

PALUDISME A PLASMODIUM VIVAX

UNE MALADIE TROPICALE A NE PAS NEGLIGER...
UN PARASITE EN EVOLUTION...
UNE FIEVRE QUI N'EST PAS TOUJOURS BENIGNE...
DES RESISTANCES A SURVEILLER...

Dr B.KUCHLY
Capacité de Médecine Tropicale 2012

CAS CLINIQUE

- Mr X, 63 ans, sans antécédent, rentre en France après un séjour de 3 semaines en Guyane française, en forêt, près du Maroni. Il n'a pris aucune prophylaxie anti palustre.
 - 12 jours après son retour, il consulte son médecin pour fièvre, diarrhée, asthénie. Celui-ci prescrit une recherche d'hématozoaires du paludisme
 - Le frottis sanguin réalisé retrouve un bi parasitisme: trophozoites de *P. Falciparum* parasitant 21% des hématies et schizontes jeunes de *P. vivax* parasitant 0,1% des hématies
- »Le patient est admis aux urgences

Arrivée aux urgences

- fièvre= 39°, asthénie, subictère, pétéchies des membres inférieurs, pas de signes de choc , examens neurologique et pulmonaire normaux.
- Biologie: Hb=14,4g GB= 7 900 Plaquettes=10 000 CRP=185
Urée=14,3 mM/L Créat=160μM/L Bili Totale = 111μM/L
SGOT=178 SGPT=153 GGT=157 PAL=257
Radiographie pulmonaire et ECG normaux
» le malade est mis sous Quinine IV 25mg/kg/j et admis en réanimation
(critères de gravité: parasitémie>4%,bili totale >50μM/L)

Aggravation initiale

- Sous quinine et doxycycline 200mg/kg/j: apparition à J1 d'un syndrome confusionnel fluctuant puis de troubles de vigilance(somnolence)
- l'ictère est franc (bilirubine 146μM/L), l'insuffisance rénale s'est aggravée(CI de Créat=26ml/mn), de même que la thrombopénie (3 000 plaquettes)
- Le malade reçoit une transfusion plaquettaire
- Le frottis à J2 retrouve des trophozoites de *P.falciparum* parasitant 8% des hématies et des schizontes de *P.vivax*

Amélioration

- A partir de J3, régression du syndrome confusionnel, amélioration de la vigilance, régression de la thrombopénie, diminution de la bilirubine, normalisation progressive de la fonction rénale
- Apparition d'une anémie qui se majore jusqu'à 7g d'Hb avant de se corriger en 3 semaines
- Le frottis de J7 ne retrouve que des gamétocytes de *P.falciparum* parasitant < 0,1% des Hématies
- Quinine et doxycycline sont arrêtés à J8.
- Mr X sort de l'hôpital à J12. Ses paramètres biologiques sont normalisés à J21 hormis une anémie à 10g d'Hb

Reviviscences

- 16 jours après sa sortie le patient est réadmis aux urgences pour fièvre.
- Le frottis retrouve des trophozoïtes de *P.vivax*. Aucun signe de gravité clinique ou biologique n'est noté
- Le malade reçoit 500mg/j de chloroquine pendant 5 j
- Le frottis à J6 retrouve encore de rares trophozoïtes de *P.vivax*, le frottis de J14 est négatif.
- L'activité G6PD est normale, une demande d'ATU pour traitement par primaquine est envoyée
- 50 jours après le premier accès, un nouvel accès de reviviscence palustre à *P.vivax* survient, sans signe de gravité.
- Mr X reçoit 15mg /j de primaquine pendant 15 j
- Aucun nouvel accès de reviviscence palustre n'est signalé par la suite

Parametres biologiques

	J1	J2	J3	J4	J7	J11	J28
Hb	14,3	14,4	11,3	10,1	7	8,4	7,4
plqttes	10 000	3 000	180 000	340 000	245 000	431 000	341 000
creat		170	128	166	67	61	
bicar		29		28		28	
bilirub		113		146	29,8	23,9	9,3
parasit	10%	21,1%	8%	10%	0,05%	NC	NC
P. falcis	Tropho	Tropho	Tropho	Tropho Schizon Gameto	Tropho Gameto	Gameto	o
P.vivax	Tropho	Tropho jeunes Schizon	Schizon	o	o	o	Tropho

REVUE DE LA LITTERATURE

- EPIDEMIOLOGIE

Maladie tropicale négligée, peu importée en France

- PATHOGENIE

Parasite en évolution

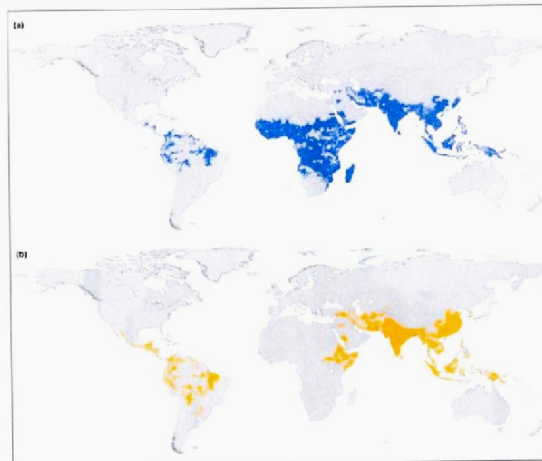
- CLINIQUE

Existence de formes graves

- TRAITEMENT

Résistances à la chloroquine

Epidémiologie 1: *P.falci* et *P.vivax*



Epidemiologie 2: répartition

- Plasmodium vivax a été répandu jusqu'au 68°N= Finlande . Eradiqué au milieu du XX ème siècle
- actuellement : plasmodium le plus répandu dans les zones d'endémie palustre sauf en Afrique sub saharienne (absence de l'antigène DUFFY)
- Menace 41% de la population mondiale
- Corée=limite d'expansion au nord, Méditerranée=cas autochtones (Grèce)
- France: seulement 7,35% des paludismes d'importation (93% des pays de contamination sont en Afrique) contre 23% aux USA
- 84% des paludismes des soldats au retour de Guyane Française dus à Plasmodium vivax

Epidémiologie 3: maladie négligée

- 10 à 30 accès /vie: incapacitante
- Morbidité chez enfants/nourrissons
- Difficultés de lutte:
 - absence de culture in vitro
 - faibles taux de parasitémie: microscopistes entraînés
 - hypnozoïtes dormants: accès de reviviscence
 - Vecteurs adaptés aux climats tempérés, aux zones urbaines
 - Résistances aux traitements
 - Amino-8-quinoléines seules actives sur hypnozoïtes

Pathogenie 1: cycle anophélien

- Parasite adapté aux hommes depuis plus longtemps que *P.falciparum*
- Polymorphisme génétique plus important que *P.falciparum* car recombinaisons méiotiques même en zone de faible transmission
- Cycle anophélien plus court que *P.falciparum*, pouvant s'effectuer à une température plus basse
- Vecteurs restant semi actifs l'hiver dans les habitations
- Propagation par les porteurs d'hypnozoïtes

Pathogénie 2: cycle hépatique

- Cycle hépatique plus long que *P.falciparum*: hypnozoïtes hépatiques à l'origine des reviviscences
- Périodicité variable des rechutes
- piquûres d'anophèles non infectés activant les hypnozoïtes?
- *Plasmodium vivax* de reviviscence différent dans 50 à 70% de celui de primo-infection:
 - reactivation d'hypnozoïtes anciens?
 - Devenir différents clones des après infection polyclonale?
 - Effet de l'immunité de l'hôte ?

Pathogénie 3: cycle erythrocytaire

- *P. vivax* infecte les hématies jeunes: parasitémie plus faible que *P.falciparum*
- Seuil pyrogène plus bas que pour *P.falciparum*
- Présence nécessaire de antigène Duffy= récepteur DARC pour la pénétration du mérozoïte de *P.vivax* dans l'hématie
- Phénotype Duffy négatif= Fy(a-b-) très prédominant en Afrique subsaharienne: protection contre *P.vivax*
- **MAIS:**

Pathogénie 4: récepteur Duffy?

- JR Ryan 2006 : enfants Duffy négatifs infectés par *P.vivax* au Kenya
- CE Cavasini 2007 : idem en amazonie
- D.Ménard 2010 : 8,8% de patients Duffy négatifs infectés par *P.vivax* à Madagascar dont 4,9% de paludisme clinique
- C.Mendès 2011: transmission active de *P.vivax* en Angola et en Guinée équatoriale. Individus Duffy négatifs infectés par 2 souches différentes
 - » *P.vivax* évolue et utilise d'autres récepteurs que Duffy pour envahir les hématies

Pathogénie 5:

- *P.vivax* exprime des protéines à la surface des hématies infectées, il peut entraîner la formation de rosettes
- Est-il capable d'entraîner une cytoadhérence des hématies infectées?
 - » possibilité de formes graves
- L'élimination des hématies non infectées mais ayant été la cible d'une infection avortée par *P.vivax* est 4,25 fois plus importante que pour *P.falciparum*
- *P.vivax* inhibe directement l'érythropoïèse
 - » fréquence d'anémies sévères

Clinique1: mortalité formes graves

- Malariothérapie historique à *P.vivax*= 7% mortalité
- Multiplication des études sur cas graves de paludisme à *P.vivax* depuis 2000
- Hétérogénéité des études: populations inhomogènes , méthodes d'identification des espèces, degré de prise en compte des comorbidités, résistance des plasmodiums différentes
- Mortalité du paludisme à *P.vivax*=1,6% (Tjitra)
- Mortalité du paludisme grave à *P.vivax*=4 à 25% selon les études
- Mortalité des infections mixtes *P.falci*+*P.vivax*=31%

auteurs	année	N patients	Dg espèce	lieu	% F.graves
Muhlberger	2004	618	microscope	Europe (importé)	0,6%
Barcus	2007	1135	microscope	Nvelle Guinée	3,2%
Genton	2008	1946	microscope	Papouasie Nvelle Guin	9% 14%<2ans
Tjitra	2008	2937	microscope	Papouasie	23%
Kochar	2009	456	TDR+ microscope +PCR	Inde	8,77%
Manning	2011	340	Microscope + PCR	Papouasie Nvelle Guin	7,9%
Shalkh	2012	128	NC	Pakistan	31%
Sharma	2012	105	NC	Inde	43,8%
Lança	2012	91	Microscope +/- PCR	Brésil	18,7%
Mahgoub	2012	298	microscope	Soudan	6,04%

Clinique 3: fqce complications

etudes	Hémato.	Respirat.	Nephrol.	Hepatiq.	Neurol.	Choc/Ac
Barcus	66,66%	5,55%	11,1%	27,77%	8,33%	8,33%
Genton	18,6%	65,5%	NC	NC	25,6%	NC
Tjitra	87%	11,5%	NC	NC	6,22%	NC
Kochar	32,5%	10%	45%	57,5%	12,5%	7,5%
Manning	11,1%	29,6%	3,7%	0%	29,6%	18,5%
Sharma	85,7%	NC	NC	NC	NC	NC
Lança	83,33%	66,66%	NC	NC	NC	54,16%
Mahgoub	33,3%	NC	5,5%	27,5%	11,1%	16,7%

Clinique: types complications

- Le SDRA est la complication la plus souvent observée.
- Les complications respiratoires sont plus fréquentes qu'avec *P.falciparum*
- Etat de choc et défaillance multiviscérales viennent en 2^{ème} position en fréquence
- *P.vivax* entraîne plus fréquemment une anémie sévère que *P.falciparum*
- Une thrombopénie sévère est plus fréquente qu'avec *P.falciparum*
- Des ruptures de rate sont possibles
- *P.vivax* est responsable de 12,3% des insuffisances rénales aiguës liées au paludisme en Inde
- Les complications neurologiques sont beaucoup plus rares qu'avec *P. falciparum*

Clinique 5: Infections mixtes

- L'examen microscopique sous estime les infections mixtes
- Elles représentent 25 à 50% des infections paludéennes en Thaïlande où
 - P. vivax* apparait chez 35% des patients après traitement de *P.falciparum*
 - P.falci* apparait dans 9% des cas après traitement de *P.vivax*
- Les infections mixtes sont plus sévères que les monoinfections

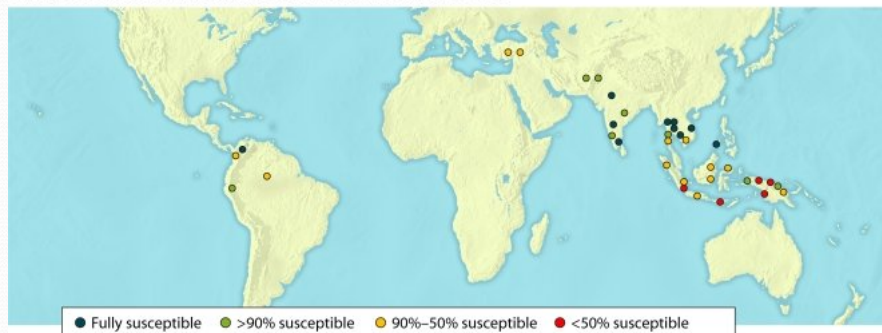
Traitement 1: Objectifs

- traiter le paludisme aigu et éliminer les hypnozoïtes hépatiques pour éviter les reviviscences

Traitement 2: molécules actives sur les formes erythrocytaires

- Chloroquine : résistances depuis 1989
- C.T.A: efficacité plus grande que chez *P.falci*.éviter artésunate+sulfadoxine pyriméthamine (résistances)

Survey of Resistance to Chloroquine in *Plasmodium vivax* : 1998–2008



Traitement 3: molécules actives sur les formes hépatiques

- Primaquine: risque hémolyse si déficit en G6PD (>30% en Azerbaïdjan)
- Déficit en G6PD: héréditaire récessif lié à X
- à rechercher à distance de l'accès palustre
- activité enzymatique variable:
 - Variants « africains »: hémolyse modérée
 - Variants « méditerranéens »: hémolyse sévère
- Résistance à la primaquine?
- Bulaquine, tafénoquine

Traitement 4: stratégies thérapeutiques

- Formes graves: Artésunate ou Quinine IV
- Formes simples erythrocytaires:
 - Chloroquine 25mg/kg en 3j (10mg/kg J1-J2, 5mg/kg J3)
 - CTA: DHA+PPQ ou AS+AQ ou AS+MQ
- Puis Primaquine 0,5mg/kg /j (sans dépasser 30mg/j chez enfant) pendant 14 jours
- En cas de déficit modéré en G6PD: 0,75mg/kg 1 fois/semaine pendant 8 semaines
- Débuter la primaquine dès le premier accès à la suite immédiate du traitement schizonticide erythrocytaire

Merci de votre attention

