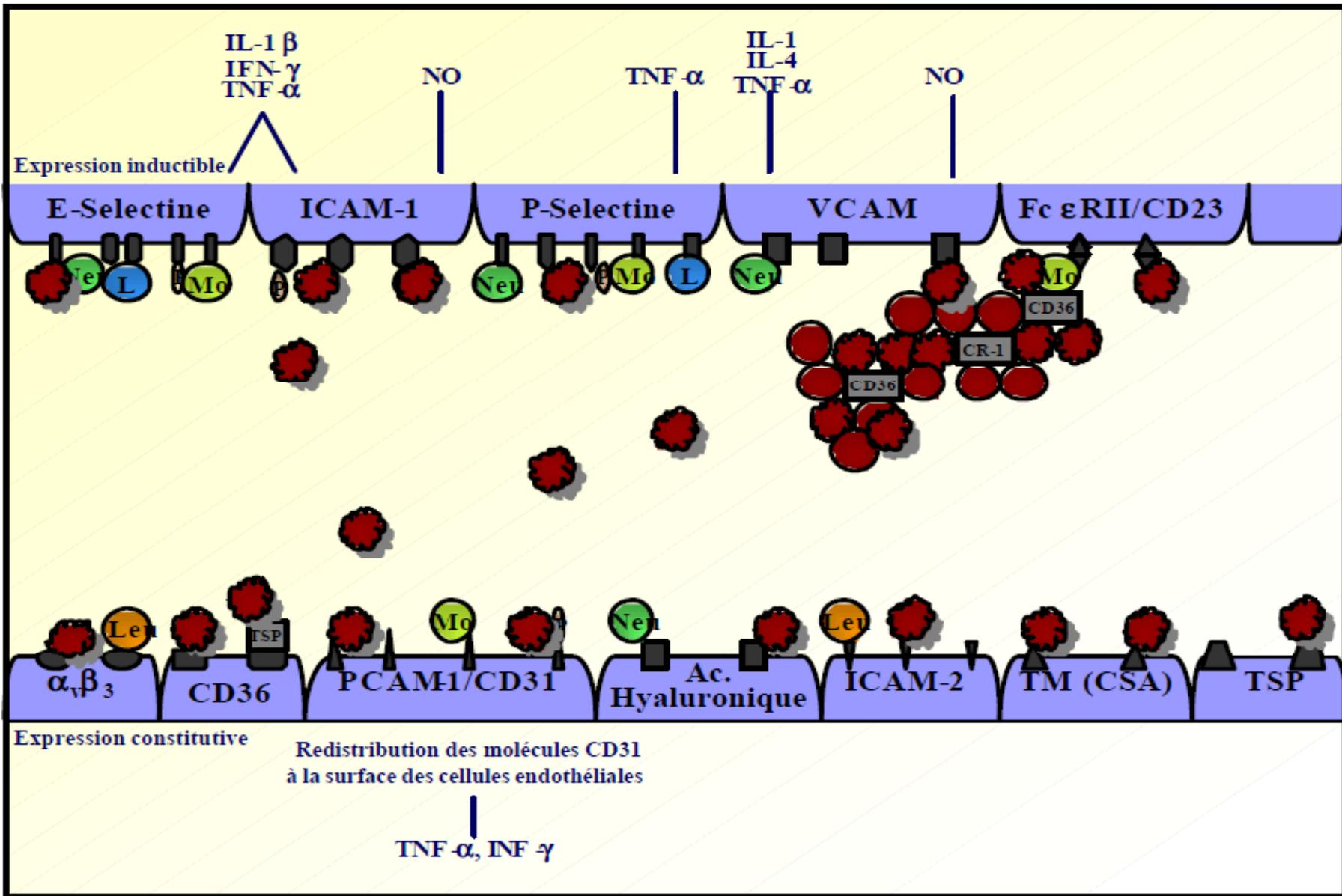
- mécanisme pas tout à fait défini
- basée sur données épidémiologiques et expérimentales
- corrélation entre taux TNF α et manifestation neurologique.
 - Médiateurs solubles (cytokines, NO...)
 - Rôle des cellules du système immunitaire (monocytes, lymphocytes T, CD8+, TNF α ...)
- → modulation récepteurs endothéliaux
- → toxicité directe neuro
- → Ag parasitaire induirait eux même sécrétion TNF α

Dominique Mazier 2004

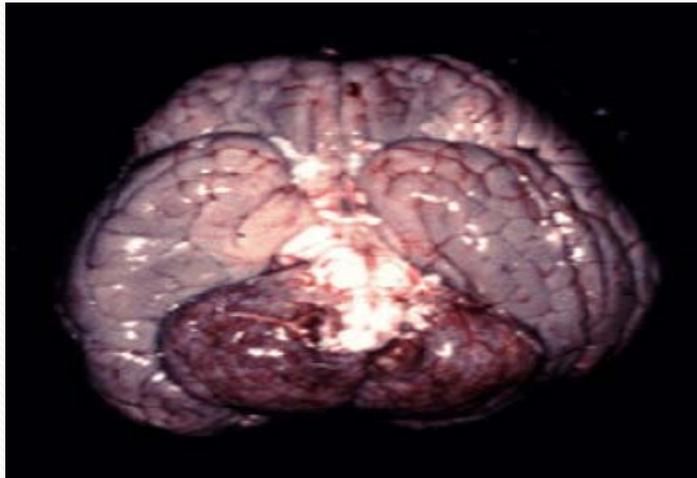
- Dans les organes lymphoïdes secondaires (rate), les lymphocytes T CD8⁺ se différencient en effecteurs cytotoxiques, capables de tuer leur cible
- Ces lymphocytes T CD8⁺ acquièrent un profil de migration spécifique « migration cérébrale »
- Dans le cerveau, le contexte inflammatoire (créé par la présence du parasite) favorise leur recrutement

Dominique Mazier 2004

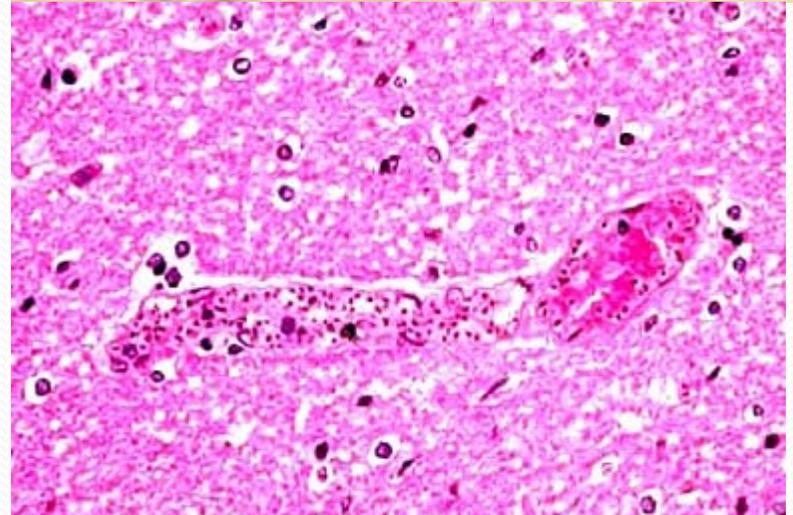




Le cerveau couleur d'ardoise d'un enfant mort de neuropaludisme; une conséquence directe du grand nombre de parasites séquestrés.
[Photographie: Malcolm Molyneux]



Coupes de cerveau montrant des capillaires bourrés d'érythrocytes infectés
[Photographie: Liverpool School of Tropical Medicine Image Collection]



Consequences

- Obstruction cap et inflammation:
 - ↓ du Débit cérébral
 - Hypoxie
 - Aggravation des phénomènes inflammatoires

• Complication majeure d'une infection à *P. falciparum*

• Symptômes:

• Neuropaludisme = coma profond
(Glasgow inf ou égal à 9)

+ exclusion d'autre encéphalopathie (méningite bactérienne)

• Coma :

• Enfant : calme, signes de souffrance du TC

• Adulte (39% des palu graves chez non immuns): calme, trb oculomoteurs, rigidité, trismus, décérébration

• Convulsions:

• Enfant: > 60%. EMC dans 30%

• Adulte: +/-

• Fièvre importante > 39°C

• AEG

Nitin Nema^a & Dolly Joseph^b

J Vector Borne Dis 47, December 2010.

- Retinal haemorrhages may be seen on fundoscopy. 15% patients of cerebral malaria
- The retinal manifestations of cerebral malaria in adults include retinal whitening, vessel changes, retinal hemorrhages and papillaedema

Kochar DK, Ophthalmoscopic abnormalities in adults with falciparum malaria. *Qtl J Med* 1998

Mehta SA, Ophthalmoscopic findings in adult patients with severe falciparum malaria. *Ocul Immunol Inflamm* 2008

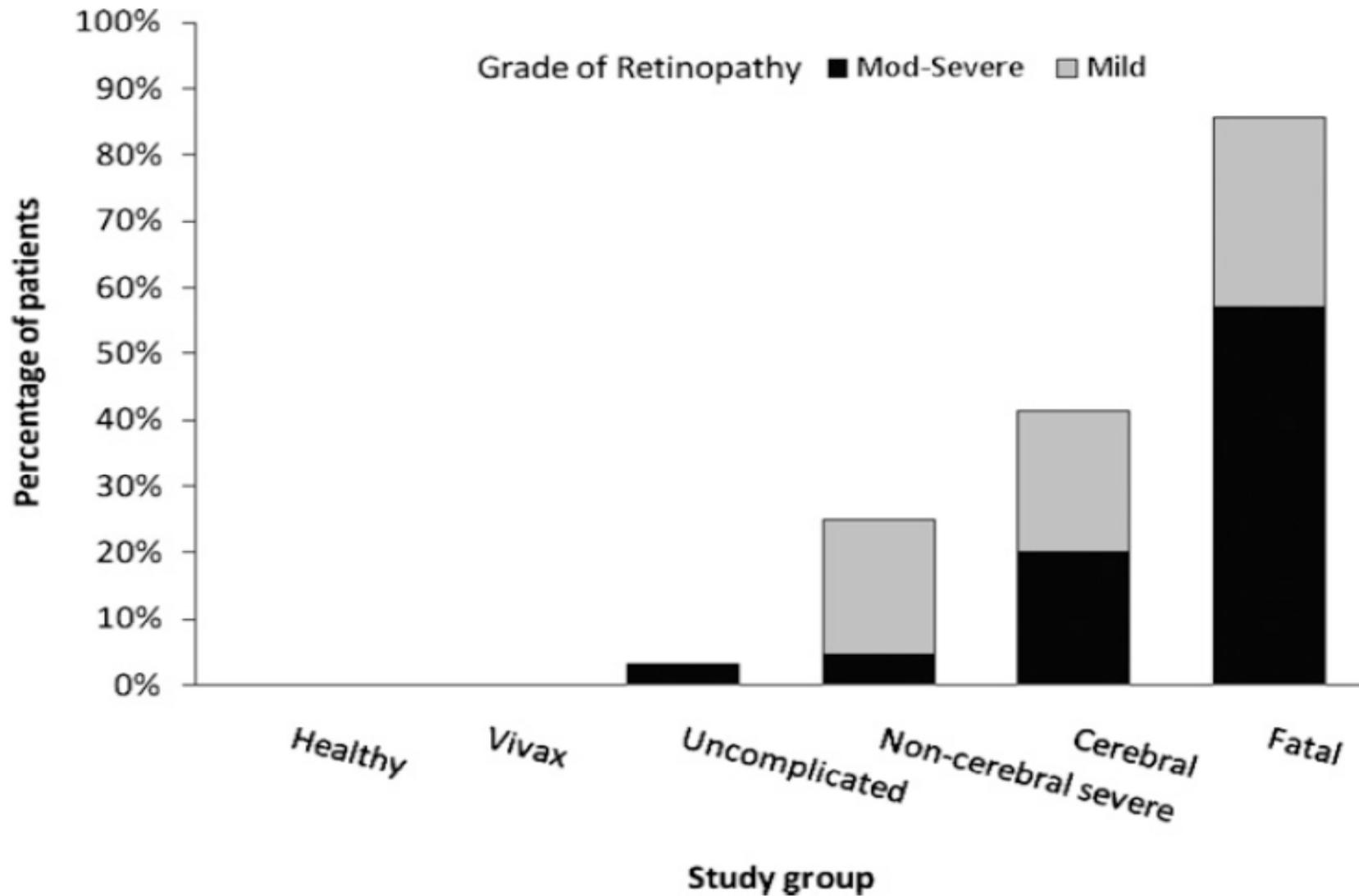
Maude RJ, *The spectrum of retinopathy in adults with Plasmodium falciparum malaria.* *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009

Am. J. Trop. Med. Hyg., 84(1), 2011, pp. 141–147

doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0205

Copyright © 2011 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

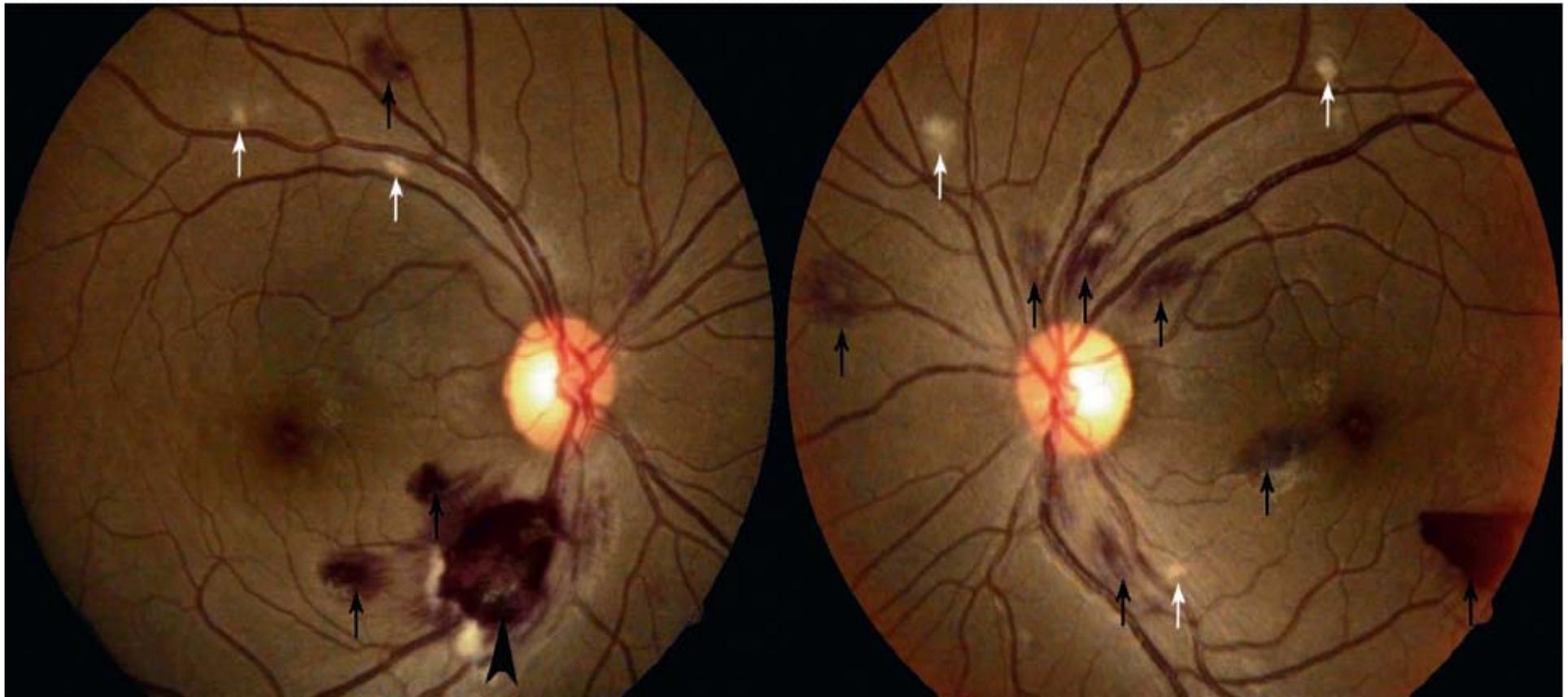
Malarial Retinopathy



Am. J. Trop. Med. Hyg., 84(1), 2011, pp. 141–147

doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0205

Copyright © 2011 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene



Nitin Nema^a & Dolly Joseph^b

J Vector Borne Dis 47, December 2010.



Seuils de détection des différentes méthodes de diagnostic biologique du paludisme à *P. falciparum*

Olivier Bouchaud 2009

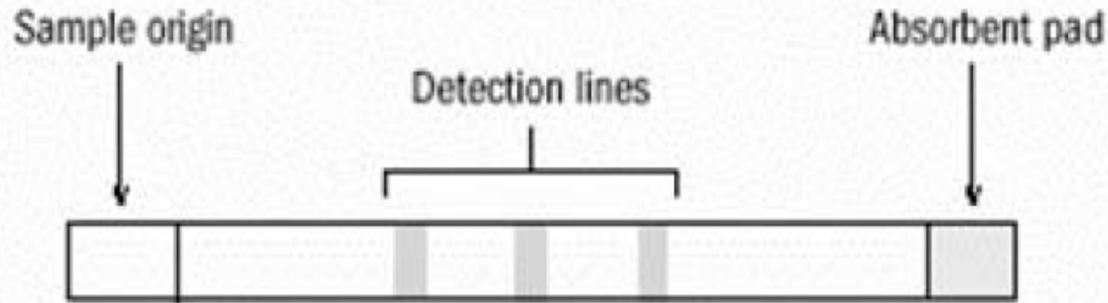
méthodes		seuil de détection de la parasitémie pour <i>P. falciparum</i>	
		nombre de parasites par μl	pour 100 hématies
microscopiques	frottis mince (20 mn/200 champs)	100	0,002
	goutte épaisse (n champs/500 leucocytes)	10 - 50	0,0002 - 0,001
	QBC malaria	10 -50	0,0002 - 0,001
tests rapides sur bandelette	antigène HRP-2 (<i>P. falciparum</i>)	100	0,002
	pLDH (pan malarique \pm p β LDH)	100 - 500	0,002 -0,001
	aldolase (pan malarique)	500	0,01
génomiques	PCR	5	0,0001

Test rapide sur bandelette

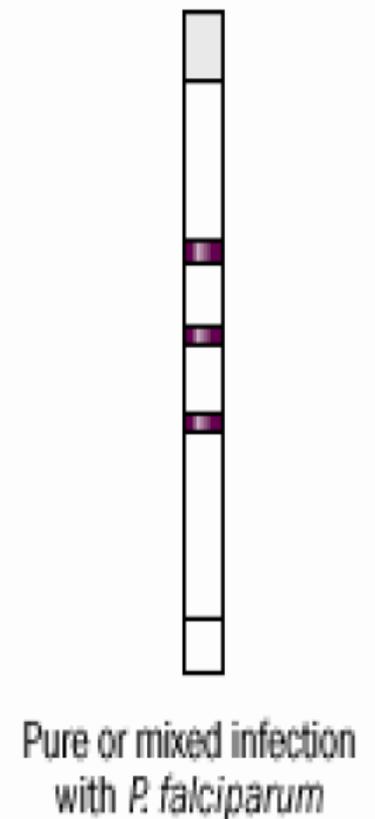
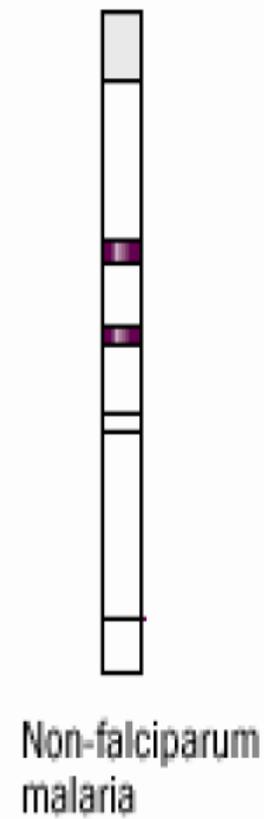
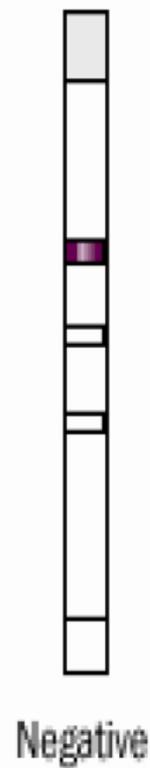
- Recherche d'antigène soluble circulant:
 - Ag HRP2 : spécifique de *P. falciparum*
 - Ag pLDH / aldolase : communs aux 4 espèces
 - Peuvent rester + après épisode aigu, jusqu'à 14 J pour le test ICT



COMPONENTS OF ANTIGEN DETECTION TEST BEFORE USE

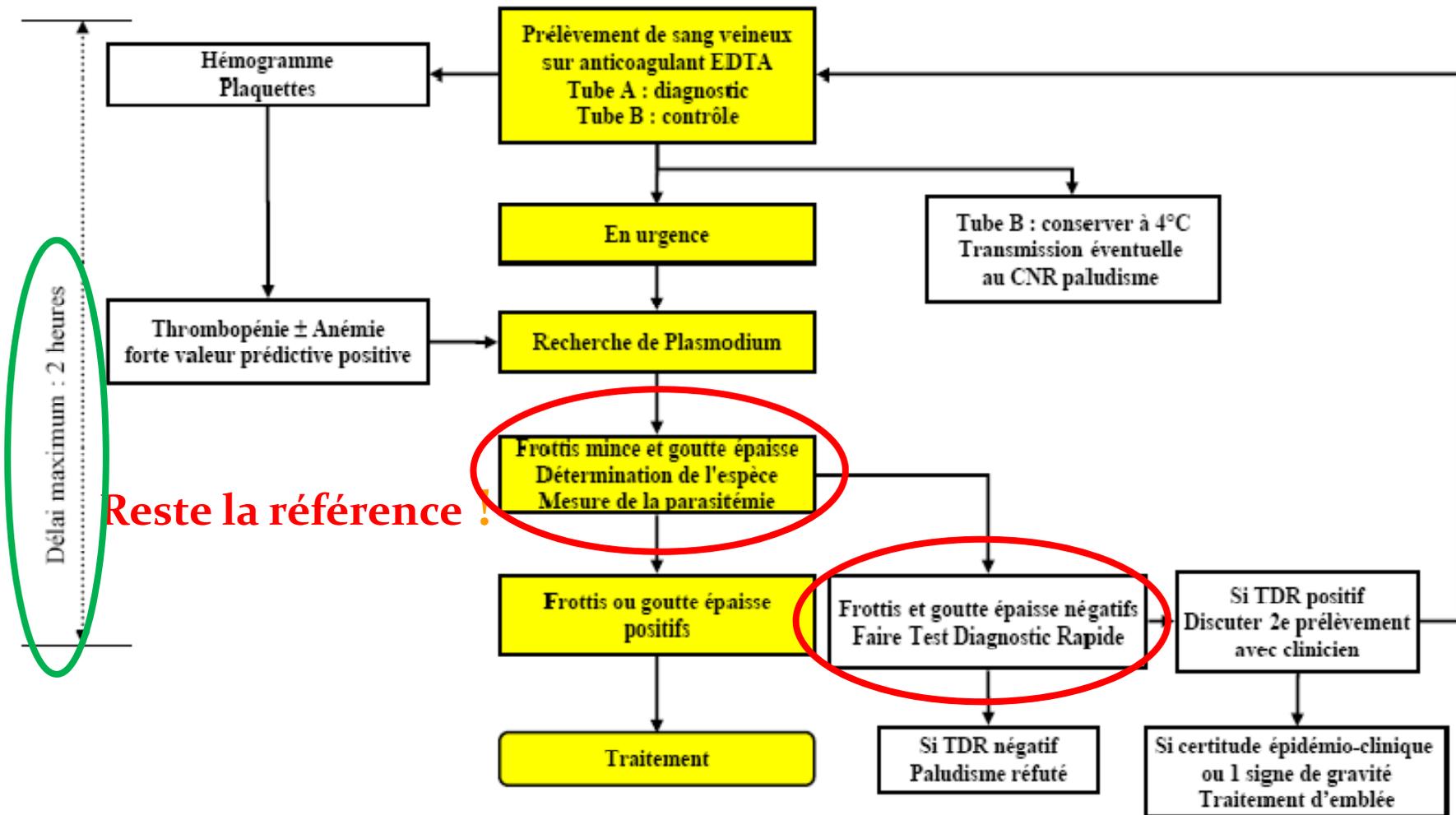


Anti-falciparum antibody
Anti-malaria antibody (all species)
Control antibody



Protocole du diagnostic parasitologique du paludisme

Révision de la Conférence de Consensus juin 2007



Prompt parasitological confirmation by microscopy or with a rapid diagnostic test (RDT) is recommended for all patients with suspected malaria, before treatment is started

OMS 2010

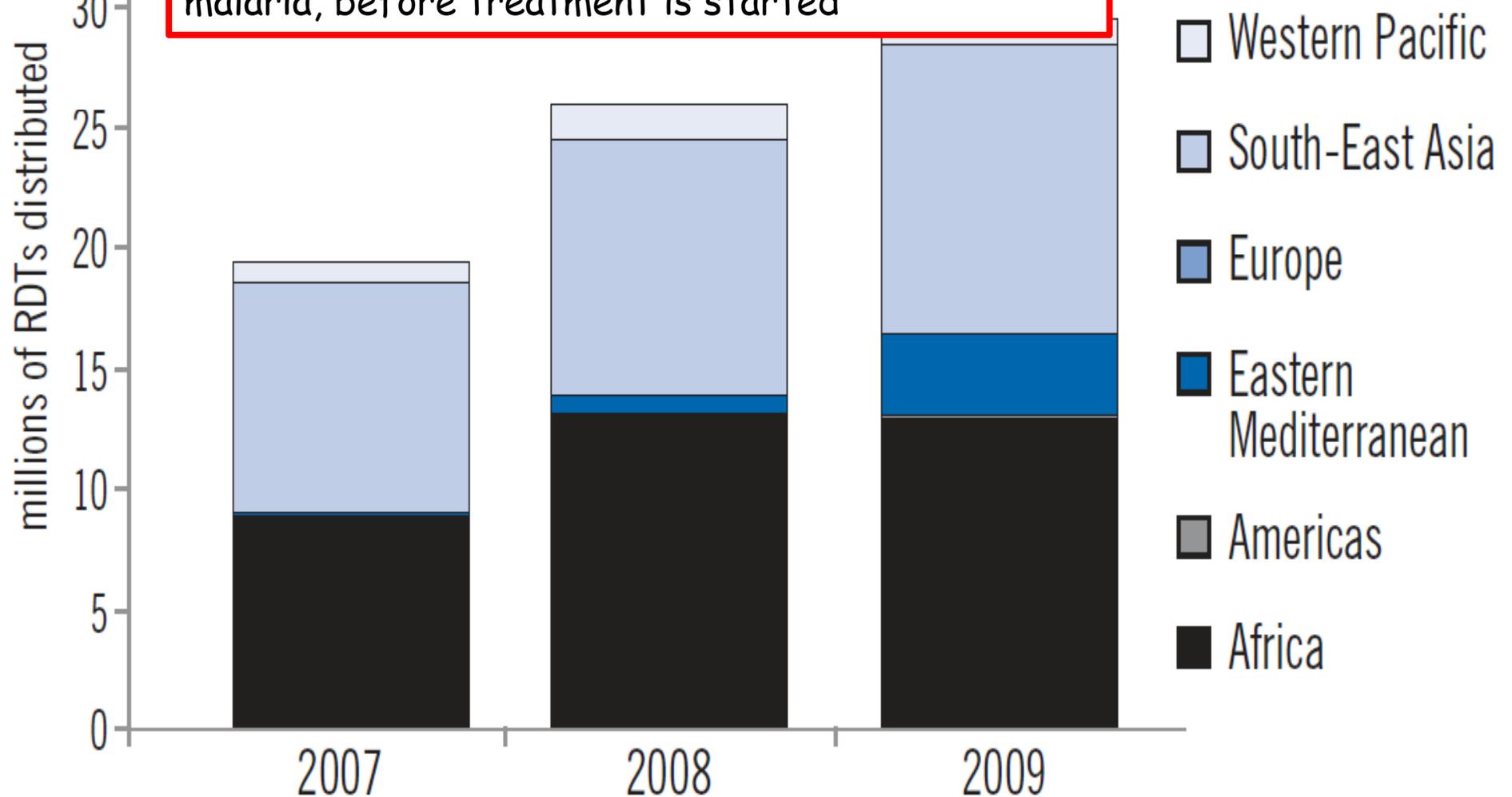


Figure 5.1 RDTs distributed by WHO Region

World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 2006

• TDM :

- Souvent normale
- Œdème cérébral:
 - Enfant +++
 - Adulte < 10%

• PL : en respectant les contre-indications (TDM,pq)

- Chez le patient comateux, pour éliminer une méningite bactérienne associée

Published in final edited form as:

Open Trop Med J. 2008 ; 1: 56–62. doi:10.2174/1874315300801010056.

Cerebrospinal Fluid Studies in Kenyan Children with Severe *Falciparum* Malaria

	Malaria with Seizures (MS)	Malaria with Prostration (MP)	Cerebral Malaria (CM)	Acute Bacterial Meningitis (ABM)
Maximum number [†]	43	8	44	5
White cell count (/μl) [‡]	2 (0-8)	2 (0-16)	0 (0-4)	208 (74-926)
CSF/blood glucose ratio <0.67	15/41 (37%)	5/8 (63%)	22/44 (50%)	4/5 (80%)
CSF protein > 400 mg/l	5/43 (12%)	3/8 (38%)	11/42 (26%)	3/4 (75%)
CSF albumin > 155 mg/l	11/30 (37%)	2/6 (33%)	13/27 (48%)	1/1
Qalb > RI for age [32]	15/40 (38%)	3/5(60%)	24/37(65%)	3/4 (75%)
IgM >0.55 mg/ml	8/19 (42%)	0/3	13/24 (54%)	0/1
IgM index >0.23	7/17 (41%)	0/3	15/22 (68%)	0/1
Ferritin > 12.0 ng/ml	1/30 (3%)	1/6 (17%)	2/28 (7%)	1/1
S100 protein > 0.55 ng/ml	2/30 (7%)	0/6 (0%)	1/28 (4%)	1/1

Hypoglycémie

- ≤ 2 mmol/L
- Enfants > femme enceinte > adulte
- Consommation de glucose par les parasites
- ↓ néoglycogénèse hépatique
- Sepsis : ↑ glycolyse anaérobie : ↑ lactates

Évolution traité

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 8(11), 1209–1212 (2010)

Sheehy SH. Clin Evid 2011.

- the syndrome is fatal in 10–20% of affected patients, causing 300,000–500,000 deaths each year

- Défavorable :
 - Précoce (24h): ACC par hypoxie

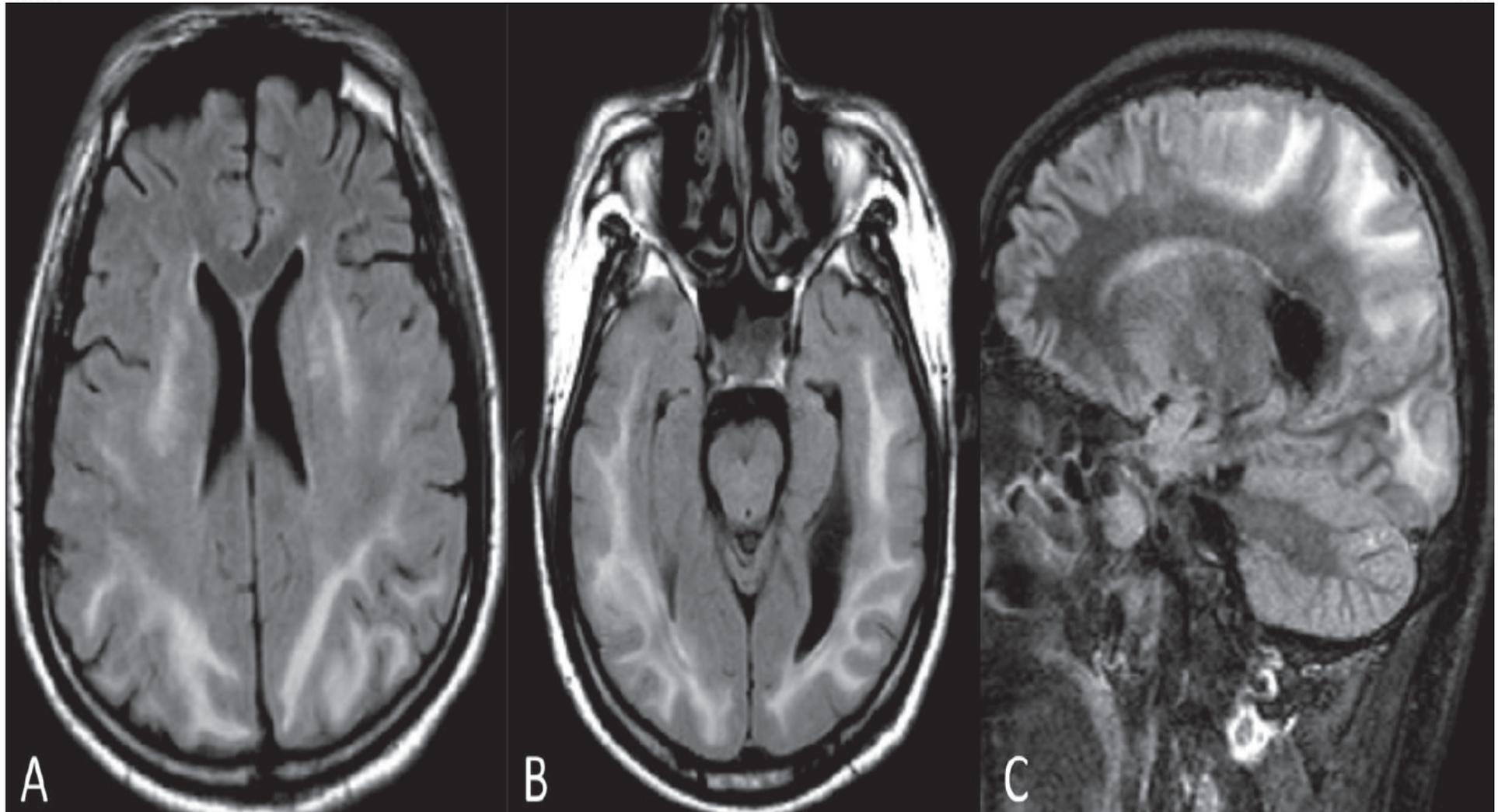
 - Secondairement:
 - surinfection bactérienne
 - choc, défaillance multiviscérale dans : 20 à 30 % des cas en zone tropicale

Évolution traité

• Favorable :

- Sortie du coma rapide chez l'enfant (1-2 jours), plus lente chez l'adulte (2-4 jours ou plus)
- Sans séquelles habituellement chez l'adulte (< 5%)
- 10 % de séquelles neurologiques chez l'enfant, dont la moitié seulement régresse en 6 mois

Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuro-malaria



Post-malaria neurologic syndrome (PMNS) Encéphalomyélite:

- Mohsen AH, Postmalaria neurological syndrome: A case of acute disseminated encephalomyelitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000

• Troubles cognitifs

- Carter JA, *Persistent neurocognitive impairments associated with severe falciparum malaria in Kenyan children. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005
- John CC, *Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment. Pediatrics* 2008
- *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010

• Épilepsie séquellaire

- Carter JA, *Developmental impairments following severe falciparum malaria in children. Trop. Med. Int. Health* 2005
- *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010

Qui hospitaliser en réanimation ?

➤ **Neuropaludisme = Réanimation**

Les Antipaludiques

• Quinoléines:

• Amino-4-quinoléines :

- chloroquine, amodiaquine

• Amino-8-quinoléines :

- primaquine, tafénoquine

• Amino-alcools :

- Quinine
- méfloquine
- halofantrine
- luméfantrine

10 mg de sels = 8,3 mg de base

- Traitement: QUININE IV
- En Tunisie: IV
 - Quinine chlorhydrate 600 mg → 490 mg quinine base
 - Quinine sulfate 300 mg → 250 mg base
- Principe:
 - inhibition protéase qui dégrade l'hémoglobine pour former la paroi du parasite
 - inhibe polymérisation de l'hème de l'hémoglobine
 - inhibe la schizogonie.
 - peu efficace sur cytoadhérence
 - antipyrétique

- Biodisponibilité : 76%
- Cmax en 1 à 3 h → + vite avec dose de charge
- 1/2 vie d'élimination ↑ si forme grave : → 3 administrations/j
 - - sujets apyrétiques : $11,1 \pm 4$ h
 - - accès simples : $16,0 \pm 7$ h
 - - accès graves : $18,2 \pm 9,7$ h
- Distribution ↓ si forme grave → risque de surdosage/jamais IVD
- 80% métabolisé/éliminé par le foie → 1/2 dose dès 2ème perf. si ictère ?
- Elimination rénale < 20% → 1/2 dose à J2
- Nécessite action sur au moins 3 cycles → durée de ttt de 7j parasitaires (3 x 48h)

- Allonge l'espace QT aux doses thérapeutiques → arrêt si > 25% sans troubles du rythme
- Hyper insulinémiante : hypoglycémie → perfusion G5/G10 (enfants ++, femmes enceintes +++)
- Toxicité si surdosage :
 - convulsions
 - coma
 - oto/occulotoxicité
 - collapsus
 - tbles conduction
 - tbles rythmes
- → dosage de la quininémie
 - efficace : > 10 mg/L
 - idéal : 12-15 mg/L
 - toxique : > 20 mg/L
- CI : astémizole, allergie

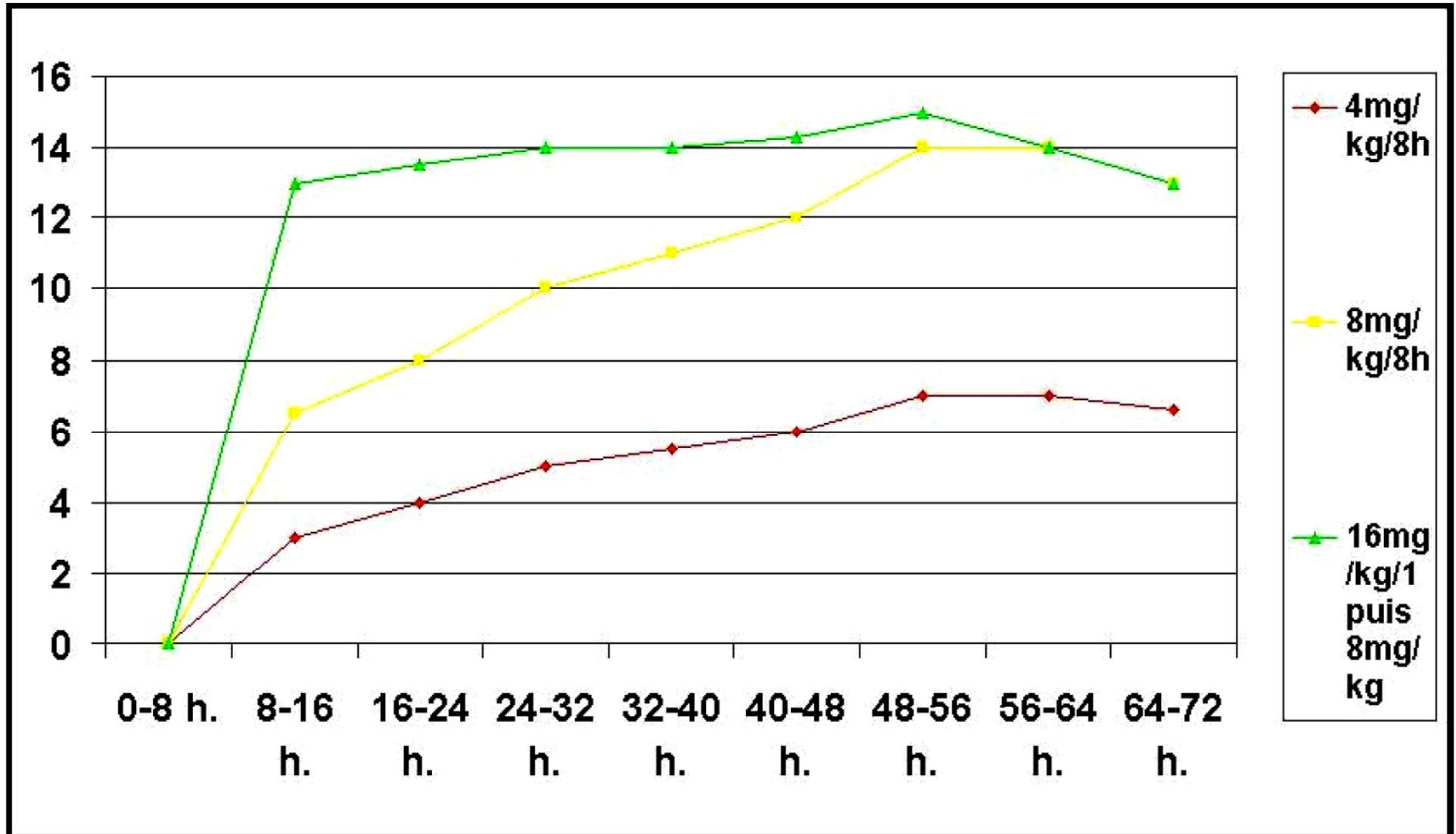
• Modalité:

- Dose de charge 16 mg/kg en 4h afin d'obtenir plus précocement une quininémie efficace sur *P. falciparum*. La dose de charge ne doit pas dépasser 1800 mg
- → quininémie efficace 10-12 mg
- Dilution dans G5% ou G10%
- 4h d'interruption
- Dose d'entretien :
 - 8mg/kg sur 4h min toutes les 8h
 - 24 mg/kg sur 24 au PSE
- Relai per os après 72 h si la voie digestive est fonctionnelle
- Durée: 7 jours

- 
- C.I de la dose de charge: (En raison d'un risque de cardiotoxicité accru)
 - Un ttt antérieur à l'hospitalisation par quinine à dose curative
 - Un ttt par halofantrine (si la dernière prise date de moins de 12 h), ou par méfloquine
 - Un allongement de l'espace QT

- 
- Contrôle de la glycémie toutes les heures pendant la dose de charge, puis toutes les 4 h
 - Surveillance de la parasitémie jusqu'à négativation
 - Contrôle quotidien de la quininémie pendant 72 h
 - Si insuffisance rénale ou hépatique, contrôle de la quininémie pendant toute la durée du traitement
 - ECG avant le traitement puis tous les jours, monitoring scopique

Pharmacocinétique de la quinine (mg/L) au cours d'accès graves selon la dose, avec ou sans dose de charge. White et al. 1983



Dose de charge : comparaison entre 2 modalités de traitement initial d'accès graves au Cameroun
Fargier JJ.Lancet 1991

	Quinine IV		<i>P</i> *
	Dose de charge	Pas de dose de charge	
Age moyen (ans)	24,2	22,1	ns
Température rectale à l'admission (°C)	39,8	39,8	ns
Score de Glasgow à l'admission	8,6	8,8	ns
Durée du coma avant l'admission (h)	10,0	10,2	ns
Durée du coma après le début du traitement (en heures)	6,8	13,0	0,003
Temps de négativation de la parasitémie (h)	40,8	52,2	0,05

ClinicalEvidence

Malaria: severe, life-threatening

Clinical Evidence 2007;07:913

HIGH INITIAL DOSE QUININE COMPARED WITH STANDARD REGIMES

- Dose de charge :
 - Diminue la parasitémie et la durée de la phase fébrile
 - Aucun effet sur le taux de mortalité et la durée du coma
- **Révision de la Conférence de Consensus juin 2007**

En l'absence de recommandations, l'analyse bénéfice-risque doit faire discuter de l'intérêt de la dose de charge

Antimalariques associés à la quinine

Révision de la Conférence de Consensus juin 2007

Accord professionnel

- Si provenance de zone où *P. falciparum* a une sensibilité diminuée à la quinine (S-E asiatique, bassin amazonien)
- Evite les rechutes > réduit la charge parasitaire initiale
 - Doxycycline :
 - Clindamycine : femme enceinte

Autres: Alternatives à la quinine IV CI à la quinine

• Anti-métabolites:

- sulfamides, sulfones
- pyriméthamine, proguanil
- sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®)
- atovaquone-proguanil (Malarone®)*

• Dérivés de l'artémisinine:

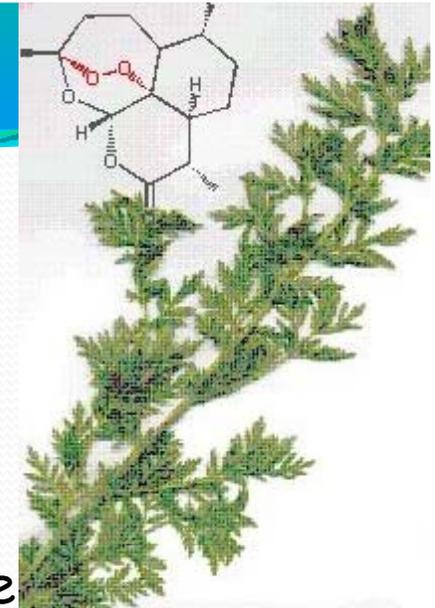
- dihydroartémisinine
- artéméther (Paluther®)
- artésunate
- artéméther-luméfantrine (Riamet®, Coartem®*)

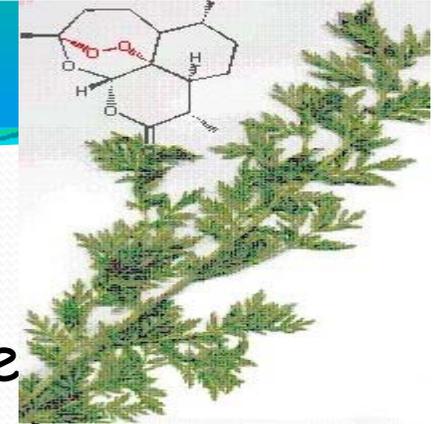
* Existe en Tunisie

Artémisinine

La plante, qui appartient à la famille des *Asteraceae* est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans

- **En 1976**, des chercheurs militaires chinois se sont donc attelés à étudier les remèdes traditionnels à base de plantes pour essayer d'en trouver un d'efficace contre le paludisme endémique au Vietnam
- **En 1990**, ce n'est qu'après l'aggravation des phénomènes de résistance du parasite envers les médicaments classiques que les laboratoires pharmaceutiques ont commencé à s'y intéresser
- Il fallut attendre **2001** pour que l'OMS déclare l'artémisinine « le plus grand espoir mondial contre le paludisme »
- **En 2006**, l'OMS recommandait toutefois d'arrêter la monothérapie afin d'éviter les risques de résistance





- L'artémisinine est une lactone portant un groupe peroxyde qui semble être la clé de son efficacité
- Elle bloquerait une enzyme qui permet au parasite de pomper le calcium l'empêchant ainsi de se développer
- Tandis que l'artéméther, la molécule de peroxyde réduite de l'artémisinine, réagit avec l'hème → couplage hème-artémisinine (réaction d'alkylation) → radicaux libres qui, à leur tour, détruisent les membranes du parasite
- N.B : les anti-oxydants pourrait contrarier son efficacité.

- Artémether (Paluther ®) : artémisinine IM
 - Ampoules IM 40 mg (0,5 ml) et 80 mg (1 ml)
 - Indications : échec quinine à J3, rechute à J7, CI à quinine, résistance à la quinine (?)
 - Cmax : 1-16h
 - 1/2 vie élimination : 14-16h
 - Dose : 2 x 1,6 mg/kg/j puis 1,6mg/kg/j x 5 j
- Artesunate : artémisinine IV
 - Dose : 2,4 mg/kg à l'admission puis 12 h, et 24 h

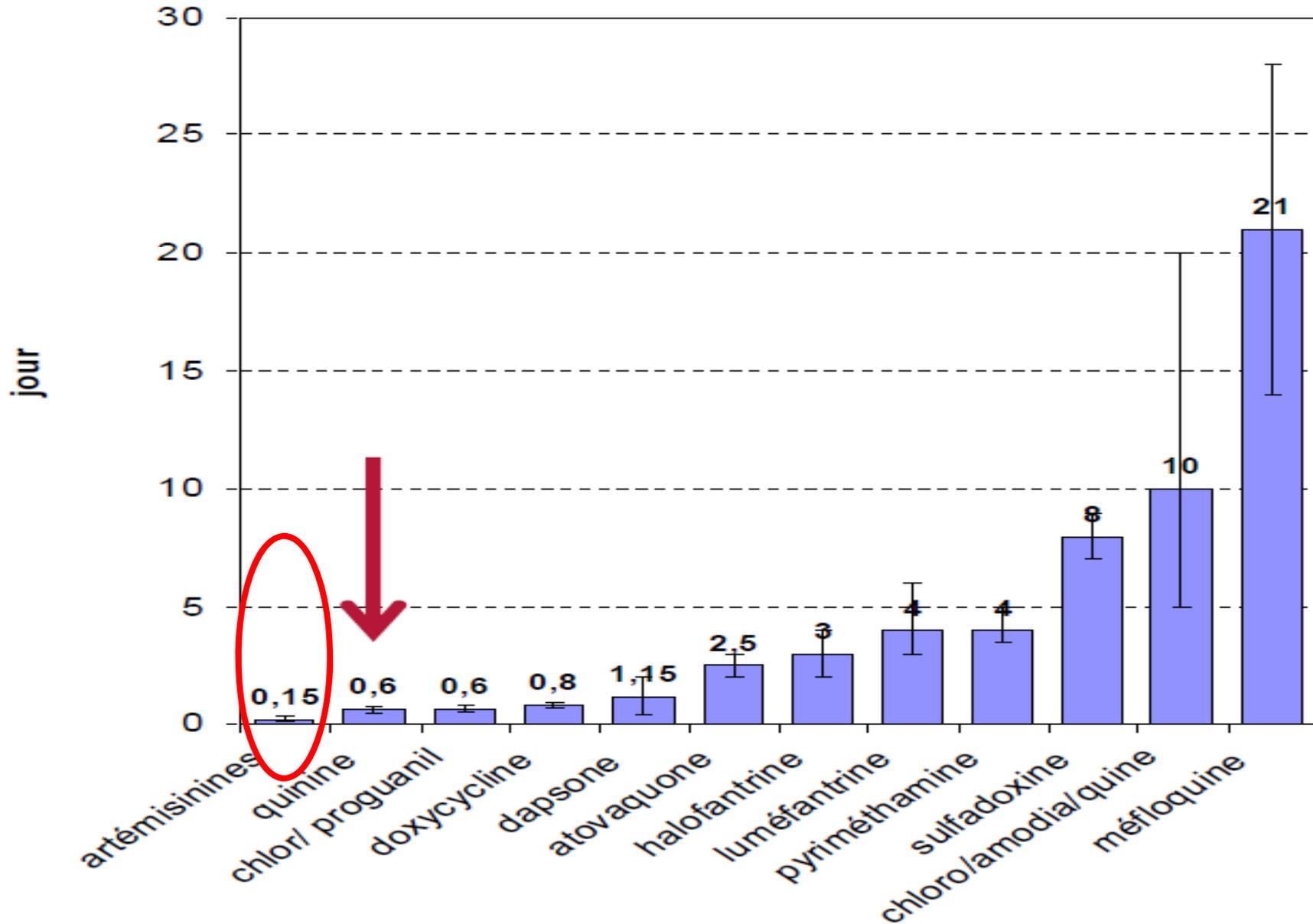
effets indésirables :

- Céphalées
- Vertiges
- Toux
- Prurit
- Exanthème
- Arthro-myalgies

contre-indications :

- Hypersensibilité à un composant
- Insuffisance rénale ou hépatique sévères
- Grossesse
- Allongement congénital de l'espace QT
- Antécédent de mort subite dans la famille

Demi-vie d'élimination sanguine des antipaludiques



Dérivés de l'artémisinine et neuropaludisme: IM / IV

Gachot B, *Acute lung injury complicating imported Plasmodium falciparum malaria. Chest, 1995*

Bruneel F, *Shock complicating severe falciparum malaria in european adults. I C M, 1997*

- Bruneel F, *Paludisme d'importation à P. falciparum. Quelle est la pertinence des critères de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé? Médecine Maladies Infectieuses, 1999*
- Hocqueloux L, *Fatal invasive aspergillosis complicating severe Plasmodium falciparum malaria. Clin Infect Dis, 2000,*
- Bruneel F, *he clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med, 2003*
- Combes V, *Circulating endothelial microparticles in malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma. Jama, 2004.*
- Corne P, *Paludisme grave d'importation de l'adulte : étude retrospective de 32 cas admis en réanimation. Pathol Biol, 2004.*
- Van Genderen PJ, *Evaluation of plasma lactate as a parameter for disease severity on admission in travelers with Plasmodium falciparum malaria. J Travel Med, 2005*
- Badiaga S. *Severe imported malaria : clinical presentation at the time of hospital admission and outcome of 42 cases diagnosed from 1996 to 2002. J Emerg Med, 2005.*
- Pasvol G. *Management of severe malaria : interventions and controversies. Infect Dis Clin N Am, 2005.*
- Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet 2005*
- World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria, 2006,*
- Hmwe . *Artemisinin derivatives versus quinine for cerebral malaria in African children: a systematic review Bull World Health Organ 2009*
- Dondorp. *Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Nov 2010*
- Sheehy SH. *Malaria: severe, life threatening. Clin Evid (Online). 2011 Mar*

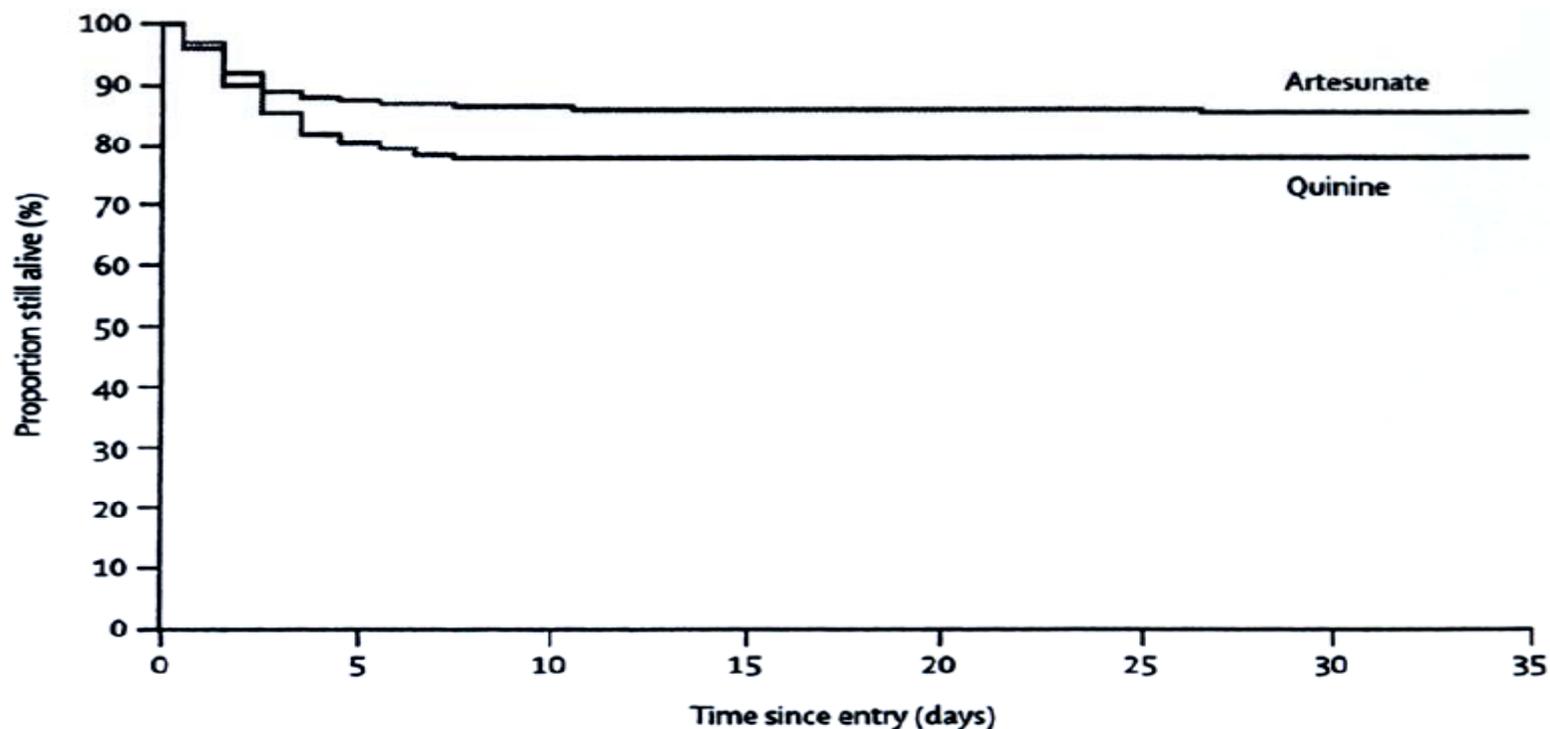
- 
- Les grandes études menées depuis 15 ans en zone d'endémie chez l'adulte au cours du paludisme grave ont montré que l'artéméther était au moins aussi efficace que la quinine et que l'artésunate IV était supérieur à la quinine et mieux toléré

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet 2005

- Etude ouverte randomisée contrôlée dans 4 pays d'Asie
- 2 ans (2003-05)
- N = 730
 - Artésunate IV: 2,4 mg/kg (flacon de 60mg → 6ml en bolus) à 0, 12 et 24 h, puis 1 fois par J, per os dès que possible: 2mg/kg (dose totale 17-18 mg/kg en 7 J)
- N = 731
 - Quinine IV: dose de charge 20mg/kg (dichlorhydrate) en 4h dans 500ml G5 ou S0,9 puis 10mg/kg 3 fois par jour, per os dès que possible, durée 7 J.
- Critère principal de jugement : létalité,

Résultats:

- artésunate: létalité **15%** (107 sur 730)
- quinine: létalité **22%** (164 sur 731)
- réduction de 34,7% (IC 95%: 18,5-47,6%) $p=0,0002$
- Tolérance artésunate bonne, quinine hypoglycémie (RR=3,2 $p=0,009$)



Survival curve of in-hospital mortality

Conclusion:

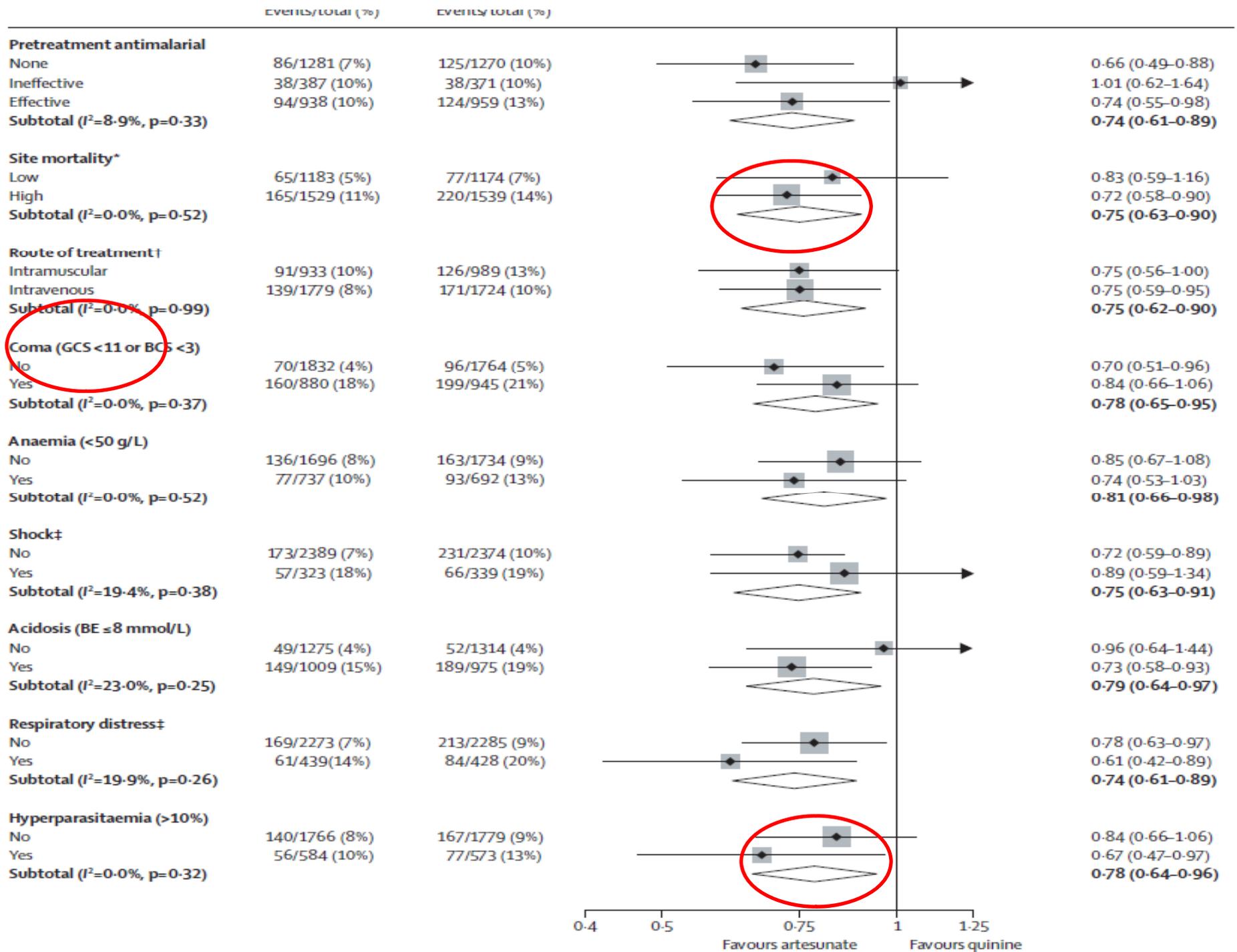
- Avantage de l'AS surtout :
 - si hyperparasitémie > 10% : (action sur parasites jeunes et ↓ séquestration)
- Pas de différence entre AS et Q pour complications et séquelles

November | *Lancet* 2010; 376: 1647-57

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

*Arjen M Dondorp, Caterina I Fanello, Ilse C E Hendriksen, Ermelinda Gomes, Amir Seni, Kajal D Chhaganlal, Kalifa Bojang, Rasaq Olaosebikan, Nkechinyere Anunobi, Kathryn Maitland, Esther Kivaya, Tsiri Agbenyega, Samuel Blay Nguah, Jennifer Evans, Samwel Gesase, Catherine Kahabuka, George Mtove, Behzad Nadjm, Jacqueline Deen, Juliet Mwanga-Amumpaire, Margaret Nansumba, Corine Karema, Noella Umulisa, Aline Uwimana, Olugbenga A Mokuolu, Olanrewaju T Adedoyin, Wahab B R Johnson, Antoinette K Tshetu, Marie A Onyamboko, Tharisara Sakulthaew, Wirichada Pan Ngum, Kamolrat Silamut, Kasia Stepniewska, Charles J Woodrow, Delia Bethell, Bridget Wills, Martina Oneko, Tim E Peto, Lorenz von Seidlein, Nicholas P J Day, Nicholas J White, for the AQUAMAT group**

- N = 5425.
 - Artesunate : 2712 / quinine : 2713



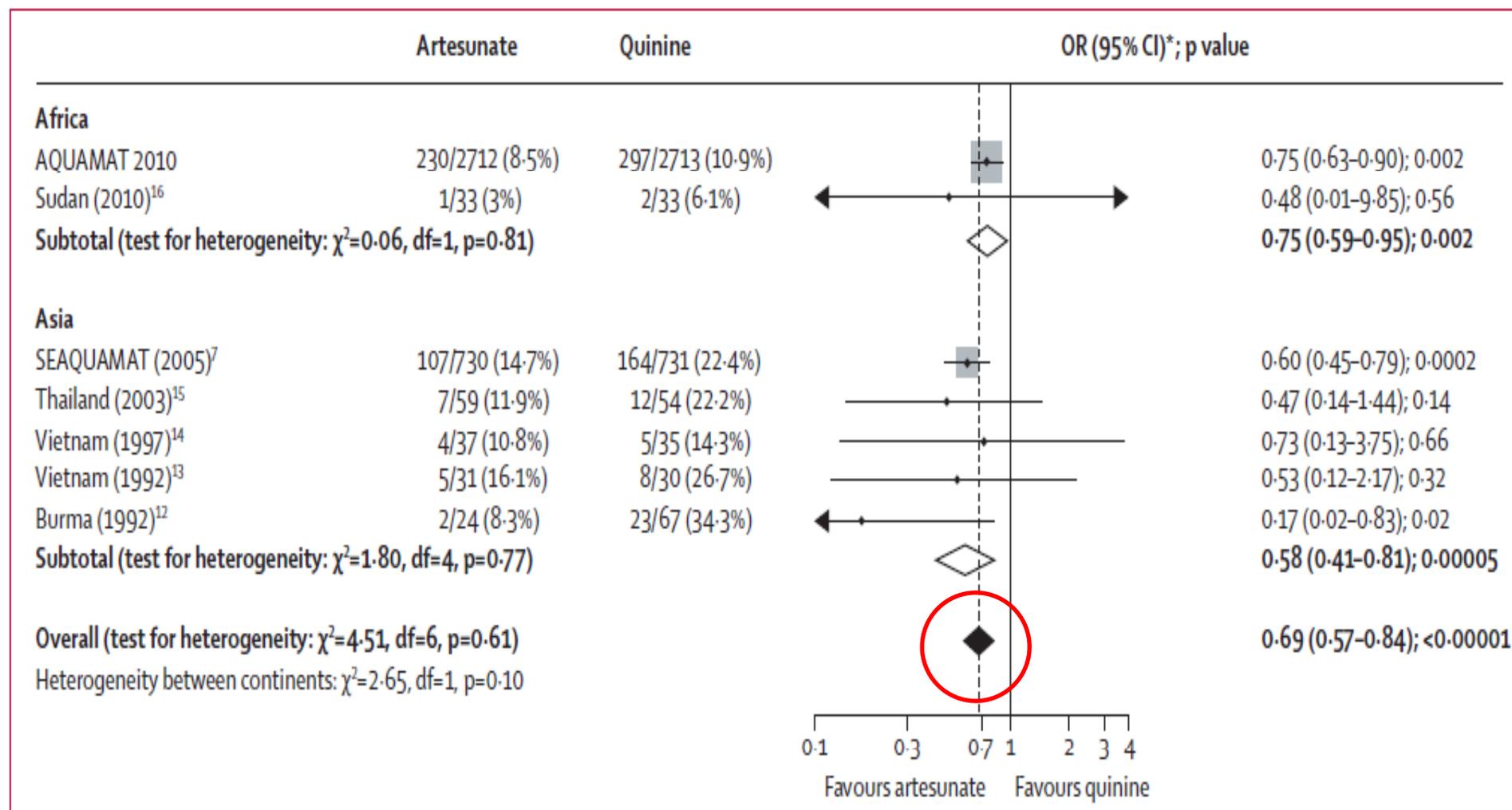


Figure 5: Meta-analysis of all randomised controlled trials that have compared mortality of severe malaria in patients treated with parenteral artesunate versus parenteral quinine¹²⁻¹⁶

	Quinine (median, IQR)	N	Artesunate (median, IQR)	N	HR (95% CI)	p value
Time to discharge (days)	3.0 (2.0-5.0)	2412	3.0 (2.0-5.0)	2478	1.04 (0.99-1.10)	0.059
Time to eat (h)	12 (2-24)	2269	9 (0-24)	2358	0.99 (0.93-1.06)	0.74
Time to sit unsupported (h)	22 (6-44)	2312	18 (6-42)	2373	1.02 (0.95-1.08)	0.60
Time to localise pain (h)*	12 (6-24)	726	12 (6-24)	698	0.87 (0.78-0.98)	0.0093
Time to speak (h)*	18 (11-36)	695	20 (8-42)	664	0.88 (0.79-0.99)	0.016

*Time to localise pain and time to speak was assessed only for surviving patients with coma on admission (Blantyre coma scale <3 or Glasgow coma scale <11).

Table 3: Recovery times in surviving patients according to treatment group

➤ Pas d'E.I et peu d'hypoglycémie

Hypoglycaemia	75/2713 (2.8%)	48/2712 (1.8%)	0.63 (0.43-0.91)	0.0134
---------------	----------------	----------------	------------------	--------

November | *Lancet* 2010; 376: 1647-57

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

Arjen M Dondorp, Caterina I Fanello, Ilse C E Hendriksen, Ermelinda Gomes, Amir Seni, Kajal D Chhaganlal, Kalifa Bojang, Rasaan Olaosebikan, Nkechinyere Anunobi, Kathryn Maitland, Esther Kivaya, Tsiri Agbenyega, Samuel Blay Nguah, Jennifer Evans, Samwel Gesase, Catherine Kahabuka, George Mtove, Behzad Nadjm, Jacqueline Deen, Juliet Mwanga-Amumpaire, Margaret Nansumba, Corine Karema, Noella Umulisa, Aline Uwimana, Olugbenga A Mokuolu, Olanrewaju T Adedoyin, Wahab B R Johnson, Antoinette K Tshetu, Marie A Onyamboko, Tharisara Sakulthaew, Wirichada Pan Ngum, Kamolrat Silamut, Kasia Stepniewska, Charles J Woodrow, Delia Bethell, Bridget Wills, Martina Oneko, Tim E Peto, Lorenz von Seidlein, Nicholas P J Day, Nicholas J White, for the AQUAMAT group*

- Relais rapide P.O
- Artemether-lumefantrine (Coartem*)
- Dose (1,5/9 mg/kg 2 fois/j)
 - 4cp à H0, H8, H24, H36, H48 et H60
 - En gros, 4cp 2x/j pendant 3 jours





• Association fixe

- Artéméther (20 mg/cp)
- Luméfantrine (120 mg/cp) ex-benflumétol
 - aryle-alcool [idem quinine, méfloquine et halofantrine]

• Action synergique



N Engl J Med 2008

Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia

- *P. falciparum* résistants à l'artésunate, a été confirmée le long de la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande

OMS 2010



- L'OMS a annoncé en février 2010, que des parasites résistants à l'artémisinine ont été observés du côté de l'Asie du sud-est
- Certes, il s'agit d'un continent quelque peu éloigné de l'Afrique, mais le constat n'est pas prendre à la légère
- L'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) à augmentée depuis 2005

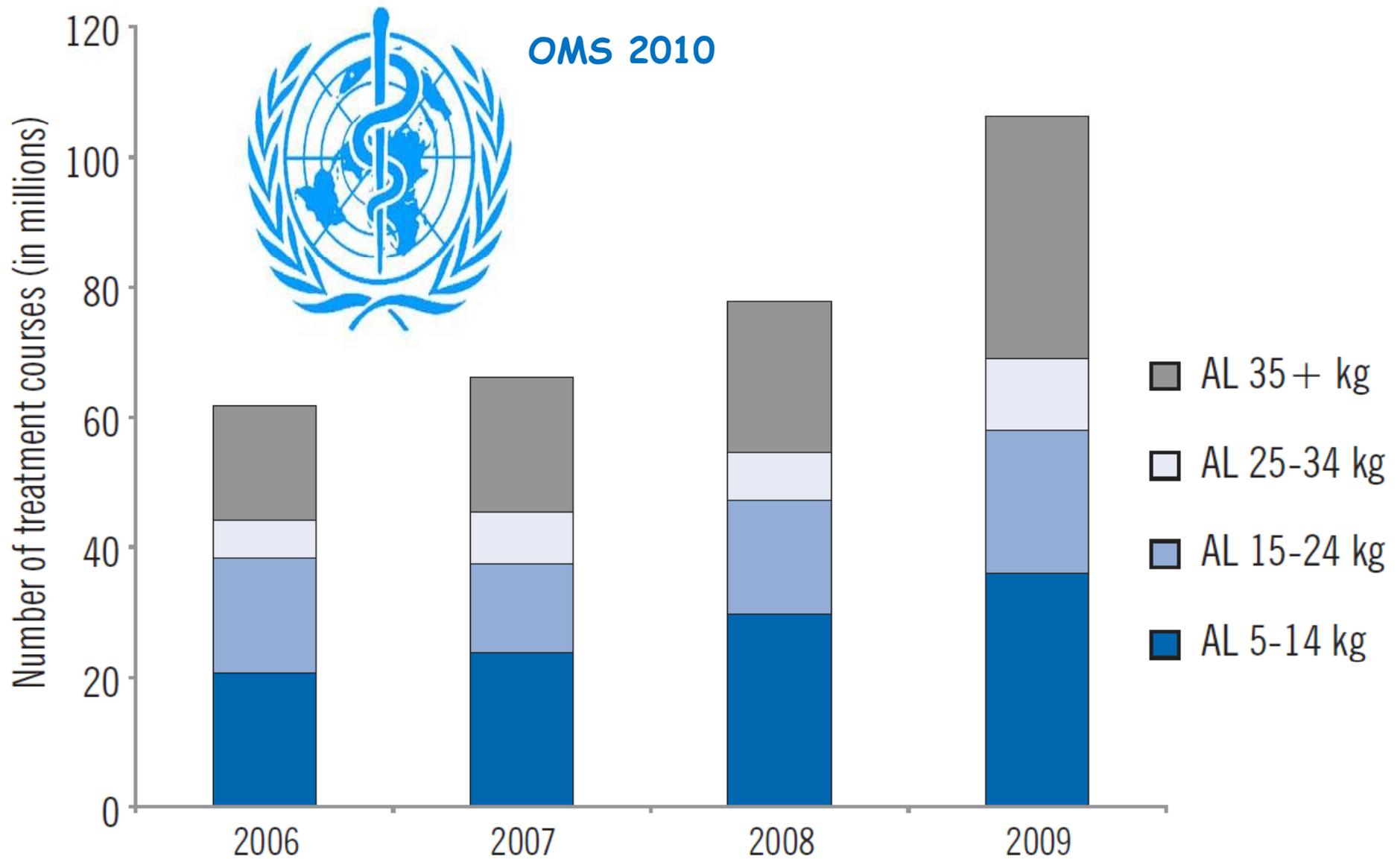


Figure 5.7 Artemether-lumefantrine: public sector sales, 2006–2009

- 
- *WHO – Centre des medias – Communiqué de presse du 12 janvier 2011. « **Il est urgent d'agir pour préserver les traitements antipaludiques** ».*

http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria_therapies_20110112/fr/index.html

- *WHO Global Malaria Programme – Q&A on the Global Plan to Contain Artemisinin Resistance (GPARC); January 2011.*



Ttt symptomatique

Correction rapide d'une hypoglycémie

- Curatif : G 30% : 1 ml/kg en bolus ou glucagon
- → Préventif : G 10%
- → Tendance à la récurrence → contrôles fréquents de la glycémie

Assistance respiratoire

- Ventilation mécanique en mode VMC
- Intubation orotrachéale (accord professionnel)
- Pas de VNI
- Sédation, analgésie : hypnotique + morphinique
- Curarisation si SDRA



- Équilibration H-E et Nut

- Expansion volémique

- Pas d'albumine

- Nad si état de choc

- Traiter une complication:

- Pneumopathie d'inhalation

Anticonvulsivants

Epilepsy Research (2008)

Response to diazepam in children with malaria induced seizures

M.L. Ikumi^{a,*}, S.N. Muchohi^a, E.O. Ohuma^a,
G.O. Kokwaro^{a,b}, C.R.J.C. Newton^{a,c,d}

• Patients with cerebral malaria have reduced plasma and CSF concentrations of histidine an amino acid which is an important constituent of the GABA-A receptor

• Reduced clinical efficacy in patients with parasitaemia.

Malaria Journal 2009

Predictors of anti-convulsant treatment failure in children presenting with malaria and prolonged seizures in Kampala, Uganda

midazolam with prolonged seizures



Pharmacokinetics and clinical effect of phenobarbital in children with severe falciparum malaria and convulsions

© 2003 Blackwell Publishing Ltd *Br J Clin Pharmacol*,

- We have shown that a 15mg/kg loading dose achieves peak plasma phenobarbital concentrations within the range that appears to be effective in seizure control in children with severe malaria.
- This dose followed by a maintenance dose of 2.5 mg/kg at 24 and 48 h



Pharmacokinetics and clinical effects of phenytoin and fosphenytoin in children with severe malaria and status epilepticus

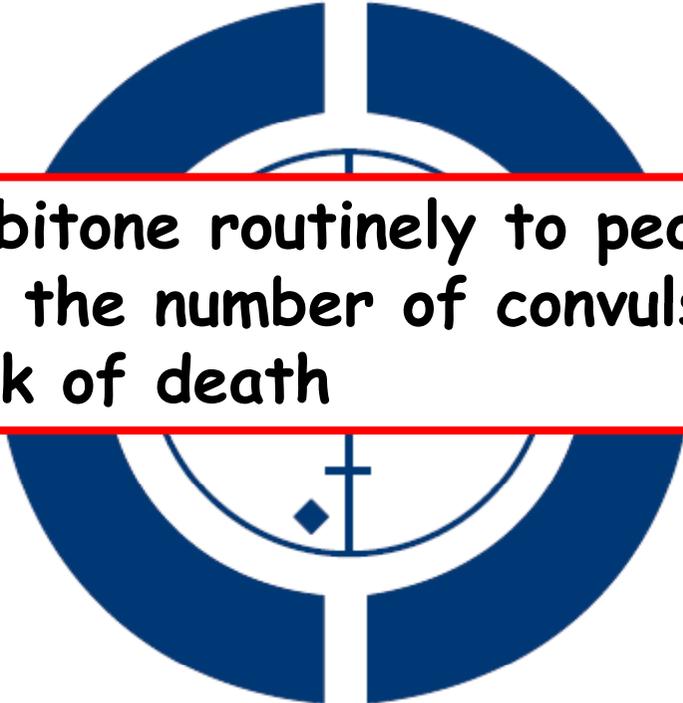
© 2003 Blackwell Publishing Ltd *Br J Clin Pharmacol*

- Relatively poor response to phenytoin in children with severe malaria
- **Révision de la Conférence de Consensus juin 2007**
Cardiotoxicité potentielle en association avec la Quinine

Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria (Review)

Meremikwu MM, Marson AG
The Cochrane Library 2009

Giving phenobarbitone routinely to people with cerebral malaria reduces the number of convulsions, but may increase the risk of death



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**



- En cas de convulsions

- BZD : Diazepam, Clonazepam, Midazolam
- Barbiturique : Bolus (EMC)

- Pas de convulsions:

- Le ttt préventif systématique n'est pas recommandé (grade A)



Ttt adjuvant

Steroids for treating cerebral malaria. Cochrane Library, Prasad K 2006.

The review found that dexamethasone significantly increased gastrointestinal bleeding and seizures compared with placebo (gastrointestinal bleeding: 7/71 [10%] with dexamethasone v 0/72 [0%] with placebo, RR 8.17, 95% CI 1.05 to 63.6; seizures: 11/71 [15.5%] with dexamethasone v 3/72 [4%] with placebo, RR 3.32, 95% CI 1.05 to 10.47).^[36]

No effect of steroids on mortality was shown, but the trials were small. The effect of steroids on disability was not reported.

**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Steroids for treating cerebral malaria (Review)

Prasad K, Garner P

● 2009

Implications for practice

There is insufficient evidence to support the use of corticosteroids in routine practice.

**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Pentoxifylline

- Déformation des GR
- Diminue la viscosité sanguine
- Diminue l'agrégation pq
- Diminue les RVS

Pentoxifylline as an adjunct therapy in children with cerebral malaria

Lell et al. *Malaria Journal* 2010

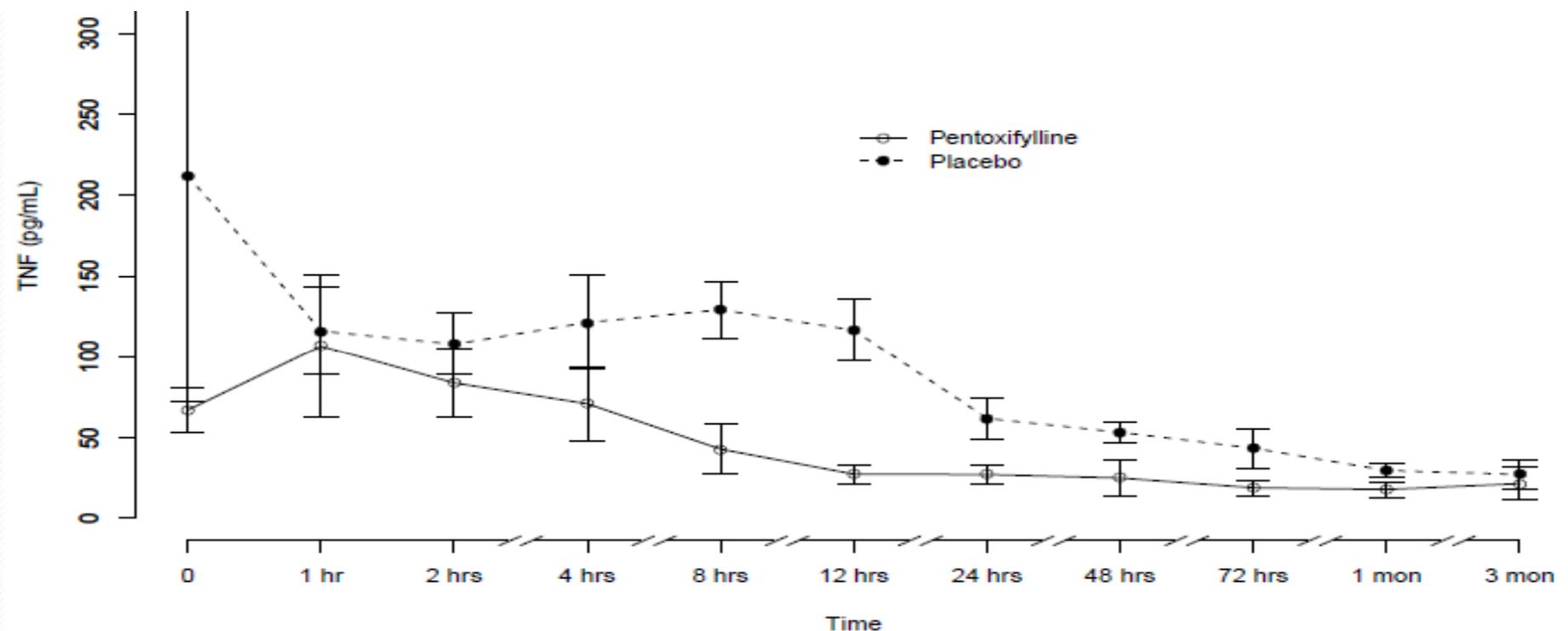


Figure 1 Tumour necrosis factor levels over time by treatment assignment. Values are plotted as mean \pm 95% confidence intervals.

Table 2 Outcome variables by treatment assignment

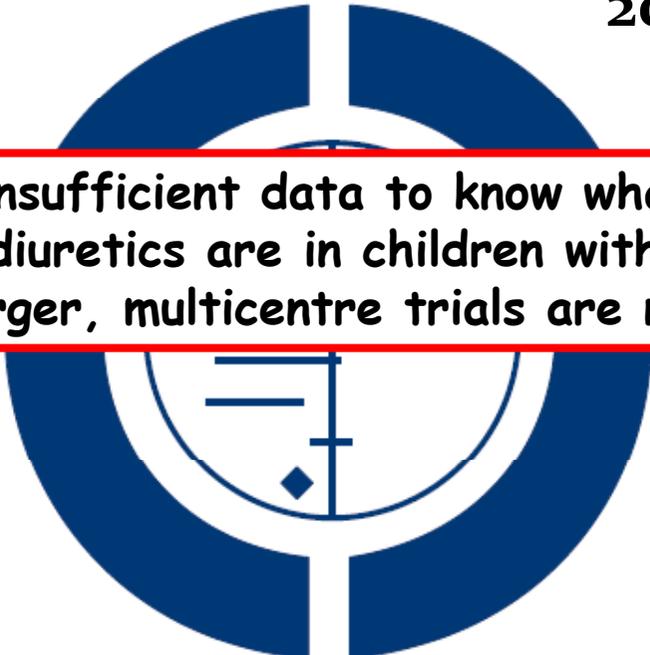
	PTX	Control	p
All subjects	(N = 10)	(N = 5)	
Serious adverse events	2 (20%)	0 (0%)	0.52
Seizures during stay	4 (40%)	4 (80%)	0.28
Deaths	4 (40%)	1 (20%)	0.60
Time to death (hours)	35 (8 - 54)	10	-
Among survivors	(N = 6)	(N = 4)	
Parasite clearance time (hours)	43 ± 9	31 ± 8	0.05
Fever resolution time (hours)	29 ± 17	17 ± 10	0.28
Coma resolution time (hours)*	8 (4 - 36)	8 (4 - 12)	0.69
Duration of hospitalization (days)	3 (3 - 17)	4 (3 - 15)	0.52
Neurological impairment after 72 hours	1 (17%)	2 (50%)	0.50
Neurological sequelae at 3 months	0 (0%)	1 (25%)	0.40

Mannitol and other osmotic diuretics as adjuncts for treating cerebral malaria (Review)

Okoromah

2011 Apr 13;4:CD004615.

There are insufficient data to know what the effects of osmotic diuretics are in children with cerebral malaria. Larger, multicentre trials are needed.



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Desferrioxamine

- Les chélateurs de fer prévient l'oxydation des radicaux libres
- Diminue la durée de la phase fébrile
- Diminue la durée du coma
- Améliore la survie

✓ Gordeuk V, *Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. N Engl J Med* 1992.

✓ Thuma PE, *Effect of iron chelation therapy on mortality in Zambian children with cerebral malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998.

✓ Mohanty D, *Deferiprone (L1) as an adjuvant therapy for Plasmodium falciparum malaria. Indian J Med Res* 2002

Iron chelating agents for treating malaria.

Smith HJ, *Cochrane Database Syst Rev* 2000;

- The end points were mortality, coma recovery time, parasite clearance time, adverse effects and sequelae

- ✓ There are insufficient data for any conclusions for both agents tested.
- ✓ There are non significant trends towards harm (death) and potential benefit (fewer seizures) with DFO.
- ✓ With deferiprone, results suggest possible benefit (shorter coma recovery and parasite clearance)

Exsanguinotransfusion, HF, HDF

• Serum TNF in patients with severe malaria treated by exchange transfusion.

- Loutan L Trop Med Parasitol. 1992
- Augmentation de l'élimination du parasite et diminution du taux de TNF (Icte)

ClinicalEvidence systematic review

Malaria: severe, life-threatening

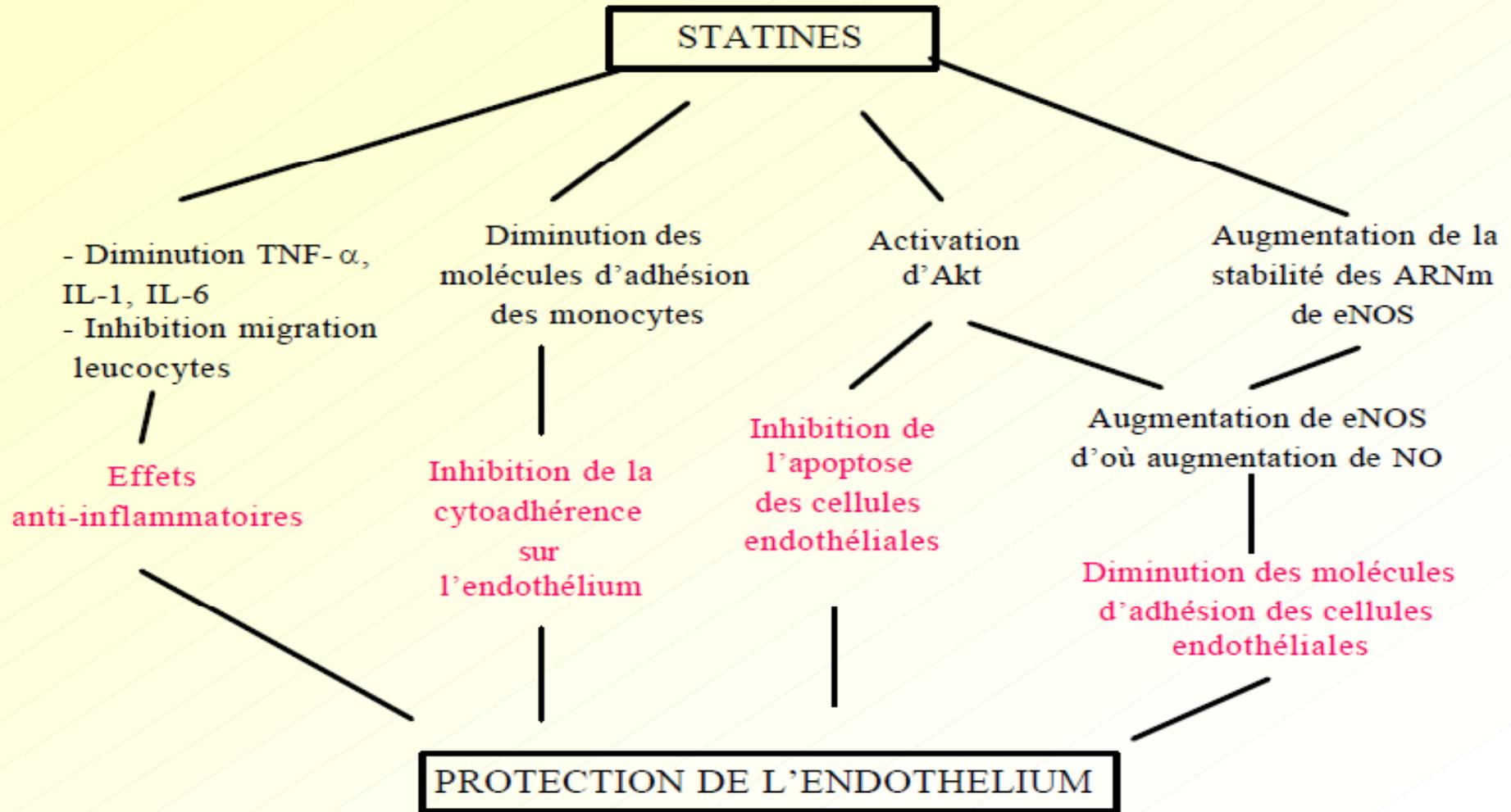
Search date December 2006

Aika Omari and Paul Garner

8 studies,

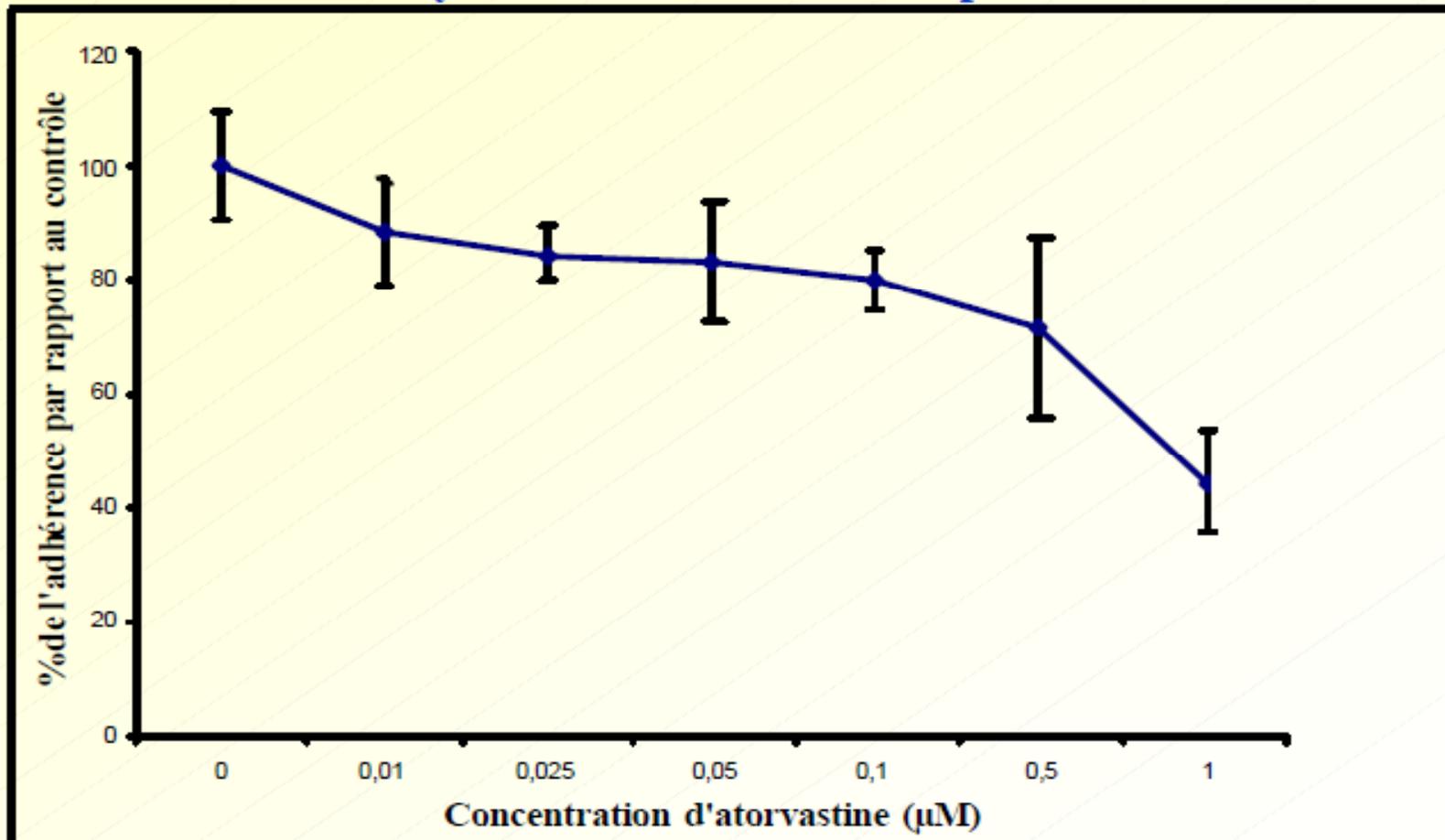
No significant difference in mortality between exchange transfusion plus antimalarial drugs and antimalarial drugs only

EFFETS DES STATINES SUR L'ENDOTHELIUM VASCULAIRE



RESULTATS:

Diminution de la cytoadhérence des GRP par l' atorvastatine



N-acétylcystéine

- 15 études
- Base:
 - Inhibe la libération du TNF
 - Déformation du globule rouge

Critical Care Medicine:
February 2009

N-acetylcysteine as adjunctive treatment in severe malaria: A randomized, double-blinded placebo-controlled clinical trial *

N = 108.

56 patients : artesunate IV + NAC

52 patients : artesunate IV + placebo

NAC had no significant effect on mortality, lactate clearance times ($p = 0.74$), or coma recovery times ($p = 0.46$)

Autres

- Anticorps anti-TNF
- Ciclosporine A,
- Erythropoïétine
- Héparine (C.I / ↓pq)

- Dextran (diminue la viscosité sg): attention risque d'anaphylaxie

M. Wolff. Réanimation Médicale 2008

Adjuvant therapy in cerebral malaria

Sanjib Mohanty, Indian J Med Res 124, September 2006.

The plant-based immunomodulator curcumin as a potential candidate for the development of an adjunctive therapy for cerebral malaria

Patrice N Mimche^{1,2*}, Donatella Taramelli², Livia Vivas¹

- injection of high doses of Epo at the beginning of symptoms, significantly reduced the expression of pro-inflammatory cytokines (TNF and Interferon- γ) and improved the survival of mice with ECM compared to untreated mice
- **Limitations for the use of curcumin in the clinic**
 - Curcumin shows low oral bioavailability, high tissue distribution, rapid metabolism and elimination

Prévention



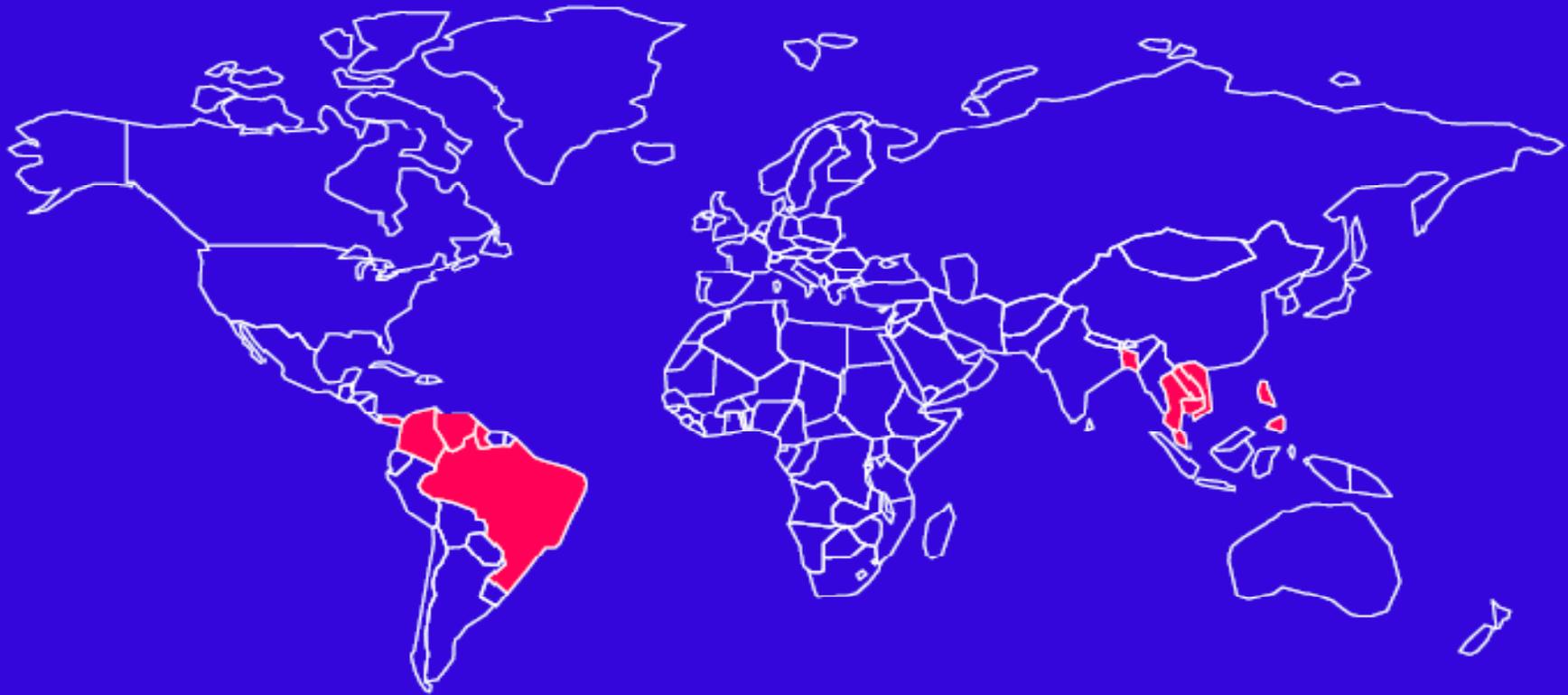
Chemoresistance to Chloroquine - 1960



Prévention



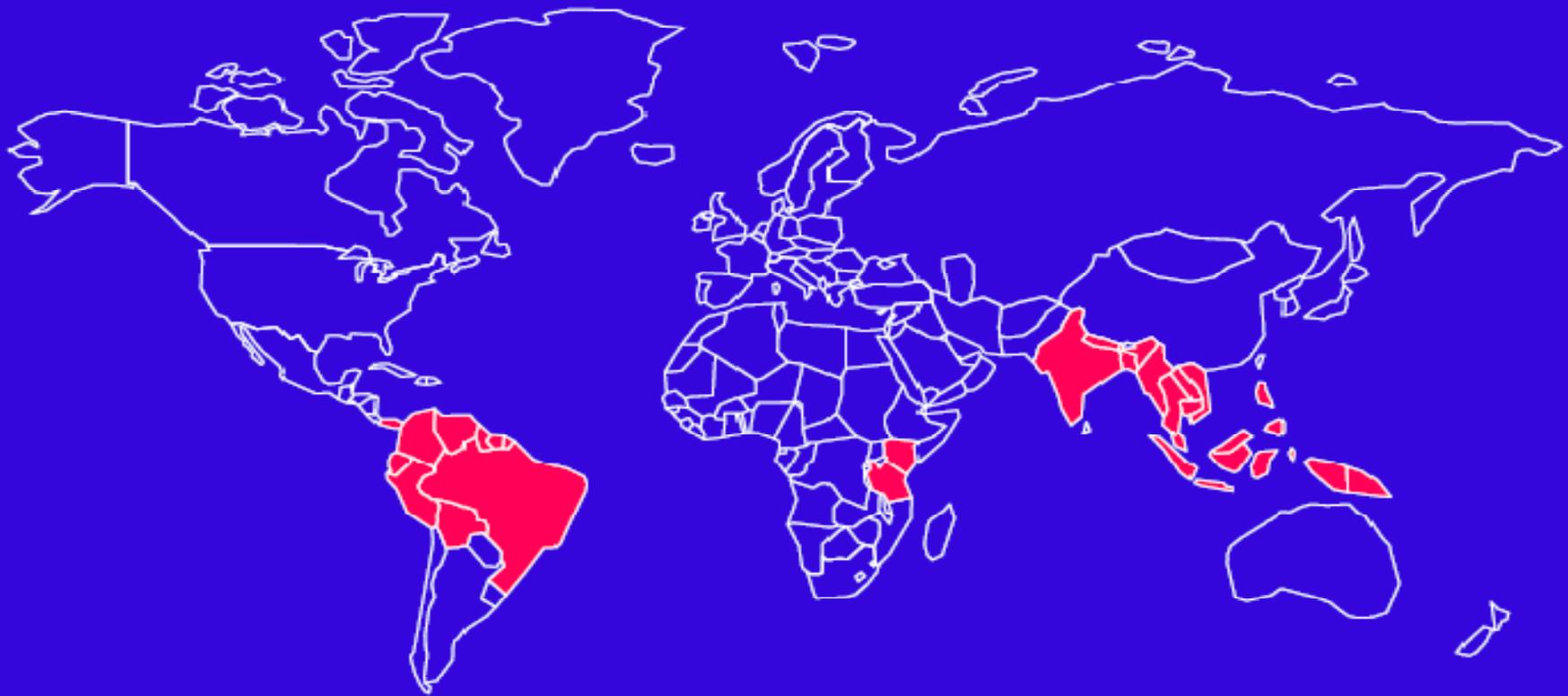
Chemoresistance to Chloroquine - 1970



Prévention



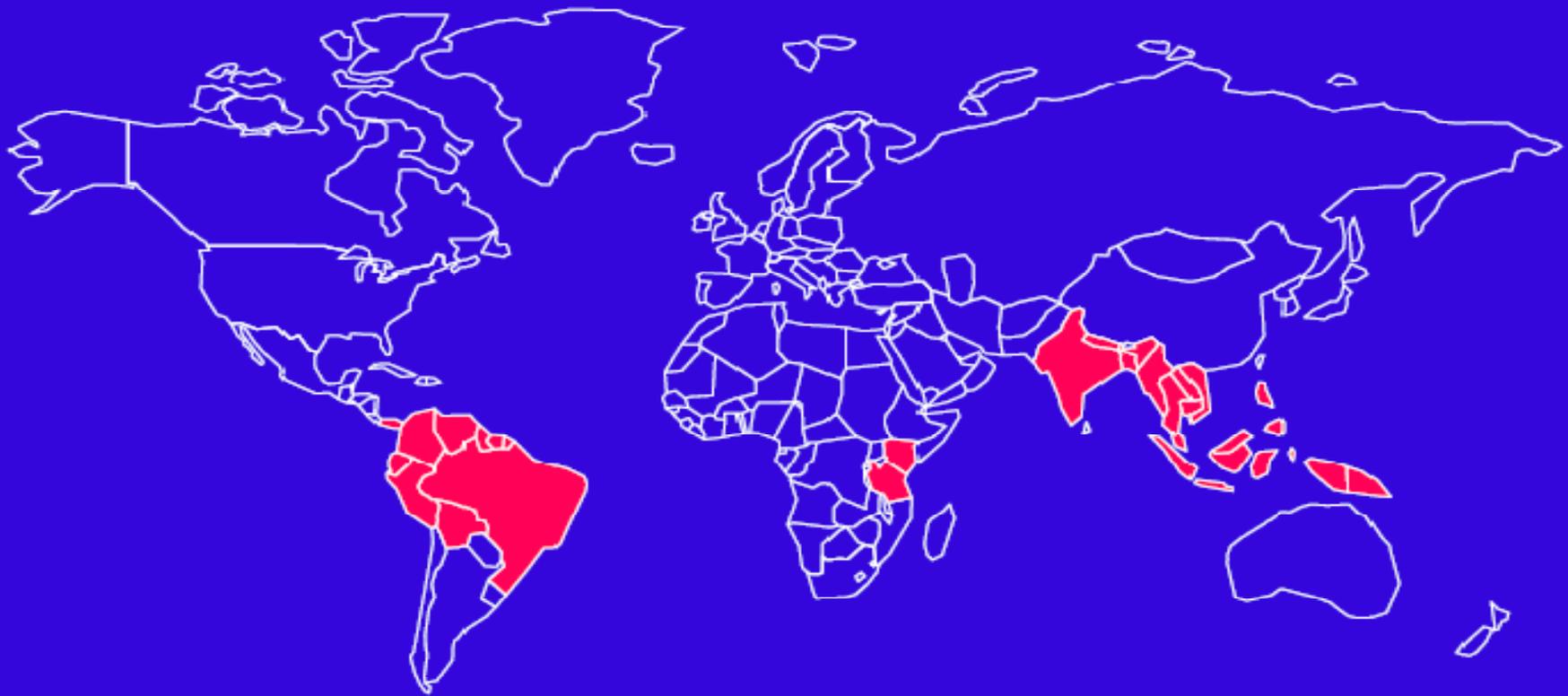
Chemoresistance to Chloroquine - 1980



Prévention



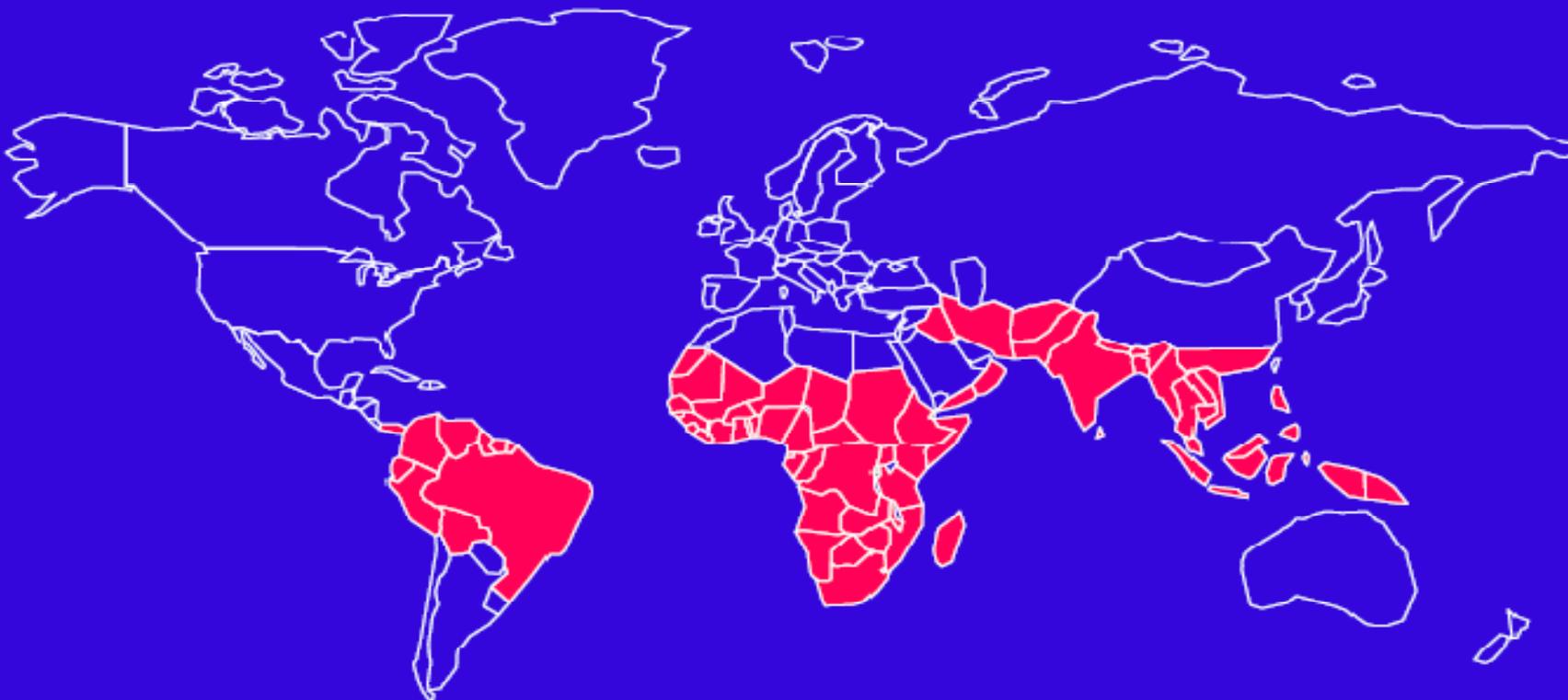
Chemoresistance to Chloroquine - 1980



Prévention



Chemoresistance to Chloroquine - 2000



Chimioprophylaxie

Chimioprophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances, 2006

GROUPE DE CHIMIORESISTANCE	ADULTE	FEMME ENCEINTE	ENFANT
Groupe 1	CHLOROQUINE (Nivaquine [®]) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE (Nivaquine [®]) 1,5 mg/kg/j Séjour + 4 sem. après
Groupe 2	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100 mg/j 200 mg/j (Nivaquine [®] + Paludrine [®]) ou (Savarine [®]) Séjour + 4 sem. après		CHLOROQUINE + PROGUANIL 1,5 mg/kg/j 3 mg/kg/j (Nivaquine [®]) (Paludrine [®]) Séjour + 4 sem. après
	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone [®]) 1 cp/j Séjour + 1 sem. après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg Peut être envisagée si nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> • Si < 11 kg : idem ci-dessus • Si ≥ 11 kg et < 40 kg : ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg (Malarone enfant [®]) 1 cp/10 kg/j Séjour + 1 sem. après
Groupe 3	MEFLOQUINE 250 mg (Lariam [®]) 1 cp/semaine 10 j avant + séjour + 3 sem. après		Si >15 kg : MEFLOQUINE (Lariam [®]) 5 mg/kg/sem. 10 j avant + séjour + 3 sem. après
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 100 mg/j Séjour + 4 sem. après		

Conclusion

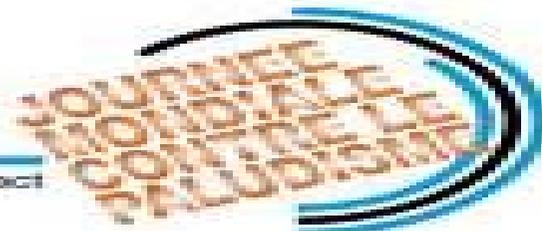
- Mortalité du neuropaludisme 20-30%.
- Parasite : *P. falciparum* « *severe falciparum malaria* »
- Gravité : non reconnu et non traité → décès en 72 h
- Urgence +++ : après un séjour en zone d'endémie :
fièvre + s. de gravité
- → frottis-goutte épaisse ou test rapide
- Hospitalisation en réanimation est la règle
- Quinine IV
- Dérivés de l'artémisinine (IV si non en rl per Os)
- Traitement symptomatique

OMS



- Mettre fin à la mortalité palustre d'ici 2015.

Le 25 avril 2011
Faire des progrès et avoir un impact



Le thème de cette quatrième Journée mondiale
est intitulée
« Progrès réalisés et impact »