



Actualités du paludisme

Jean-François FAUCHER

CHU Limoges

Marseille, Actualités du Pharo, le 5 octobre 2023



Dérivés de l'artémisinine et grossesse

Recommandations SPILF 2017



Molécules	1 ^{er} trimestre	2 ^{eme} et 3 ^{eme} trimestre
Quinine	Green	Green
Atovaquone-proguanil	Green	Green
A-L (Riamet)	Red	Green
DHA-PPQ (Eurartesim)	Red	Yellow

AL et autres CTA: Feu vert de l'OMS



Molécules	1 ^{er} trimestre	2 ^{eme} et 3 ^{eme} trimestre
Quinine		
Atovaquone-proguanil		
A-L (Riamet)		
DHA-PPQ (Eurartesim)		

Sauf pour SP-artésunate !

Marseille, Actualités du Pharo, le 5 octobre 2023

Kenya, Malawi, Tanzanie



Essai randomisé ; 1440 femmes enceintes par bras:

SP

VS

DHA-PPQ

VS

DHA-PPQ + Azithromycine

Kenya, Malawi, Tanzanie



	n/N (%)			Crude RR (95% CI)	p value	Adjusted RR (95% CI)	p value
	Group 1	Group 2					
Dihydroartemisinin-piperazine vs sulfadoxine-pyrimethamine							
Adverse pregnancy outcome (primary outcome)	403/1442 (27.9%)	335/1435 (23.3%)		1.20 (1.06-1.36)	0.0040	1.20 (1.06-1.36)	0.0035
Fetal loss*	32/1442 (2.2%)	27/1435 (1.9%)		1.18 (0.71-1.96)	0.52	1.18 (0.71-1.96)	0.52
LBW	145/1407 (10.3%)	101/1401 (7.2%)		1.44 (1.13-1.84)	0.0029	1.45 (1.14-1.84)	0.0027
Pre-term	98/1442 (6.8%)	96/1435 (6.7%)		1.02 (0.78-1.34)	0.88	1.02 (0.78-1.34)	0.86
SGA	305/1407 (21.7%)	235/1401 (16.8%)		1.30 (1.12-1.51)	0.0007	1.30 (1.12-1.51)	0.0006
Neonatal death	12/1246 (1.0%)	16/1230 (1.3%)		0.74 (0.35-1.56)	0.43	0.74 (0.35-1.56)	0.43

Meilleurs résultats avec SP, en comparaison de DHA-PPQ sur:
 retards de croissance intra-utérins
 petits poids de naissance

Kenya, Malawi, Tanzanie



	n/N (%)		Crude RR (95% CI)	p value	Adjusted RR (95% CI)	p value
	Group 1	Group 2				
Dihydroartemisinin-piperaquine plus azithromycin vs sulfadoxine-pyrimethamine						
Adverse pregnancy outcome (primary outcome)	396/1433 (27.6%)	335/1435 (23.3%)	1.16 (1.03-1.32)	0.017	1.17 (1.03-1.32)	0.015
Fetal loss*	36/1433 (2.5%)	27/1435 (1.9%)	1.33 (0.81-2.18)	0.25	1.33 (0.81-2.18)	0.26
LBW	132/1378 (9.6%)	101/1401 (7.2%)	1.33 (1.04-1.70)	0.024	1.33 (1.04-1.70)	0.023
Pre-term	90/1433 (6.3%)	96/1435 (6.7%)	0.94 (0.71-1.24)	0.66	0.94 (0.71-1.24)	0.68
SGA	301/1377 (21.9%)	235/1401 (16.8%)	1.28 (1.10-1.49)	0.0012	1.29 (1.11-1.50)	0.0011
Neonatal death	15/1227 (1.2%)	16/1230 (1.3%)	0.95 (0.47-1.91)	0.88	0.98 (0.49-1.97)	0.96

Meilleurs résultats avec SP en comparaison de DHA-PPQ + Azithro sur:
retards de croissance intra-utérins
petits poids de naissance

La suite?



DHA-PPQ + SP > SP ?



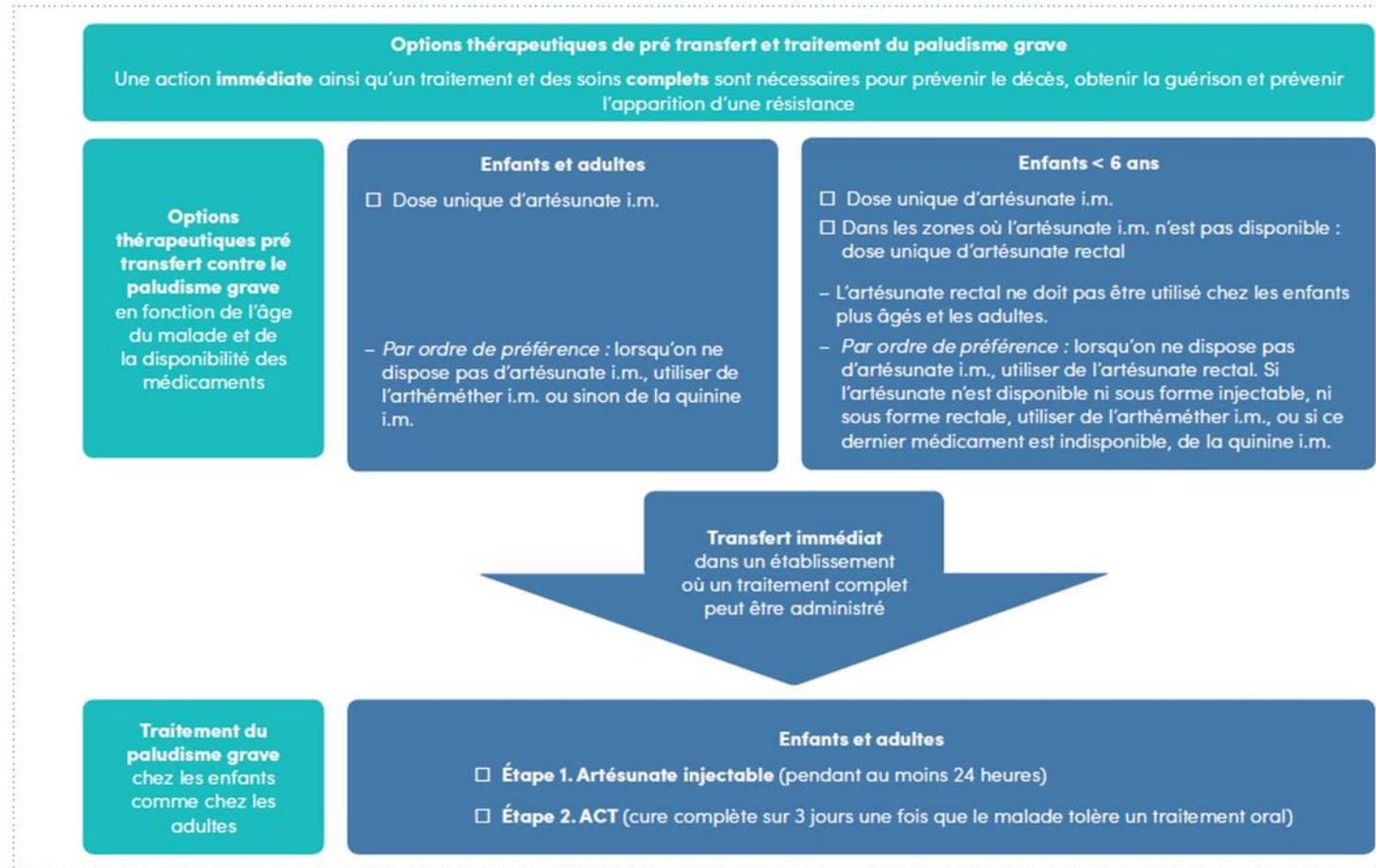
L'artésunate rectal: une intervention efficace en pratique?

Traitement pré-transfert - 2017



DIAGRAMME

Traitement de pré transfert et transfert immédiat pour recevoir un traitement complet du paludisme grave



Traitement pré-transfert



Enfants < 6 ans

- Dose unique d'artésunate i.m.
- Dans les zones où l'artésunate i.m. n'est pas disponible : dose unique d'artésunate rectal
- L'artésunate rectal ne doit pas être utilisé chez les enfants plus âgés et les adultes.
- *Par ordre de préférence* : lorsqu'on ne dispose pas d'artésunate i.m., utiliser de l'artésunate rectal. Si l'artésunate n'est disponible ni sous forme injectable, ni sous forme rectale, utiliser de l'arthéméther i.m., ou si ce dernier médicament est indisponible, de la quinine i.m.

GELER LE PROGRAMME !



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Effectiveness of rectal artesunate as pre-referral treatment for severe malaria in children under 5 years of age: a multi-country observational study

- Etude CARAMAL
- Données d'observation: RDC, Nigeria, Ouganda
- Pas de diminution de la létalité après le déploiement de cette mesure

Avis OMS 2022



- **Les pays qui n'ont pas encore introduit l'artésunate rectal pré-transfert mais qui envisagent de le faire doivent suspendre la mise en œuvre et attendre** les prochaines orientations de l'OMS sur les critères à remplir pour garantir l'utilisation efficace et sans danger de l'artésunate rectal.
- **Les pays qui ont déjà adopté et qui déploient l'artésunate rectal pré-transfert** doivent **d'urgence** examiner en détail les conditions dans lesquelles il est actuellement utilisé. Cela comprend les trois étapes du parcours de soins : i) diagnostic et administration de l'artésunate rectal ; ii) transfert immédiat des patients ; et iii) traitement complet avec au moins 24 heures d'artésunate injectable et trois jours de CTA. Les pays qui ont déjà adopté l'artésunate rectal pré-transfert sont encouragés à ne pas étendre son utilisation jusqu'à ce que l'OMS fournisse de nouvelles orientations.

INTENSIFIER LE PROGRAMME !



WHO should accelerate, not stall, rectal artesunate deployment for pre-referral treatment of severe malaria

Son déploiement est l'occasion d'élever le standard de soins à destination des populations les plus vulnérables



The wrongful indictment of pre-referral rectal artesunate further delays the roll-out of this lifesaving drug

Pre-referral rectal artesunate: no cure for unhealthy systems



L'utilisation de l'artésunate rectal comme traitement pré-transfert pour le paludisme grave à *Plasmodium falciparum*

Mise à jour 2023

Les pays qui mettent déjà en œuvre l'artésunate rectal pour le traitement pré-transfert du paludisme grave ou qui envisagent de le faire doivent :

- renforcer tous les aspects du parcours de soins d'un enfant gravement malade - de la formation adéquate des agents de santé communautaires, disposant de stocks suffisants d'artésunate rectal là où le besoin est le plus grand, au transfert rapide et à l'accès aux établissements de recours où administrer un traitement post-transfert complet du paludisme grave suivant les recommandations de l'OMS ;
- garantir un appui à la gestion adéquate de la chaîne d'approvisionnement et aux systèmes d'orientation des agents de santé communautaires et des établissements de santé vers les centres de traitement de recours, mesures essentielles pour que l'artésunate rectal ait l'impact voulu ;
- lever les obstacles qui entravent le transfert, ce qui améliorera les résultats non seulement pour le paludisme grave mais également pour d'autres maladies graves ; et
- veiller à une sensibilisation communautaire efficace afin d'améliorer les connaissances du paludisme grave, de ses causes, de sa dangerosité pour les enfants, des signes inquiétants à reconnaître et de la nécessité d'obtenir des soins rapidement en présence de ces signes.



Vecteurs



Efficacy of pyriproxyfen-pyrethroid long-lasting insecticidal nets (LLINs) and chlorfenapyr-pyrethroid LLINs compared with pyrethroid-only LLINs for malaria control in Benin: a cluster-randomised, superiority trial

Réduction de l'incidence du paludisme:

pyrithrénoides + cholfénapir (pyrrole) >> pyrithrénoides

cas de paludisme (+/- 600 enfants 6 mois-9 ans par groupe):

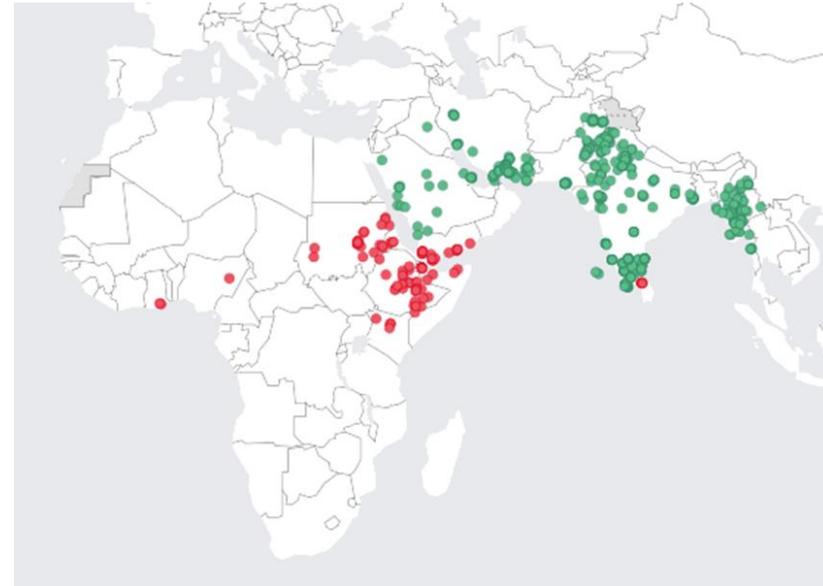
494 vs 897



Quand on arrive en ville

Stephensimania

- Djibouti (2012)
- Éthiopie (2016)
- Soudan (2016)
- Somalie (2019)
- Nigéria (2020)



Anopheles stefensi – Djibouti Déteecté à partir de 2012



Number of reported malaria cases in Djibouti, 2010–2020





Alerte vectorielle : invasion
et propagation d'*Anopheles
stephensi* en Afrique et à Sri Lanka

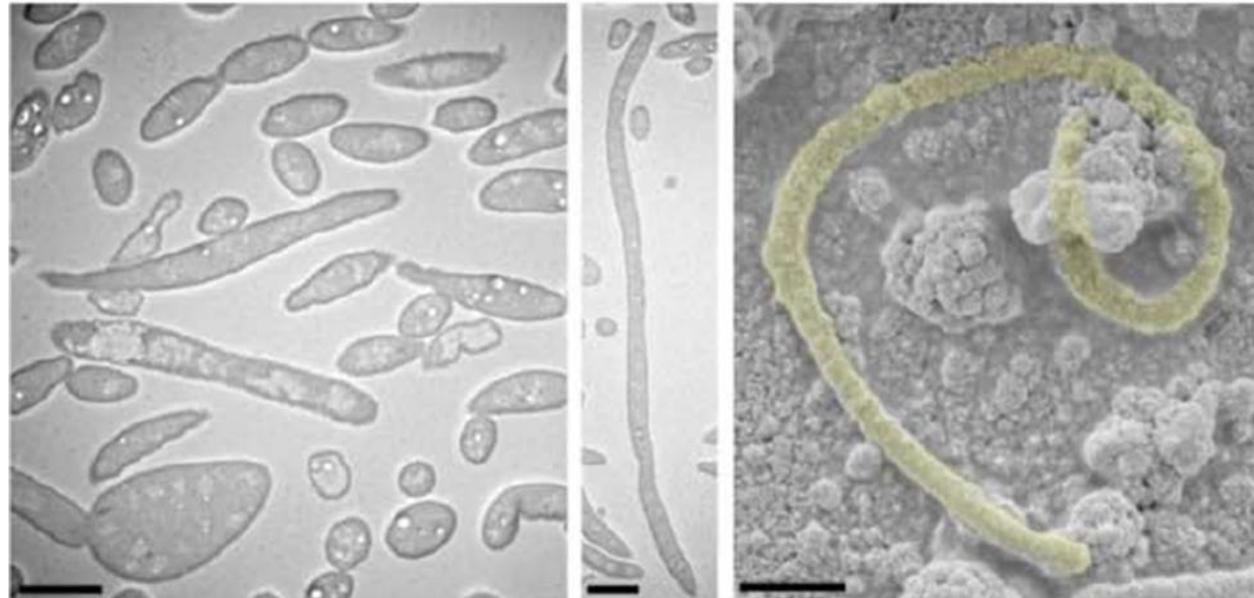
WHO initiative to stop the
spread of *Anopheles stephensi*
in Africa



Delftia tsuruhatensis TC1



Une arme biologique contre le paludisme?



Harmanes



AC monoclonaux en zone d'endémie

Traitement de masse par SP-primaquine et Stevens Johnson

Prévention de la chimiorésistance: CTA triple



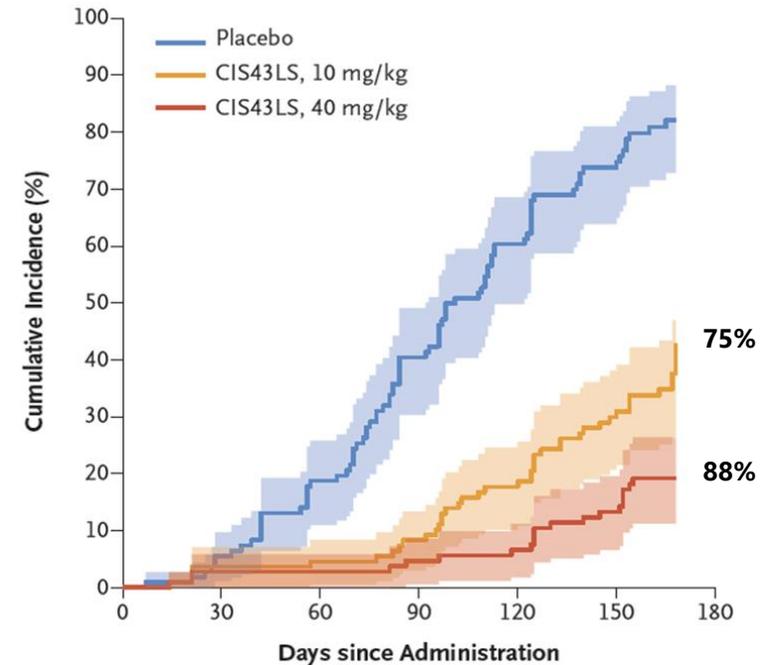
Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali

CIS43LS

Applications en zone d'endémie:

Paludisme saisonnier?

Paludisme de la grossesse?



No. at Risk

Placebo	110	100	86	63	42	26
CIS43LS, 10 mg/kg	110	104	103	98	88	74
CIS43LS, 40 mg/kg	110	105	104	101	97	90

Figure 2. Kaplan–Meier Plot of Efficacy against *P. falciparum* Infection.

SP et Stevens-Johnson (Lyell)



42249 exposés à SP + primaquine

4 cas

3 hospitalisations

0 décès

Covid récent: 3/4

HLA A*29 and B*44:03



Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea



Après le Rwanda et l'Ouganda, l'Erythrée

CTA « triples » ou TACT



Artémether-luméfantrine + amodiaquine (Combo en développement ; MMV)

Artésunate-méfloquine + pipéraquline

Ganaplacide-Luméfantrine vs Artéméther-Luméfantrine



Ganaplacide (KAF156) plus lumefantrine solid dispersion formulation combination for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, controlled, phase 2 trial



Mosquirix ou pas Mosquirix?



RTS,S/AS01 malaria vaccine—proven safe and effective?

- Etude pilote prévue pour 4 ans
- Biais induit par le déroulement de étude
- Effet du vaccin sur la mortalité à 2 ans peu convainquant
- Une surmortalité chez les filles non exclue
- Davantage de transparence serait la bienvenue



The bumpy road to malaria vaccination

The first malaria vaccine finally has the green light, but it might take years for children to see the benefit.

Une distorsion énorme entre l'offre et le nombre d'enfants éligibles ...

Mosquirix bientôt complété par R21?



- Vaccin R21 approuvé par le Ghana
- Plus efficace que le Mosquirix
- Présenté comme un éventuel complément au Mosquirix sur le site GAVI.org
 - Essai de phase 3 du R21 aidant ...

OUI !



Conseils actualisés en matière de vaccination : l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme

2 octobre 2023 | Communiqué de presse | Genève

Marseille, Actualités du Pharo, le 5 octobre 2023



Nosocomial Malaria Transmissions Resolved by Genomic Analyses—A Retrospective Case Report Study in France: 2007–2021

- De 2007 à 2021
- 6 cas (dont 4 pdt Covid) ; falciparum
- Pas de voyage
- Un passé récent d'hospitalisation
- Hospitalisation concomitante à un cas d'importation
- Analyse génotypique
- Mode de contamination pas identifié



CTA « triples » ou TACT



Y croire sur des éléments empiriques

2022

OPINION

Open Access

Challenges in the clinical development pathway for triple and multiple drug combinations in the treatment of uncomplicated falciparum malaria



CTA « triples » ou TACT



Y croire sur la base de modélisations

Mutation C580Y Pfkkelch13

Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39914-3>

Preventing antimalarial drug resistance with triple artemisinin-based combination therapies

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02551-w>

Modeling policy interventions for slowing the spread of artemisinin-resistant *pfkelch* R561H mutations in Rwanda

Symposium du CMIT

« Actualités en médecine tropicale »

