

## Mémoire de capacité de médecine tropicale 2008-2009

Paludisme à *P.vivax*, situation en  
Guyane Française  
Analyse d'un essai clinique  
(Chloroquine 25mg/kg versus 35mg/kg)

20/10/2009

1

## Université Victor Segalen Bordeaux 2 Centre René Labusquière

- Présenté par Firas ABBAS
- Directeur : Dr Félix DJOSSOU
- Rapporteur : Dr pascal MILLET
- Jury  
Président : Pr D. MALVY  
Membres : Dr BA. GAÛZERE – Dr K. EZZEDINE  
DR TH. PISTON – Dr MC. RECEVEUR

20/10/2009

Firas ABBAS

2

## Introduction-1

- Le paludisme reste toujours la maladie parasitaire mondiale n° 1, et plus de 2 milliards d'individus y sont constamment exposés.
- Le *Plasmodium vivax* est le 2<sup>ème</sup> espèce la plus importante à l'origine de cas de paludisme chez l'homme, représente près de 40% des cas de paludisme dans le monde et est l'espèce dominante en dehors de l'Afrique.
- La répartition des formes plasmodiales en Guyane Française montre une prédominance des formes à *P.vivax* (75%); les autres formes étant presque exclusivement des formes à *P.falciparum*.

20/10/2009

Firas ABBAS

3

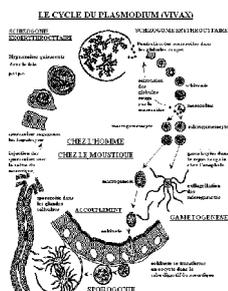
## Introduction-2

- Parmi les 4 espèces de *Plasmodium* qui parasitent l'homme, seul *P.vivax* et *P.ovale* forment des hypnozoïtes, stades parasitaires hépatiques qui peuvent entraîner de nombreuses rechutes des semaines ou des mois après la primo-infestation. Ainsi, une infestation unique peut provoquer des accès palustres répétés

20/10/2009

Firas ABBAS

4



20/10/2009

Firas ABBAS

5

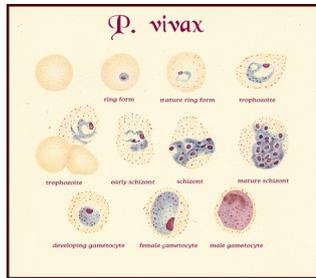
## Diagnostic

- L'accès palustre est défini par le portage de *Plasmodium* asexué par un patient présentant ou ayant présenté un épisode fébrile dans les 24h précédentes.
- Le diagnostic individuel et le suivi thérapeutique reposent sur l'examen parasitologique du sang par microscope (frottis mince et goutte épaisse) ou par les tests de diagnostic rapide qui dépistent des Ag sériques spécifiques des *Plasmodium* par une technique d'immunochromatographie sur sang total.

20/10/2009

Firas ABBAS

6



20/10/2009

Firas ABBAS

7

## Clinique du Paludisme à P.vivax -1

- **Accès de primo infestation**
  - incubation : silencieuse, dure 2 à 3 semaines voire plusieurs mois.
  - invasion : progressive avec passage insensible à la phase d'état.
  - phase d'état : fièvre, embarras digestif, état de malaise, herpès péri labial...
  - évolution : les signes s'amendent en 24h à 48h sous traitement. Mais si l'accès est négligé : passage à un accès dite de « tierce bénigne », accès rémittent sévère si l'infestation es importante, passage en quelques semaines ou mois au paludisme viscéral évolutif

20/10/2009

Firas ABBAS

8

## Clinique du Paludisme à P.vivax -2

- **Accès dit de « tierce bénigne »**
  - prodromes brefs et toujours identiques pour chaque malade.
  - phase d'état : évolue en 3 phases bien distinctes et spectaculaires; frissons et froid (1h), phase de chaleur (2 à 7h) puis phase de sueurs (2h)
- **Le paludisme viscéral évolutif**  
c'est l'ancienne « cachexie palustre »  
fébricule permanent, subictère ou ictère franc, splénomégalie, anémie sévère, leuco-neutropénie, asthénie, anorexie, retard statur-pondérale et cachexie progressive.

20/10/2009

Firas ABBAS

9

## Traitement du paludisme simple à P.vivax

1. **Infestation par les stades sanguins** : Chloroquine 25mg/kg. En ce qui concerne le P.vivax chloroquinorésistant; peu de données existent sur les réponses au traitement tel que l'amlo diaquine, méfloquine et les dérivés de l'artémisine.
2. **Stade hépatique de l'infestation** : pour obtenir une cure radicale, il faut prévenir les rechutes en administrant de la Primaquine pendant 14 jours. La dose orale habituelle chez l'adulte est de 15mg de base/jour. Le risque hémolytique impose que soit recherché un déficit en G6PD.

20/10/2009

Firas ABBAS

10

## Traitement du paludisme grave à P.vivax

- Bien que le paludisme à P.vivax soit considéré comme bénin, il peut également très occasionnellement entraîner une maladie fébrile et débilitante ou une maladie grave comme le paludisme à P.falciparum. le traitement et la prise en charge rapides et efficaces des cas doivent être les mêmes que pour les cas de paludisme graves et compliqués à falciparum.

20/10/2009

Firas ABBAS

11

## Résistance de P.vivax

- La résistance est l'aptitude d'une souche de plasmodium à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures à celles ordinairement recommandée, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet.
- La résistance de P.vivax aux médicaments est rare et généralement limitée à la chloroquine, résistance qui a été rapportée pour la 1<sup>ère</sup> fois à la fin des années 80 en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Indonésie. On a depuis observé au Brésil, en Colombie, en Ethiopie, au Guatemala, au Guyana, en Inde, en République de Corée, au Myanmar, aux Iles de Salomon, en Thaïlande et en Turquie une véritable chloroquinorésistante en foyers, ou des échecs prophylactique et/ou thérapeutiques qui ne sont pas nécessairement liés à une véritable résistance.

20/10/2009

Firas ABBAS

12

## Analyse d'un essai clinique Introduction-1

- Le traitement curatif d'un accès palustre à P.vivax de l'adulte ou de l'enfant, repose sur la Chloroquine donné par voie orale, en l'absence de troubles digestifs pouvant gêner l'administration et/ou l'absorption digestive du médicament. Lorsque la voie orale est impossible, le traitement peut être débuté par Quinine par voie injectable.

La posologie de Chloroquine recommandée par la 3<sup>ème</sup> conférence de consensus sur le paludisme en Guyane (2002) est de 25mg/kg répartis en 3 jours.

20/10/2009

Firas ABBAS

13

## Analyse d'un essai clinique Introduction-2

- L'observation de plus en plus fréquente de rechutes dans les 4 semaines suivant ce traitement a amené l'équipe médicale locale à s'interroger sur l'occurrence d'une baisse de sensibilité, voir d'une résistance de P.vivax à la Chloroquine.
- Devant ces interrogations et pour tenter de les documenter; un essai clinique est lancé : Chloroquine 25mg/kg en 3 jours versus 35mg/kg en 4 jours.

20/10/2009

Firas ABBAS

14

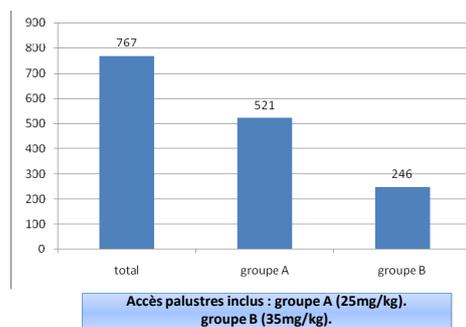
## Matériel et méthodes

- Tous les dossiers « exploitables » des patients hospitalisés au centre hospitalier de Cayenne ou soignés par les centres de santé pour un accès palustre simple à P.vivax exclusif et traité par Chloroquine entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2006 et le 31 Décembre 2008. le diagnostic était retenu devant l'association des critères cliniques définis par l'OMS et une confirmation parasitologique microscopique ou par test de diagnostic rapide.
- Les paramètres analysés sont le taux de réponse clinique adéquate et le taux d'échec thérapeutique au traitement après J0 selon les critères de l'OMS.
- L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le test de chi-deux Pearson.

20/10/2009

Firas ABBAS

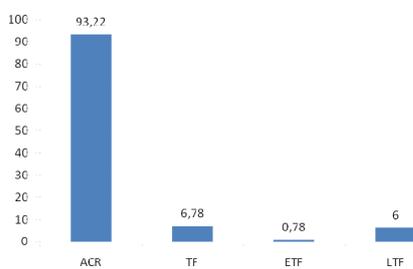
15



20/10/2009

Firas ABBAS

16

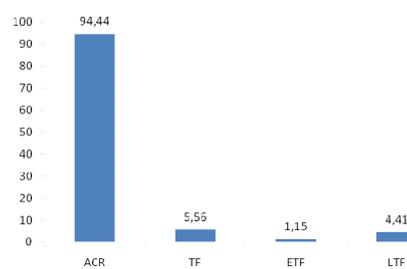


ACR (Appropriate Clinical Response) : réponse clinique adéquate  
TF (Treatment Failure) : échec thérapeutique. ETF (Early Treatment Failure) : échec thérapeutique précoce. LTF (Late Treatment Failure) : échec thérapeutique tardif.

20/10/2009

Firas ABBAS

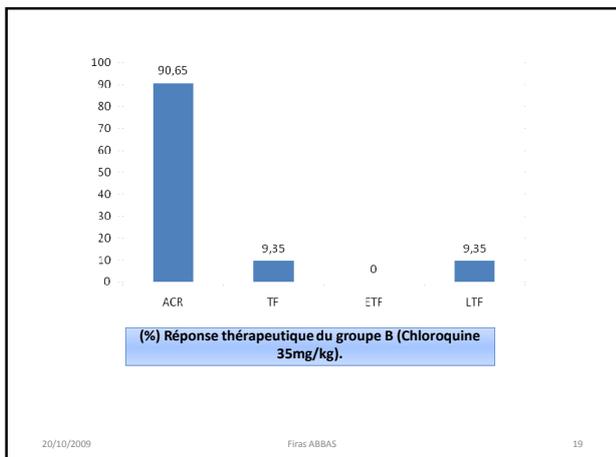
17



20/10/2009

Firas ABBAS

18

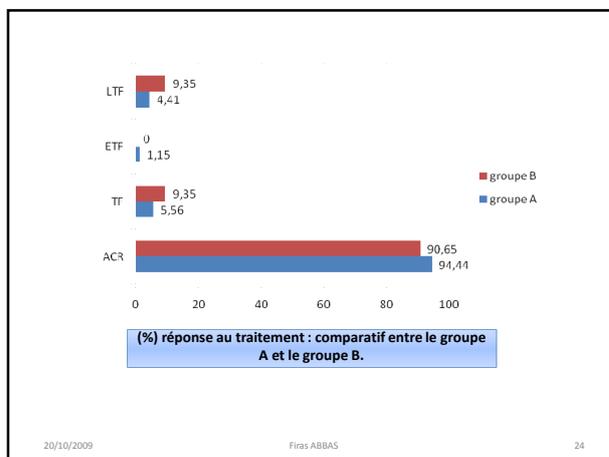
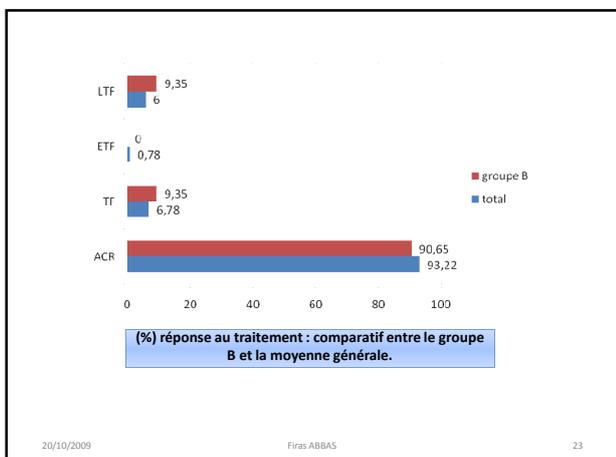
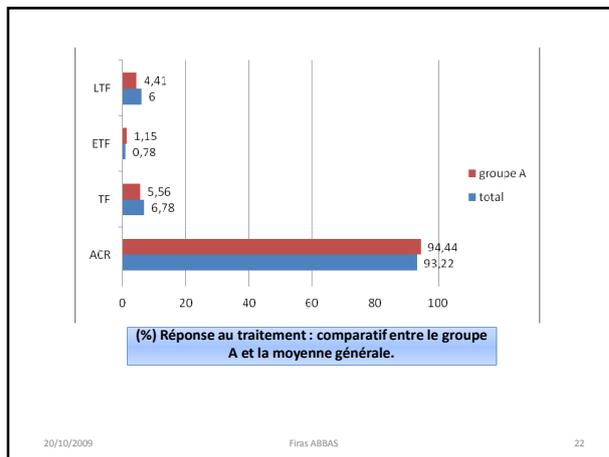


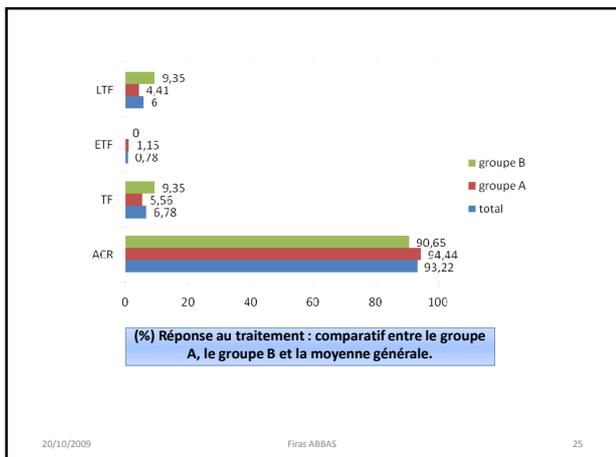
### Discussion

- Cette étude du fait de son caractère rétrospectif, accuse quelques biais méthodologiques :
  - seuls 4 centres de santé ont assumé une traçabilité exploitable des fiches techniques destinées au suivi de cette étude.
  - aucun dosage de la chloroquinémie n'a été réalisé au moment de la récurrence des 119 accès « récidivants » inclus dans cet essai.
  - enfin, il n'a pas été possible de vérifier l'observance du traitement en dehors des patients ayant bénéficié d'une hospitalisation.

### Résultats

- L'analyse rétrospective des dossiers de 780 accès palustre à P.vivax ne permet pas de conclure une éventuelle supériorité du protocole (35mg/kg) par rapport à la posologie recommandée par la 3<sup>ème</sup> conférence de consensus.
- Néanmoins, un taux d'échec thérapeutique à 6.78% nécessite une surveillance rigoureuse pour déterminer les tendances géographiques et la propagation de la pharmaco résistance.





20/10/2009

Firas ABBAS

25

### Conclusion-1

- Il n'existe actuellement aucun test réalisable au chevet du malade pour déterminer la sensibilité de la plasmodie aux antipaludiques. Une surveillance est donc nécessaire pour déterminer les tendances géographiques de cette sensibilité et l'émergence et la propagation de la pharmaco-résistance. Les renseignements obtenus permettront d'orienter les choix en matière de traitement et d'anticiper les caractéristiques futures de la résistances.

20/10/2009

Firas ABBAS

26

### Conclusion-2

- Le génotypage du P.vivax peut permettre de distinguer une ré infestation par les formes hépatiques d'une recrudescence et de l'acquisition d'une nouvelle infestation, mais il n'est pas possible de faire la distinction de manière fiable entre une rechute et une recrudescence, car elles sont issues de la même infestation.
- Toute infestation à P.vivax qui réapparaît dans les 28 jours, quelle qu'en soit l'origine, doit être résistante à la Chloroquine à condition qu'un traitement suffisant ait été administré

20/10/2009

Firas ABBAS

27

### Conclusion-3

- Dans le cas de la Chloroquine, une absorption suffisante peut être confirmée par la mesure de la concentration dans le sang total au moment de la récurrence. Toute infestation à P.vivax qui s'est développée in vivo alors que la concentration du sang en Chloroquine était > 100ng/ml doit être chloroquinorésistante.
- La culture in vitro à court terme permet l'évaluation de la sensibilité in vitro.
- Il n'y a pas pour l'instant de marqueur moléculaire identifié pour la chloroquinorésistance.

20/10/2009

Firas ABBAS

28

Réponse au traitement après J0 : critères OMS-WHO (2006)	
A.C.R.	Frottis négatif à J14 (sans tenir compte de la température)
Réponse Clinique Adéquate (appropriée clinical response)	en l'absence antérieure de signes ETF, LTF
L'un ou l'autre des 2 critères ci-contre.	Température > 37,5° à J14 (sans tenir compte de la parasitémie) en l'absence antérieure de signes ETF, LTF
E.T.F.	1-aggravation des signes cliniques à J1, J2 ou J3 (sans tenir compte de la température)
Echec Thérapeutique Précoce (Early Treatment Failure)	2-parasitémie plus importante à J2 qu'à J0
constatation d'1 ou plusieurs des 4 critères suivants.	3-température supérieure à 37,5° à J3 en présence d'une parasitémie persistante (et d'une élévation thermique notable en zone de transmission modérée)
	4-parasitémie à J3 supérieure à 25% de son chiffre initial à J0
L.T.F.	1-signes de gravité ou aggravation des signes cliniques: n'importe quel jour de J4 à J14 en l'absence antérieure de signes ETF
Echec Thérapeutique tardif (late treatment Failure)	2-en zone de forte transmission: T° > 37,5° n'importe quel jour de J4 à J14 sans avoir rencontré de signe antérieur d'E.T.F.
constatation de l'un ou l'autre des critères suivants	3-en zone de faible transmission: parasitémie + température > 37,5° n'importe quel jour J24-J28 sans avoir rencontré de signes antérieur d'E.T.F.
L.P.F.	1-en zone de forte transmission: parasitémie à J14 avec une température < 37,5 en l'absence de tout signe antérieur de ETF/LTF
Echec parasitologique Tardif (Late Parasitological failure)	2-en zone de transmission modérée: parasitémie n'importe quel jour de J7 à J28 avec une température < 37,5 en l'absence de signes antérieur de ETF/LTF

20/10/2009

29

**Merci pour votre attention**

20/10/2009

Firas ABBAS

30