

# Accès Palustres

## Actualités Thérapeutiques

Journées de Formation Continue SRLF  
Actualités en Infectiologie

Paris 24 juin 2014



**Dr Fabrice BRUNEEL**

Centre Hospitalier de Versailles  
Service de Réanimation



[fbruneel@ch-versailles.fr](mailto:fbruneel@ch-versailles.fr)



# JOIN THE FIGHT AGAINST MALARIA



## Liens d'intérêts

- Astellas
- Fresenius Kabi
- Gilead
- MSD
- Pfizer

## Plan

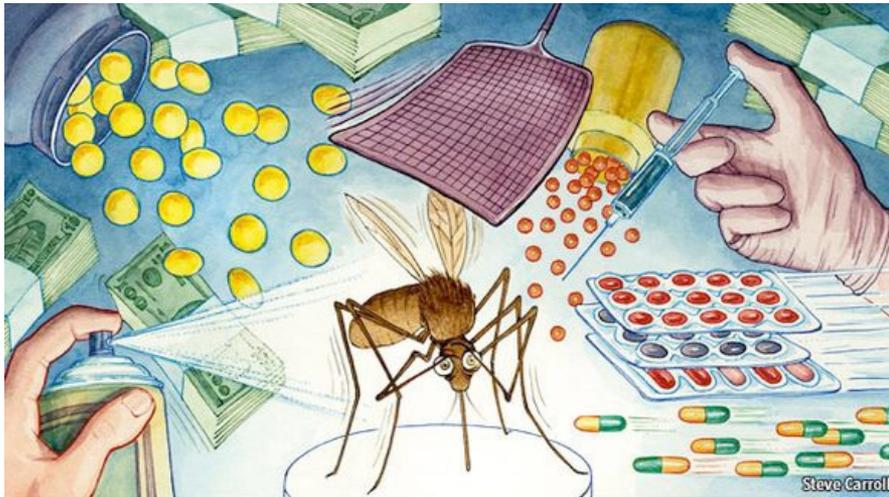
- Epidémiologie
- Définitions
- Aspects cliniques
- Prise en charge



# Epidémiologie

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

*A fight to death. The World in 2011. The Economist*



**627000 morts en 2012 (473000-789000)**  
**Mortalité en baisse de 50% vs 2000**



[White NJ, et al. Lancet 2014]



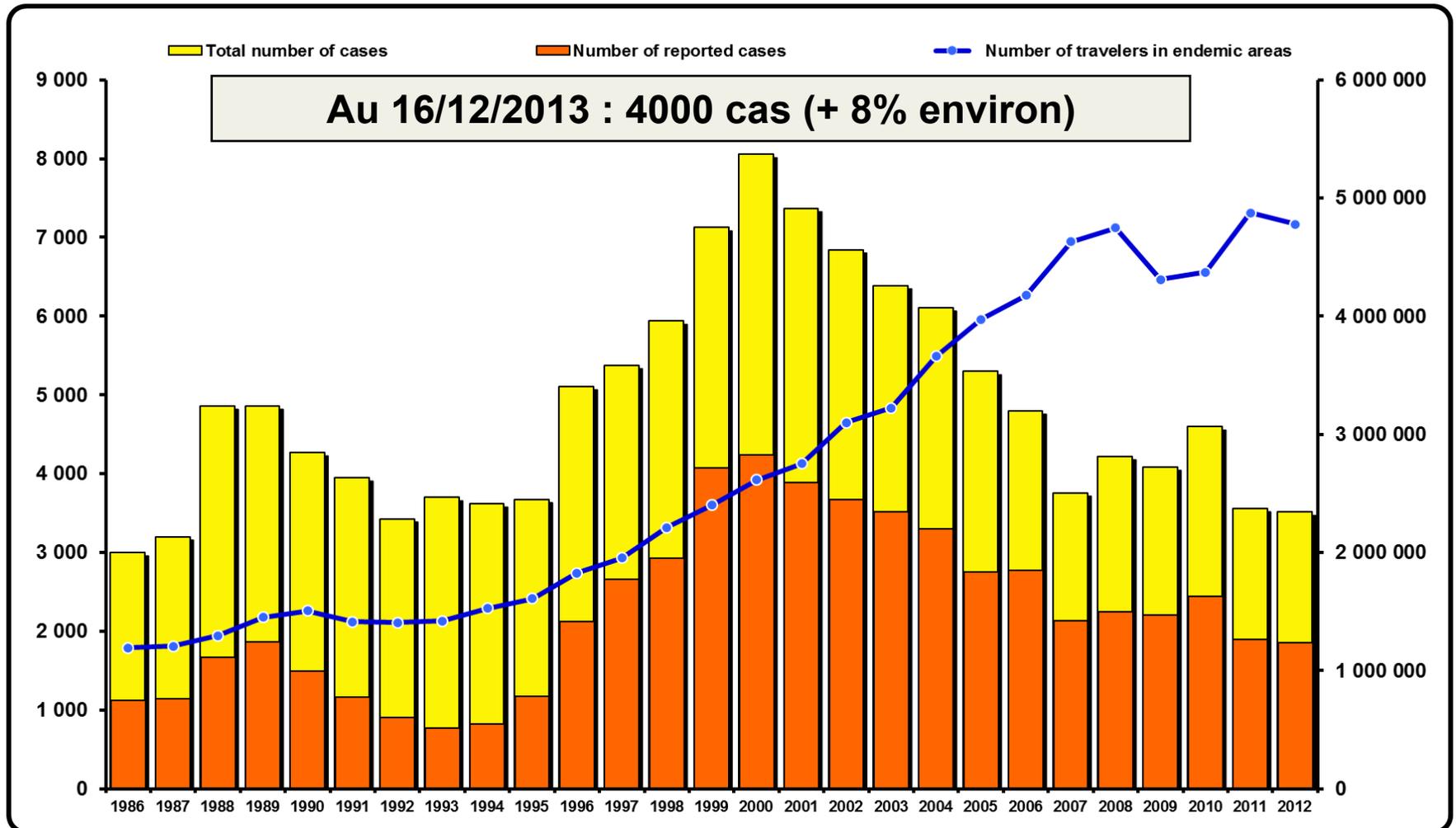
**Pour continuer à progresser, la pérennité des financements est primordiale**

**Il faudrait idéalement 5 milliards par an de 2011 à 2020, mais prévisions moins optimistes**



# Paludisme d'importation : en France

Source : CNR du Paludisme, rapport 2012



# Définition

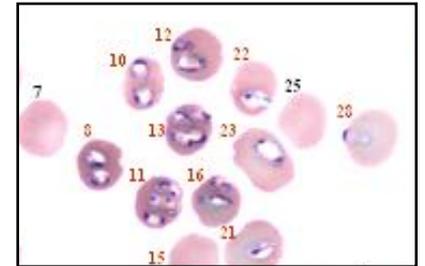
## Paludisme grave d'importation

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

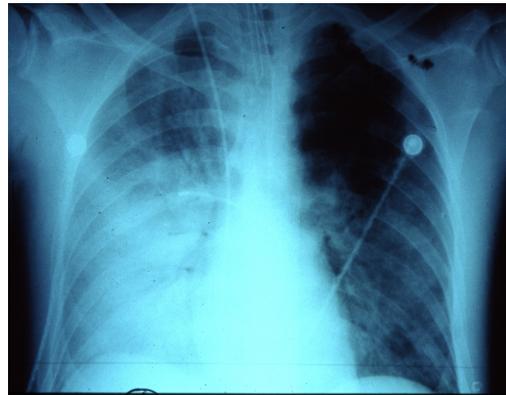


*[Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). Med Mal Infect 2008 ; 38 : 39-53 / 54-67 / 68-117]*

- **Frottis et/ou goutte épaisse positifs avec présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum***



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

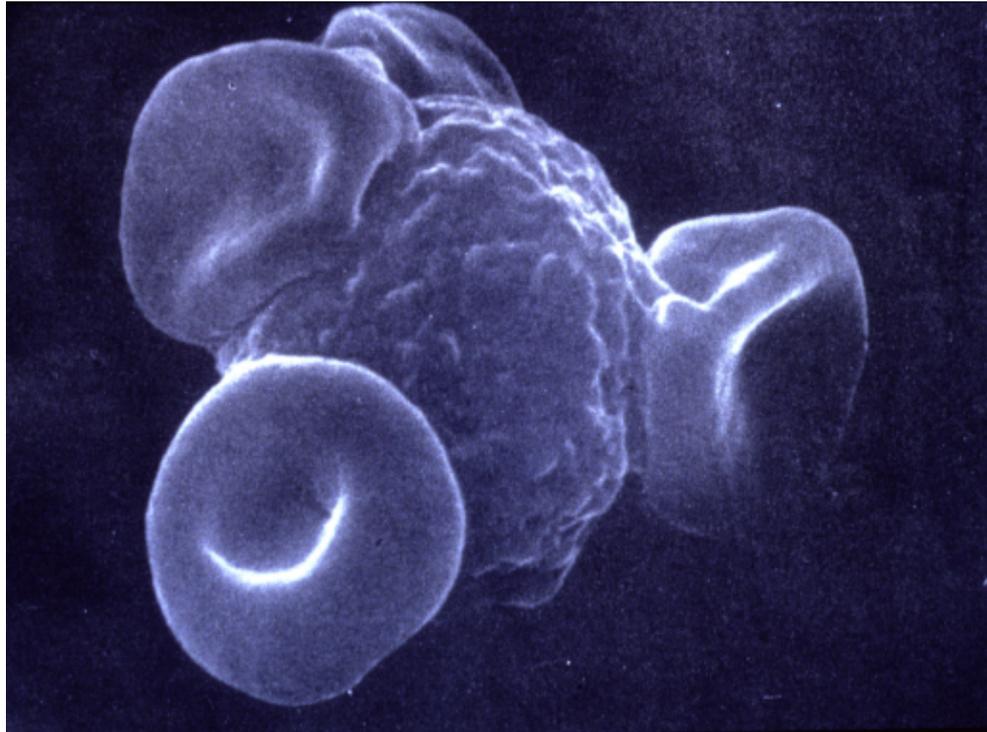


Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques chez l'adulte 	Fréquence
+++	<b>Toute défaillance neurologique incluant :</b> -obnubilation, confusion, somnolence, prostration -coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	<b>Toute défaillance respiratoire incluant :</b> -si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg -si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn -signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	<b>Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> -pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire -patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle -signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématokrite < 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 : -dès que la limite supérieure de la normale est dépassée (a fortiori si lactate plasmatique > 5 mmol/l)	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	Insuffisance rénale : -créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine >17 mmol/L -et diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation	+++

# Cas sévères possibles avec

- ***Plasmodium vivax*** [PLoS Med 2008.17;5(6):e128]
- ***Plasmodium knowlesi*** [CID 2008;46(2):165-71]
- ***Plasmodium malariae*** [EID 2009;15 n°5]
- ***Plasmodium ovale*** [Malar J 2013;12:389]

# Aspects cliniques



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

Fabrice Bruneel<sup>1\*</sup>, Florence Tubach<sup>2,3</sup>, Philippe Corne<sup>4</sup>, Bruno Megarbane<sup>5</sup>, Jean-Paul Mira<sup>6</sup>, Eric Peytel<sup>7</sup>, Christophe Camus<sup>8</sup>, Frederique Schortgen<sup>9</sup>, Elie Azoulay<sup>10</sup>, Yves Cohen<sup>11</sup>, Hugues Georges<sup>12</sup>, Agnes Meybeck<sup>13</sup>, Herve Hyvernats<sup>14</sup>, Jean-Louis Trouillet<sup>15</sup>, Eric Frenoy<sup>16</sup>, Laurent Nicolet<sup>17</sup>, Carine Roy<sup>2,3</sup>, Remy Durand<sup>18</sup>, Jacques Le Bras<sup>19</sup>, Michel Wolff<sup>20</sup>, Severe Imported Malaria in Adults (SIMA) Study Group<sup>1</sup>

- **Rapporter les principales caractéristiques cliniques et biologiques du paludisme grave d'importation de l'adulte en France**
- **Sur la période 2000-2006**
- **Multicentrique, rétrospective : 45 services de réanimation (SIMA Group)**

- **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.

	<b>N</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>P value</b>
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<sup>2</sup> of the model: 0.90.

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

doi:10.1371/journal.pone.0013236.t006

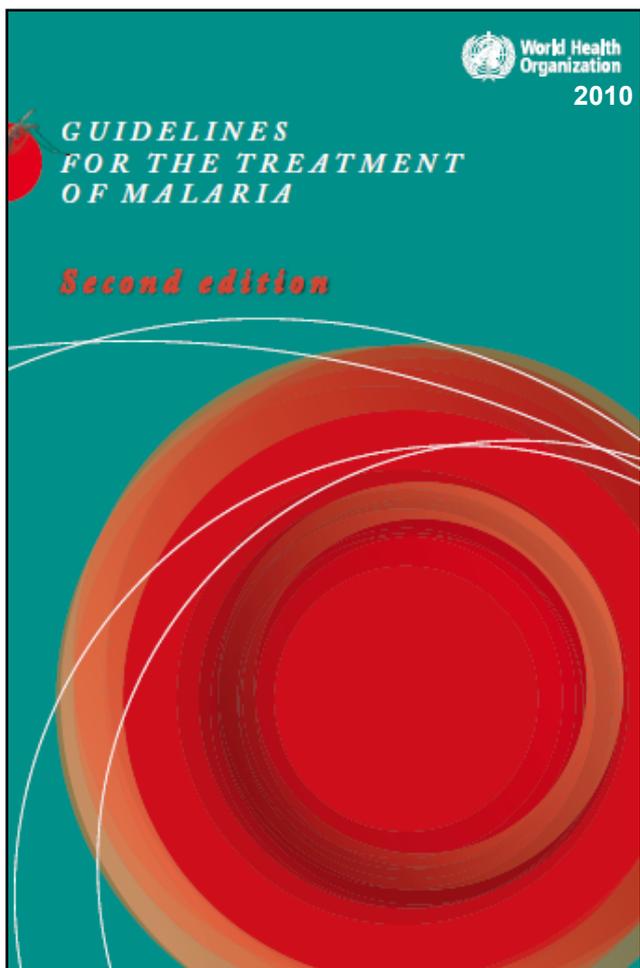
# Etude clinique et physiopathologique au cours du paludisme d'importation (PALUREA)

- ✓ Étude prospective multicentrique française PALUREA
- ✓ 144 accès palustres simples (APS), 155 accès graves dont 76 très graves (APGtg) et 79 moins graves (APGmg)
- ✓ Presque tous les patients étaient traités par quinine i.v.
- ✓ La mortalité était de **5,2 %** (n = 8) dans le groupe APG, et de 10,5 % dans le groupe APGtg

## Sur une période plus récente (2007-2010), mortalité plus faible :

- Population APG un peu moins grave que dans l'étude PALURETRO
- Equipes sensibilisées à la prise en charge des APG
- Progrès en termes de réanimation des états septiques

# Prise en charge



## Medecine et Maladies Infectieuses 2008;38:68-117

Management and prevention of imported  
*Plasmodium falciparum* malaria.  
French guidelines

Journal of Infection (2007) 54, 111–121



ELSEVIER



[www.elsevierhealth.com/journals/jinf](http://www.elsevierhealth.com/journals/jinf)

PRACTICE GUIDELINES

UK malaria treatment guidelines

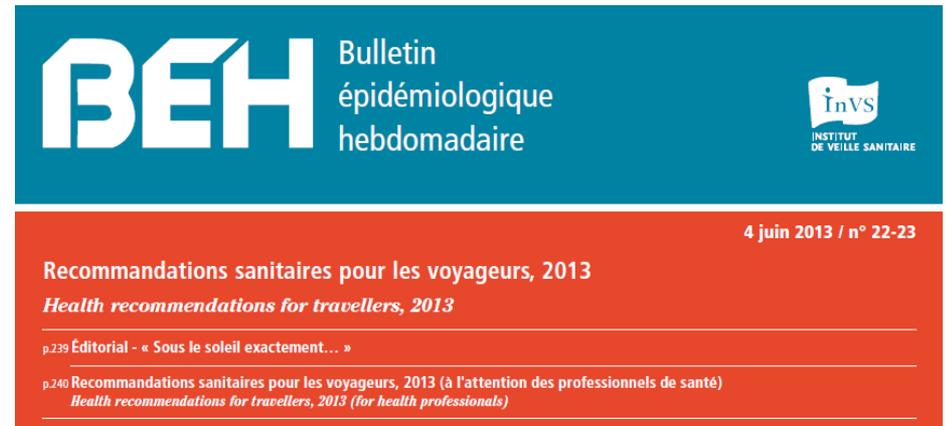
# SAU & MIT : des services stratégiques

**Tout symptôme évocateur de retour d'une zone impaludée :**

- 1) **Est un paludisme jusqu'à preuve du contraire**
- 2) **Doit avoir un diagnostic parasitologique par frottis/GE (et éventuellement un TDR...)**
- 3) **Puis doit être traité rapidement**

# Conséquences

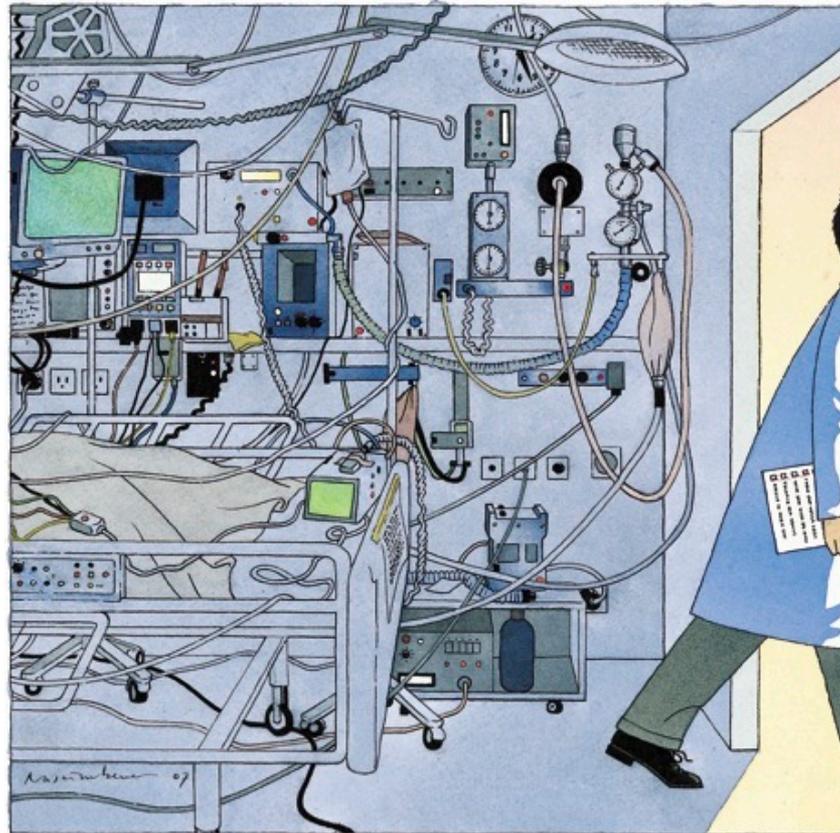
**Toujours chercher  
la notion d'un voyage  
en zones tropicales**



## **Les signes cliniques sont aspécifiques et inconstants**

- Fièvre fréquente, isolée (20%), ...mais aussi absente ou  $< 38^{\circ}\text{C}$
- Frissons (absents dans 50%)
- Troubles digestifs ... peuvent être trompeurs
- Asthénie, myalgies, céphalées, « douleurs », toux
- **A fortiori ... signes de gravité**

# Critères d'admission en réanimation



## **Tout paludisme qui présente $\geq 1$ critère de gravité**

(notamment ceux qui ont ++ et +++ de valeur pronostique) :

- 1) Doit être évalué avec un réanimateur
- 2) Pour envisager transfert en réanimation
- 3) Sans retarder le traitement

## **Au terme de cette évaluation :**

- 1) Hospitalisation en unité « lourde » de réanimation des patients les plus sévères (***Very severe malaria***)
- 2) Hospitalisation en USC ou post-réanimation des patients moins sévères (***Less severe malaria***)

# Hospitalisation en unité « lourde »

- 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 marquée ( $>15\%$ )

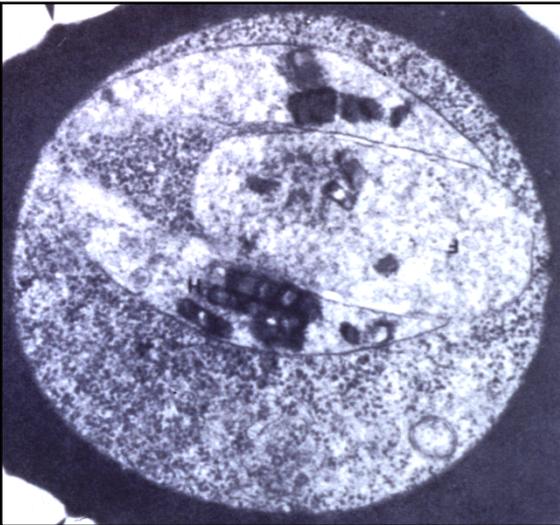
# Hospitalisation en USC

**Les patients moins sévères mais à risque d'aggravation rapide** : simple confusion/obnubilation, convulsion isolée, hémorragie mineure, ictère franc isolé, hyperparasitémie isolée (en règle de 10 à 15%), 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

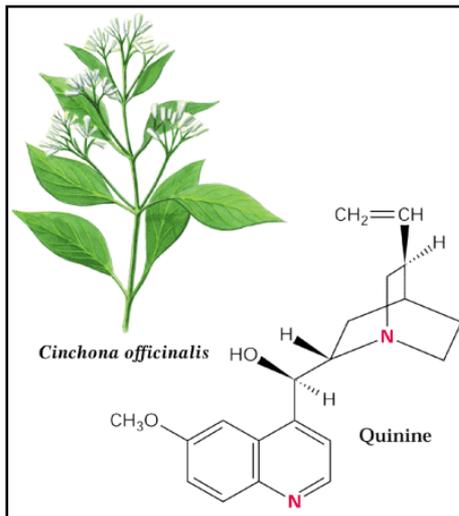
Voire traitement par quinine IV (vomissement, grossesse...)

# Paludisme grave d'importation

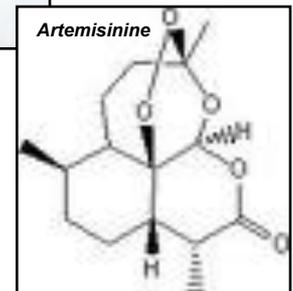
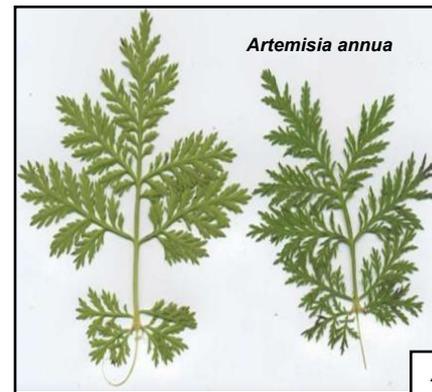


- **TTT curatif**
- **TTT symptomatique**
- **Surveillance**
- **TTT adjuvants (?)**

# Antipaludiques de l'APG d'importation



*versus*



« *Voici venu de temps de l'artésunate* »

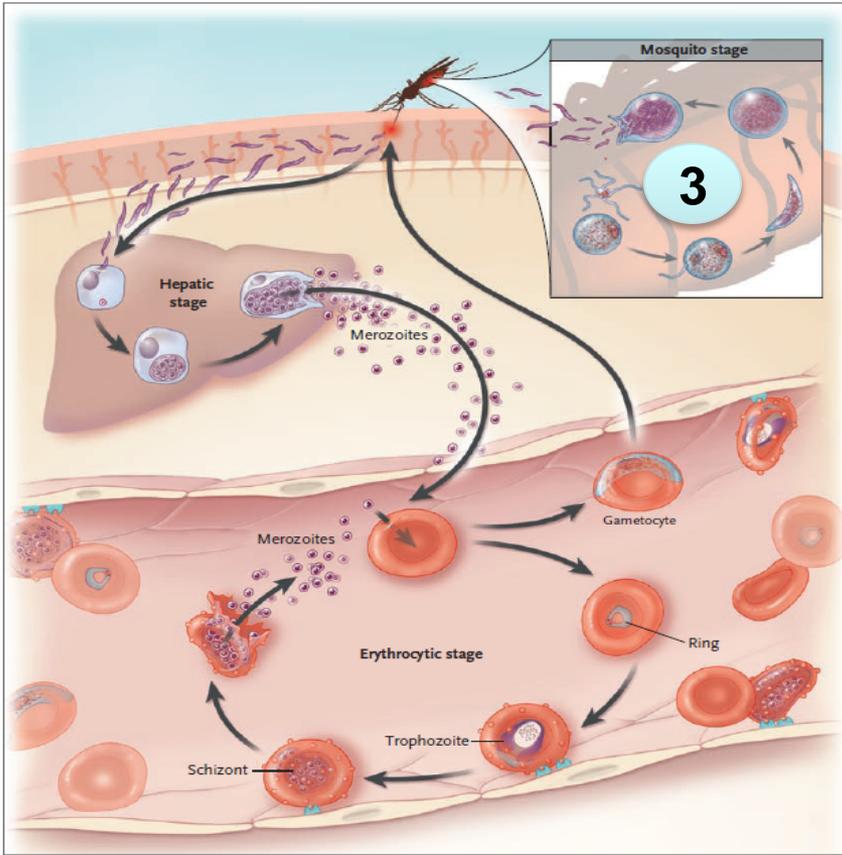
# La quinine dans l'APG

- Urgence, voie IV initiale
- Dose de charge initiale en l'absence de traitement antérieur : 16 à 20 mg/kg en 4H puis arrêt 4H
- Relais par 24 à 30 mg/kg/j en continu
- Quininémie optimale : 12 mg/L
- Durée : 7 jours
- Relais *per os* si voie digestive fonctionnelle : J4
- Agit surtout sur les formes matures du parasite
- Risque principal = hypoglycémie
- Toxique (cardio-vasculaire) quand > 16-20 mg/L
- Si patients conscients le cinchonisme diminue l'observance
- Maniement difficile en zones d'endémie (douleurs au point d'injection, calcul de doses, préparation, vitesse d'infusion IV...)

# **L'artésunate iv est supérieur à la quinine iv**

- **Arguments physiopathologiques**
- **Arguments cliniques d'efficacité**
- **Arguments cliniques de tolérance**
- **Plus grande facilité d'utilisation**

# Arguments physiopathologiques



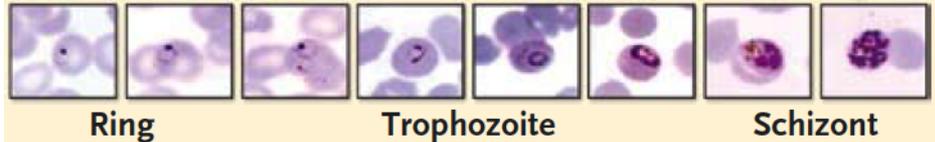
[NEJM 2008;358:1829-36]

1

Une clairance parasitaire plus rapide : AS > Q



2



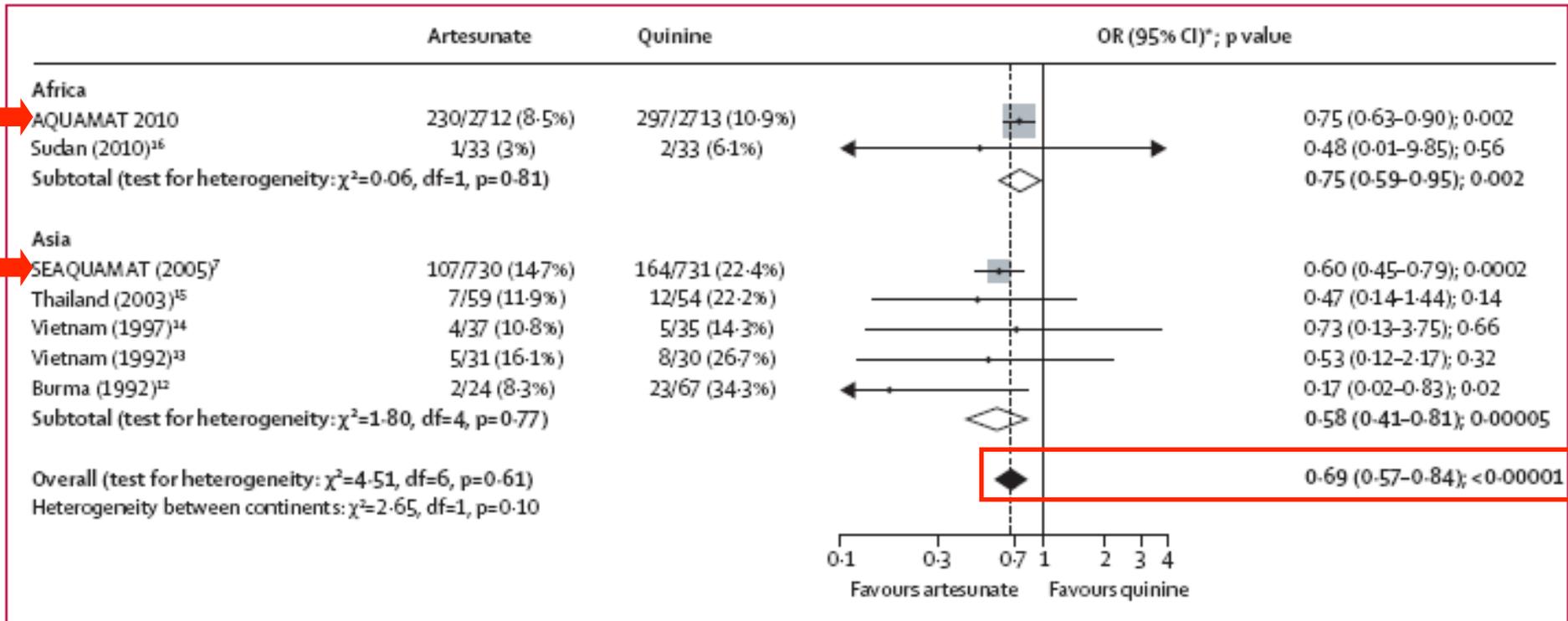
[NEJM 2011;365:12]

	Exposition au médicament in vivo	
Cytoadhérence	Inhibition maximale	Temps pour atteindre 50% de l'inhibition maximale
Quinine	64%	24 heures
Artésunate	99%	1 heure
Artémether	90%	6 heures
Halofantrine	61%	6 heures

*Antimalaria drugs reduce cytoadherence and rosetting of Plasmodium falciparum*  
*Udomsangpetch R, et al. J Inf Dis 1996*

**En moins de 2 heures, l'artésunate IV abroge la cytoadhérence des GR parasites circulants**

# Arguments cliniques



**Figure 5:** Meta-analysis of all randomised controlled trials that have compared parenteral artesunate and parenteral quinine in severe malaria<sup>12-16</sup>. 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 ATU

- **ATU donnée en Mars 2011 par 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**

# Artésunate iv dans l' APG d' importation

## Données cliniques

Pays	Référence	Nbre patients Ttés	Nbre patients Dcd	Anémie persistante/différée
Norvège	<i>EID 2008</i>	9 (AS + Doxycycline)	0	ND
Italie	<i>AJTMH 2010</i>	8 (AS + Quinine)	1	ND
USA	<i>MMWR 2010</i>	24 (AS GMP)	1	ND
USA	<i>MMWR 2011</i>	37 (AS GMP)	1	ND
Europe	<i>EID 2011</i>	25	0	6 (24%)
France	<i>CNR Pitié (01 2013)*</i>	113	6	15 (13%)
Belgique/Hollande	<i>Malar J 2012</i>	55	2	7 (13%)
USA	<i>MMWR 2012</i>	39 (AS GMP)	4	ND
<b>Total</b>	8	<b>310</b>	<b>15 (Mortalité = 4,8%)</b>	Imputabilité incertaine...

Mai 2011 à février 2014 : **301** patients traités en France par AS iv dont **12 décès (4%)** (*Rapport de synthèse n°4 CNR Pitié*)\*

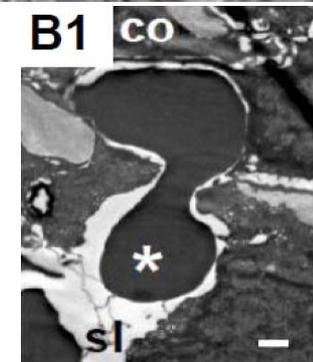
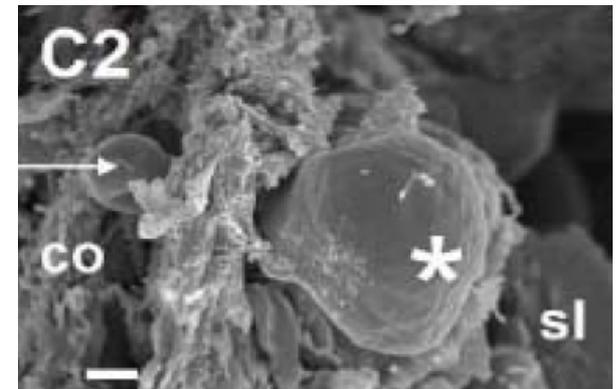
## Post Artesunate Non-parasitemic Deffered Hemolytic Anemia = PANDHA



- Anémie hémolytique différée après J7 autour de J15 (IQR 13-15) ou persistante jusqu' à J17 (IQR 13-22)
- Phénomène rare : 37 cas publiés dans la littérature (ECCMID 2014)
- Concerne surtout les formes hyperparasitémiques
- Pronostic : pas de décès directement imputable à ce phénomène, 2/3 des patients sont transfusés
- **Ne remet absolument pas en cause la supériorité de l' artésunate IV sur la quinine IV**

## Mécanisme(s) ?

- Fabrication (Chine vs USA)...
- $C_{max}$  plus élevées avec AS iv
- Baisse production de réticulocytes
- **Hémolyse retardée des GRp pittés antérieurement dans la rate**

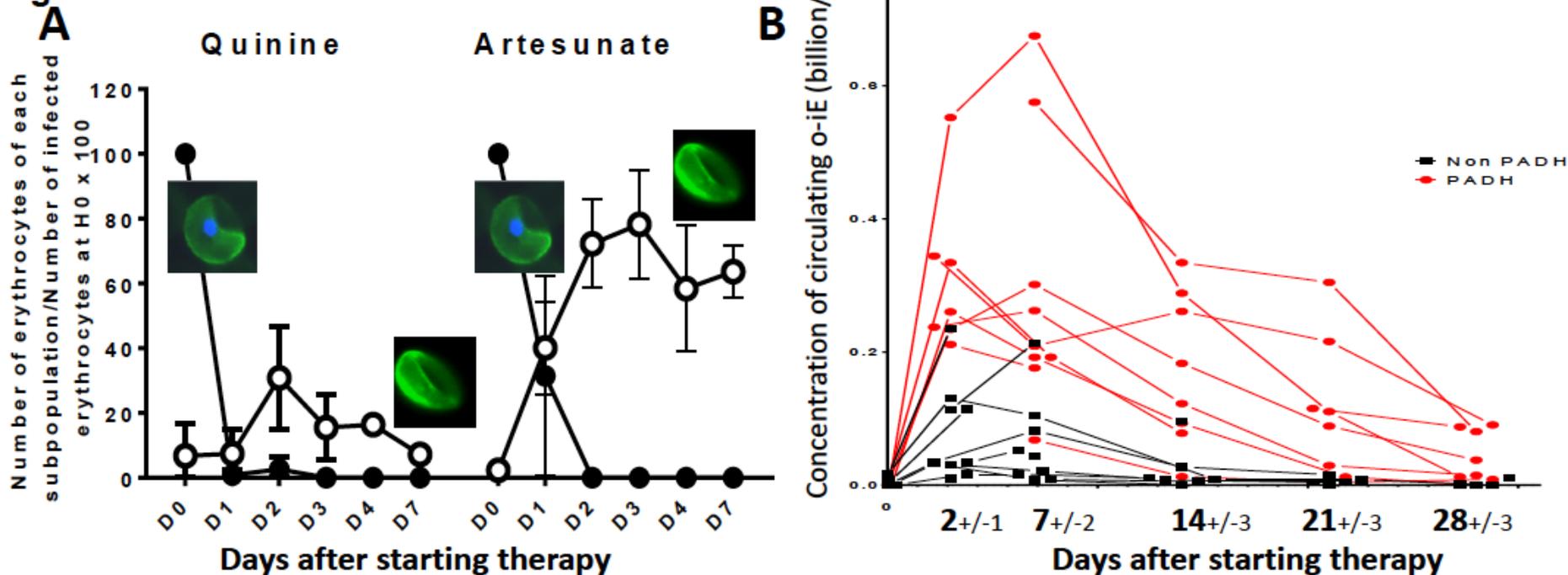




Post-artesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins

Stéphane Jauréguiberry,<sup>1-3</sup> Papa A. Ndour,<sup>2</sup> Camille Roussel,<sup>2</sup> Flavie Ader,<sup>4</sup> Innocent Safouku,<sup>5</sup> Marie Nguyen,<sup>6</sup> Sylvestre Billigui,<sup>2</sup> Lillane Ciceron,<sup>2</sup> Oussama Mouri,<sup>2</sup> Eric Kendjo,<sup>2,3</sup> François Bricaire,<sup>1</sup> Muriel Vray,<sup>7</sup> Adéla Angoulvant,<sup>8</sup> Julien Mavaux,<sup>9</sup> Kasturi Halder,<sup>5</sup> Dominique Mazier,<sup>2,4</sup> Martin Danis,<sup>2,4</sup> Eric Caumes,<sup>1</sup> Marc Thellier,<sup>2,4</sup> Pierre Buffet.<sup>2,4,10</sup>

Figure 3



Lien entre **Pitting**

et

**PANDHA**

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

tard

Elsa BOHER, ANSM

Fabrice BRUNEEL, Centre Hospitalier de Versailles

Pierre BUFFET, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Daniel CAMUS, HCSP-CMVI

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



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<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.

### ➤ 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 :

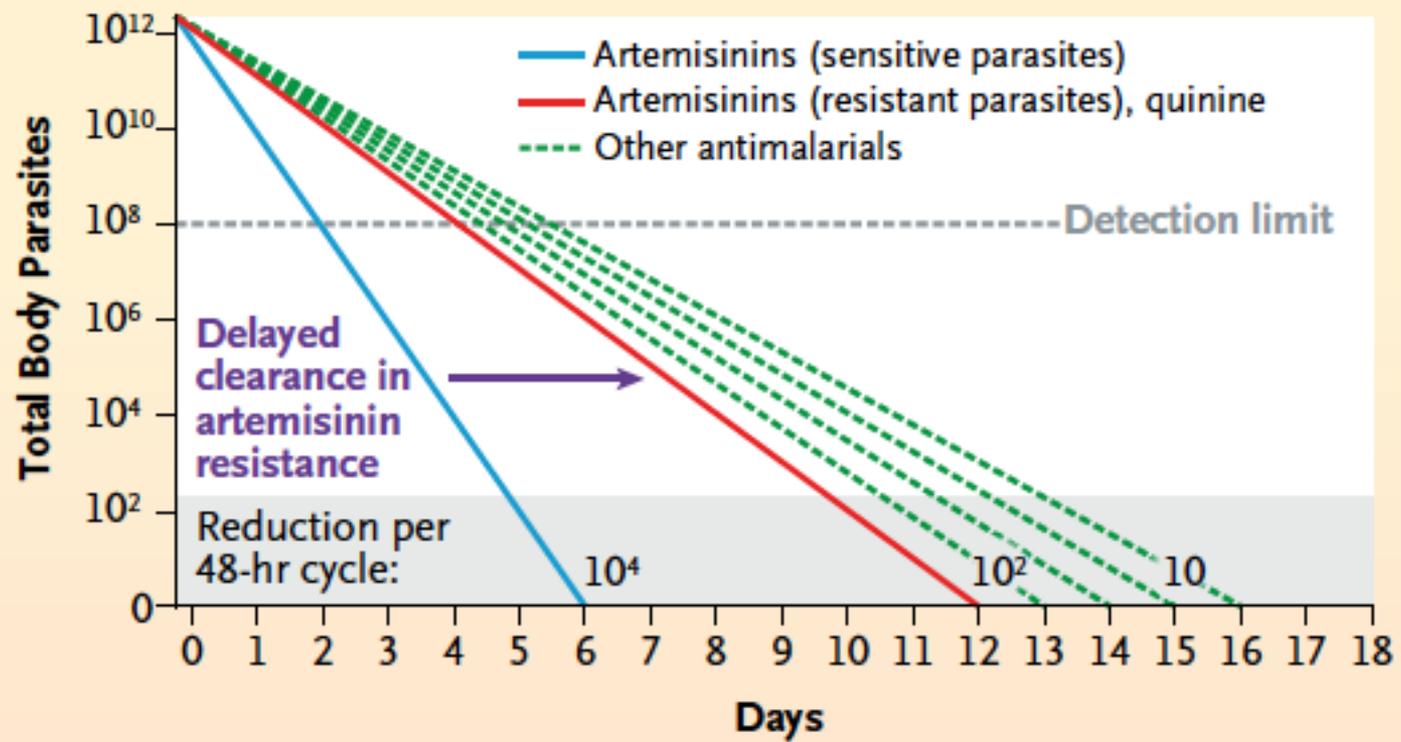
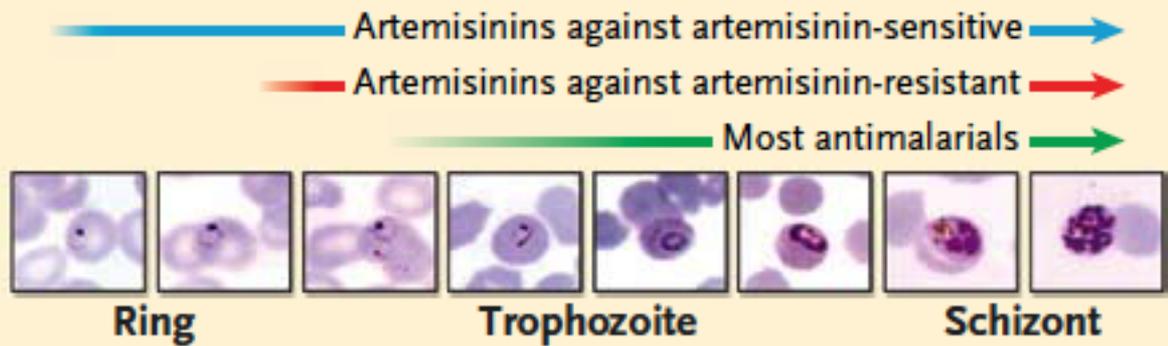
- une numération formule sanguine ;
- un taux de réticulocytes ;
- un taux d'haptoglobine ;
- le FGE de contrôle sera réalisé à J3, J7, J28 (Conférence de consensus).

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

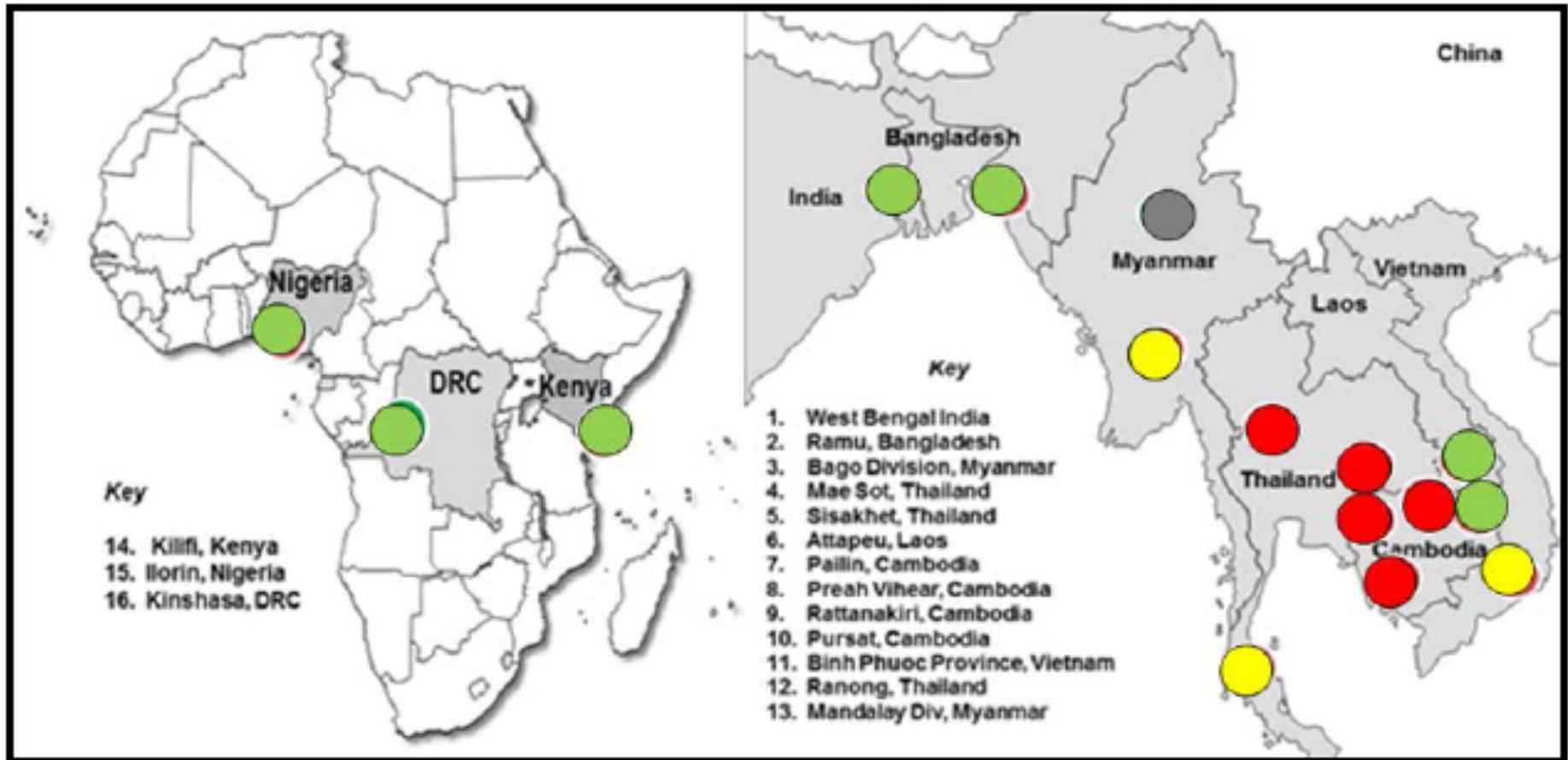
- fer, ferritinémie, CST, CTF ;
- haptoglobine, LDH, recherche de schizocytes ;
- Coombs globulaire et agglutines froides ;
- électrophorèse de l'hémoglobine ;
- recherche d'un déficit en G6PD ;
- et tout examen jugé pertinent selon les données anamnestiques, cliniques et biologiques du patient.



**En surveillant l'évolution mondiale des résistances aux dérivés de  
l'artémisinine**



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



 Clairance lente fréquente

 Clairance lente absente ou rare

 Clairance lente intermédiaire

 Collections en cours

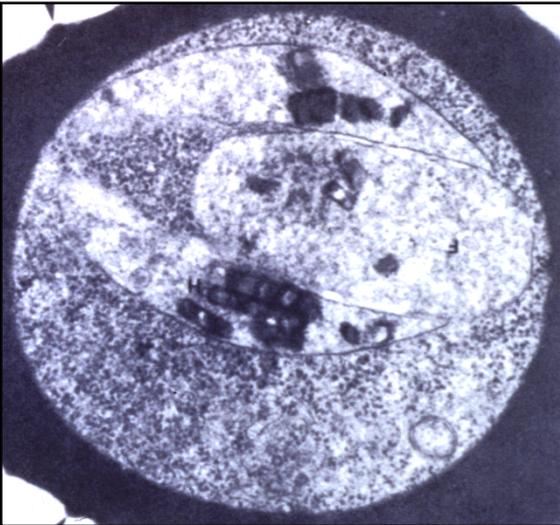
*(d'après communication Ashley et al. 12 décembre ASTMH 2012)*

## NEWS

### **Use artesunate not quinine to treat severe malaria, say experts**

- **Sous surveillance rigoureuse possible dans les pays industrialisés**
- **Surcoût (2000 € pour 7j de ttt iv) ... mais non pertinent dans notre contexte**
- **Surveillance parasitologique à J28** [JID 2010;202:1362-8]
- **Surveillance +++ de l'évolution mondiale des résistances**
- **Améliorer la fabrication selon BPF/GMP**
- **Problèmes des stocks de produit...**
- **Dépendants des cultures (Chine, Vietnam, Madagascar...)**
- **Fluctuations des prix au niveau mondial...**
- **Production non agricole (chimie verte) à venir**
- **Pas encore de dérivé totalement synthétique...**

# Paludisme grave d'importation



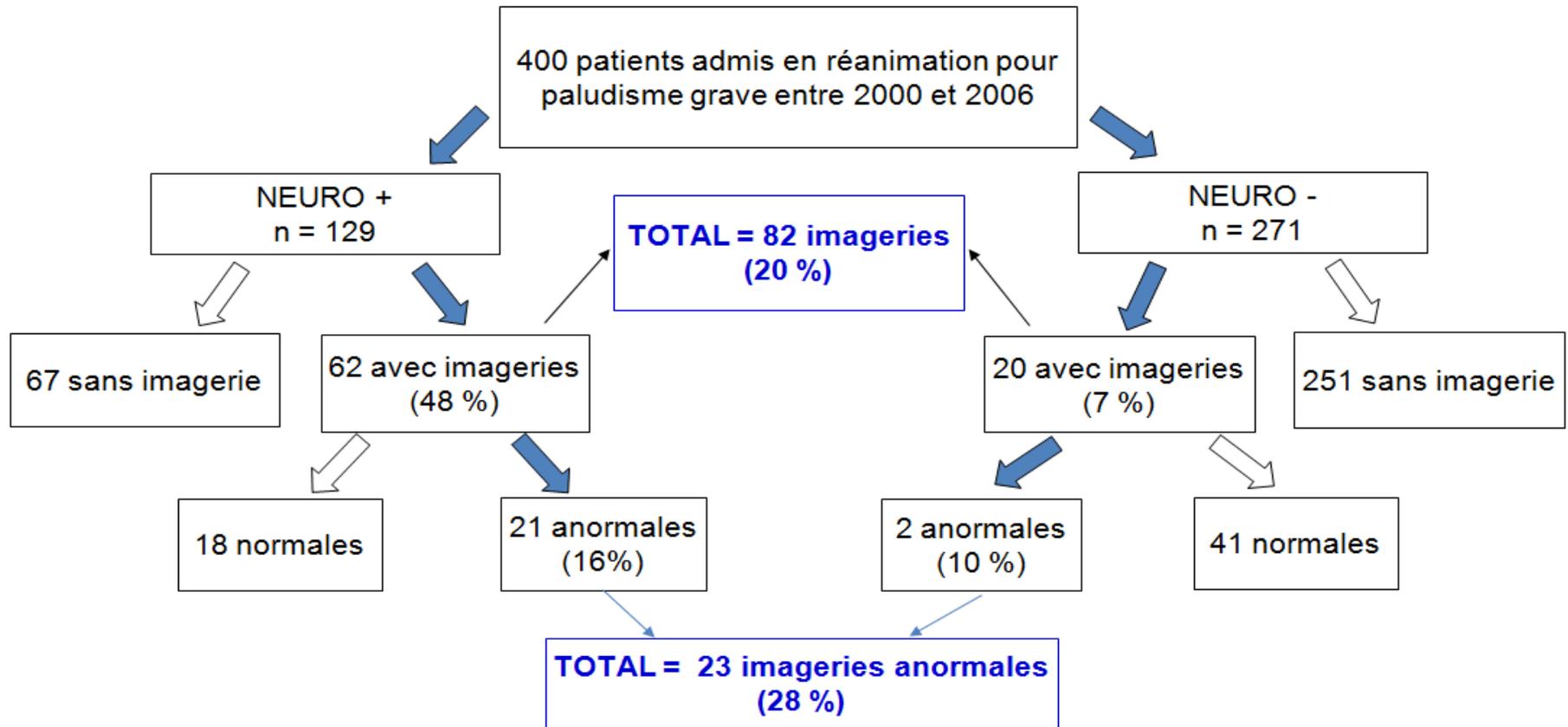
- TTT curatif
- TTT symptomatique
- Surveillance
- TTT adjuvants (?)

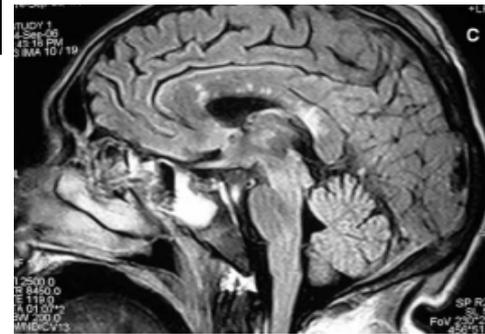
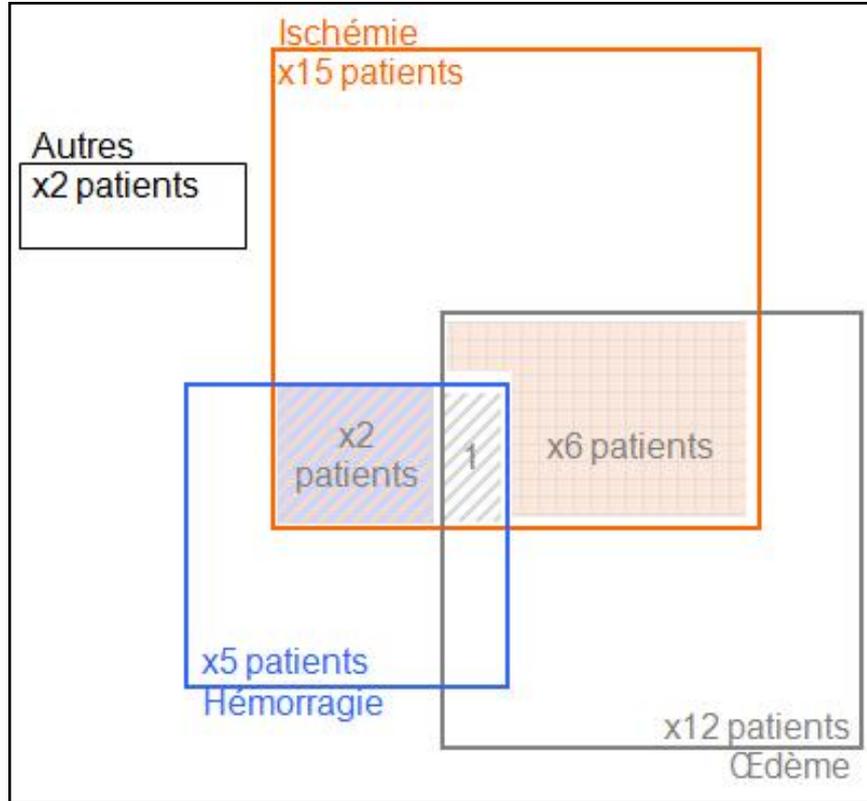
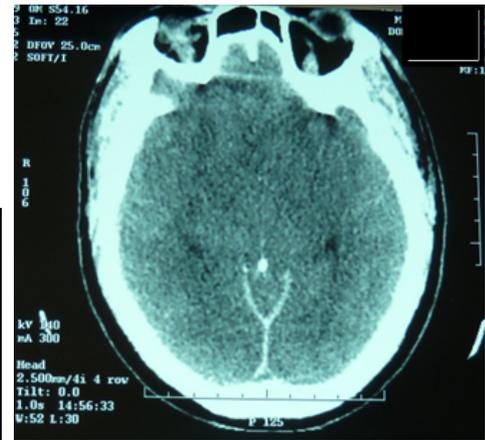
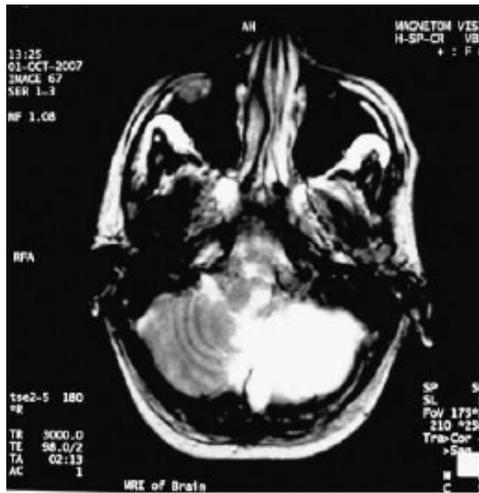
# Améliorer la neuroréanimation

- IOT précoce du patient comateux
- Neuroprotection protocolisée (modèle ACSOS)
  - PAS / PaO<sub>2</sub> / PaCO<sub>2</sub> / T°C / Position 30°- 45°
  - Glycémie / Natrémie
  - Taux d' hémoglobine ? Pas de reco
- PIC non recommandée mais mise en place parfois au cas par cas...
- Pas de traitement anticonvulsivant systématique mais sédation fréquente par midazolam...
- Traitement anti-oedémateux si œdème cérébral = non (pas d' étude), mais oui en *salvage therapy* sur aggravation brutale (œdème majeur)
- Améliorer le neuromonitoring
  - Imagerie cérébrale
  - DTC
  - EEG continu

# Imagerie cérébrale

assez fréquemment réalisée et souvent anormale





# Améliorer la prise en charge cardio-circulatoire

- **Déshydratation plurifactorielle : réhydratation prudente initiale par cristalloïdes**
- **Le lactate n' est pas qu' un indice d' hypoperfusion tissulaire, c' est aussi un reflet de la séquestration parasitaire**
- **Une stratégie d' expansion volémique type Rivers est excessive au cours de l' APG, avec un risque important d' aggravation de l' œdème pulmonaire (augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire)**
- **Choc le plus souvent vasoplégique : NAD**
- **En cas d' état de choc une co-infection bactérienne est fréquente et impose une antibiothérapie probabiliste en urgence (pip/taz) après réalisation au moins d' une hémoculture (risque augmenté de BMR...)**

# Paludisme grave & infections

**Table 5.** Data on the 96 first episodes of co-infection in the 400 adults with severe imported malaria.

Parameter	Community-acquired infections n = 30	Nosocomial infections n = 66
<b>Pneumonia</b> Microorganisms (number of episodes)	<b>13 episodes</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (3), MS <i>Staphylococcus aureus</i> (3), Gram+ cocci (negative culture) (1), <i>Escherichia coli</i> (1), <i>Haemophilus influenzae</i> (1), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1), <i>Enterobacter cloacae</i> (1), <i>Acinetobacter baumannii</i> (1), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), Not documented (2)	<b>48 episodes</b> MS <i>S. aureus</i> (11), <i>Streptococcus</i> sp (7), <i>S. pneumoniae</i> (3), MR <i>S. aureus</i> (1), <i>H. influenzae</i> (9), <i>E. coli</i> (4), <i>K. pneumoniae</i> (1), <i>Enterobacter aerogenes</i> (3), <i>E. cloacae</i> (2), <i>A. baumannii</i> (3), <i>P. aeruginosa</i> (5), <i>Burkholderia cepacia</i> (1), <i>Legionella pneumophila</i> (1), <i>Citrobacter koseri</i> (1), Not documented (6)
<b>Bacteremia</b> Microorganisms (number of episodes)	<b>10 episodes</b> <i>E. coli</i> (3), <i>P. aeruginosa</i> (1), <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> (1), <i>Clostridium</i> sp (1), <i>K. pneumoniae</i> (1), <i>Salmonella typhi</i> (1), <i>Campylobacter jejuni</i> (1), <i>Candida albicans</i> (1)	<b>8 episodes</b> <i>E. coli</i> (4), MS <i>S. aureus</i> (1), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1), <i>Klebsiella oxytoca</i> (1), <i>S. typhi</i> (1)
<b>Urinary tract infection</b> Microorganisms (number of episodes)	<b>3 episodes</b> <i>E. coli</i> (2), <i>Proteus</i> sp (1)	<b>9 episodes</b> <i>E. coli</i> (5), <i>K. pneumoniae</i> (3), <i>Enterococcus</i> sp (2)
<b>Other sites of infection</b> (number of episodes)	Abdominal infection (3), Skin and soft tissue (1)	Catheter infection (3), Sinusitis (2)

MS, methicillin-susceptible; MR, methicillin-resistant.

doi:10.1371/journal.pone.0013236.t005

# Autres défaillances

- **SDRA à prendre en charge selon recommandations habituelles**
  - De la ventilation protectrice jusqu' à l' ECMO)
  - En prenant garde aux apports hydro-sodés
  - En éliminant une co-infection (bactéries > virus/champignons...)
- **Au plan métabolique :**
  - Avoir l' EER facile pour éviter rétention hydrosodée, contrôler l' urémie et la natrémie...
  - Attention à l' hypophosphorémie fréquente
  - Attention aux posologies des médicaments dans un contexte d' insuffisance rénale aiguë et d' anomalies hépatiques (dosages des ATB...)
- **Stratégie transfusionnelle mal connue au cours de l' APG**
  - GR selon recommandations habituelles...
  - PFC si CIVD (rare) ± saignement...
  - Plaquettes si saignement significatif, et à discuter au cas par cas si pas de saignement et < 10000 - 20000/mm<sup>3</sup>...

# Place des antibiotiques ?

- **Doxycycline ou clindamycine**
- **Inhibe la synthèse protéique du parasite**
  
- **Action lente et « parasitostatique »**
- **Association obligatoire avec un « parasiticide »**
  
- **Contre indications / effets secondaires**
  
- **Etudes contrôlées : pas de supériorité**
  
- **Non recommandés en France** (sauf retour du Sud Est Asiatique...)
- **Mais disparités des recommandations en Europe**
- **Regain d'intérêt en association avec artésunate IV ?**

# Traitements adjuvants les anciens

- **Exsanguinotransfusion : pas de supériorité et risques ++**  
– *[Riddle MSJ et al. CID 2002 / Tan KR et al. CID 2013]*
- **Anti-TNF : pas d'effet ... sauf sur la fièvre**
- **Pentoxifylline, déféroxamine : échec mais séduisant**
- **Corticoïdes délétères mais fortes doses (études anciennes)**
- **Héparine : augmentation risque hémorragique**
- **N-Acétyl-Cystéine : échec** *[Dondorp A et al. CCM 2009]*

**Donc NON...**

# Traitements adjuvants : l'avenir ?

- **Inhibiteurs de la cytoadhérence : échec du levamisole**
  - *[Maude RJ et al. JID 2013]*
- **Immunomodulateurs (rosiglitazone...)** *[J Infect Dis. 2009;199:1536-45]*
- **Donneurs de NO (arginine...), NO inhalé**
- **Neuroprotecteurs**
  - **EPO** *[Bienvenu AL, Picot S. Methods Mol Biol 2013;982:315-24]*
  - **citicoline...**

**Etudes en cours ou à venir**

**Passer de l'expérimental... à la pratique**

**Mortalité APGI : 5 à 10%**  
**Comment progresser ?**





## **En France**

- **Améliorer la chimioprophylaxie**
- **Un message simple** (grand public/médecins)
- **Diagnostic plus rapide**
- **Pour traiter plus vite**
- **ACT pour les APS**
- **Artésunate iv pour les APG**
- **Améliorer la 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... (?)**



**A Vaccine for Malaria**  
Nicholas J. White, F.R.S.



HÔPITAL RICHAUD



LA MAISON DESPAIGNE

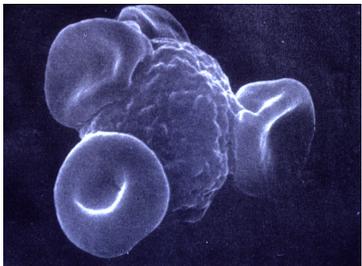


HÔPITAL ANDRÉ MIGNOT



BÂTIMENT SAU - SAMU 2012

# CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES



***Merci de votre attention***