

PH Consigny, A Durand, P Parize
Consultation de Maladies Infectieuses,
Tropicales et de Médecine des voyages.
Centre Médical de l'Institut Pasteur,
Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur



Mme C, 25 ans, consulte le 18/01/2018 pour syndrome fébrile au retour du Cambodge et du Viet Nam.

Antécédent de varicelle dans l'enfance.

Voyage du 11/11/2017 au 20/12/2017 : au Cambodge «un peu partout» (y compris zones rurales, villages, forêts, camping), puis au Viet Nam (1 semaine à Hô-Chi-Minh-Ville).

Pas de chimioprophylaxie antipaludique sur place.

Vaccins à jour pour le voyage : dTPca, HA / HB, ROR, typhoïde, encéphalite japonaise, (meningo ACYW, fièvre jaune).

- **A la fin de son séjour :**
 - Apparition d'une asthénie et de céphalées le 14/12/2017, puis rapidement d'une fièvre à 40°C.
 - ↳ Consultation à Hô-Chi-Minh-Ville : diagnostic (biologique) de « paludisme » posé sur place le 17/12.
 - ↳ Traitement par « ARTERAKINE » (DHA 40 + pipéraquine 320) 3 cps par jour du 17 au 23/12, pris à jeun.
 - ↳ Evolution favorable au plan clinique (apyrexie à J3) et parasitologique (contrôle FGE le 23/12 négatif).
- **Après son retour, nouvel épisode fièvre à 39°5, isolée, le 17/01/2018.**

Quel(s) diagnostic(s) évoquer ?

- 1. Dengue**
- 2. Paludisme**
- 3. Fièvre typhoïde**
- 4. Borréliose récurrente**
- 5. Scrub typhus**
- 6. Leptospirose**

1. Dengue

2. Paludisme

3. Fièvre typhoïde

4. Borréliose récurrente

5. Scrub typhus

6. Leptospirose

**Paludisme = seul diagnostic compatible avec un délai
d'incubation > 3-4 semaines**

➤ Confirmation biologique :

- Frottis/GE (+) à *Plasmodium falciparum* (parasitémie 0,75%)
- TDR (+) en AgHRP2 et pLDH / NFS : GB = 2.7 G/L, plaq = 54 G/L, Hb 10g/dl

Explications possibles pour ce probable « échec thérapeutique tardif »

- 1. Prise à jeun inadéquate du traitement**
- 2. Posologie non adaptée au poids (55kg)**
- 3. Résistance aux dérivés d'artémisinine**
- 4. Résistance à la pipéraquine**
- 5. Prise au VN d'un médicament contrefait**

- 1. Prise à jeun inadéquate du traitement**
- 2. Posologie non adaptée au poids (55kg)**
- 3. Résistance aux dérivés d'artémisinine**
- 4. Résistance à la pipéraquine**
- 5. Prise au VN d'un médicament contrefait**

Prise en charge ambulatoire décidée

Quel traitement privilégier ?

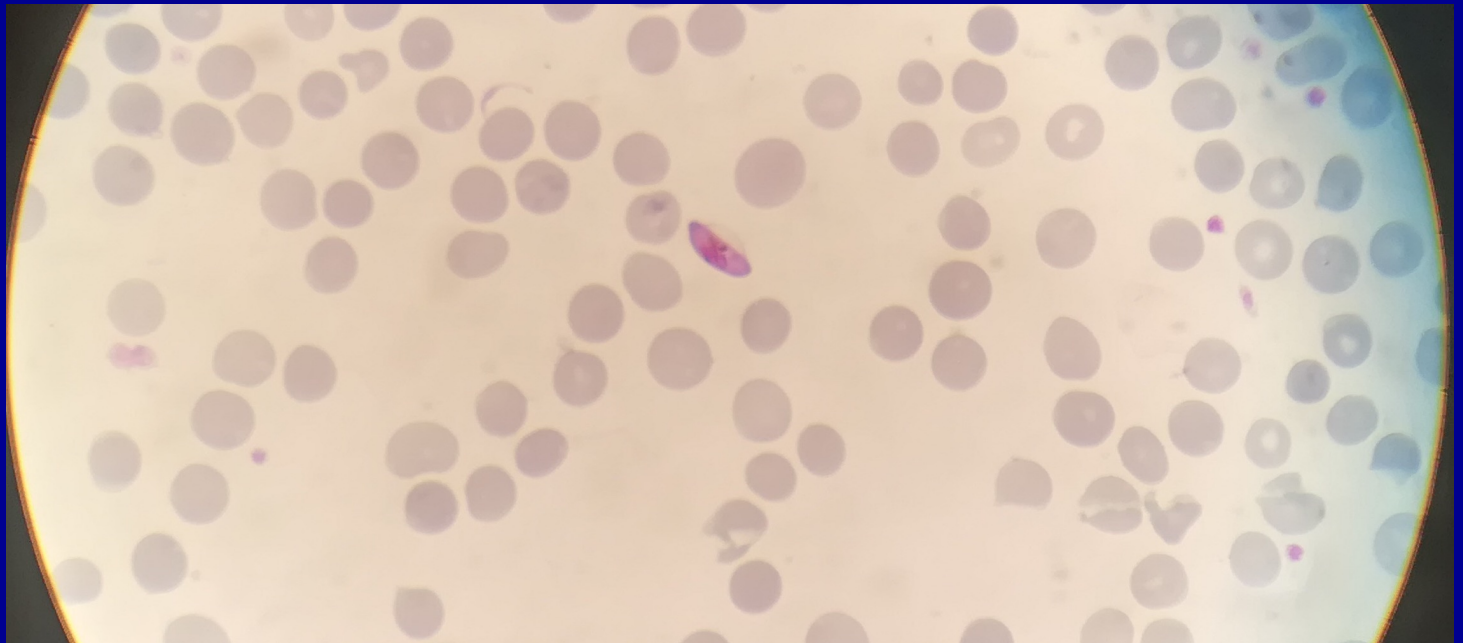
- 1. DHA – PPQ à dose plus élevée 3 jours**
- 2. Artemether – luméfantrine 3 jours**
- 3. Atovaquone – proguanil 3 jours**
- 4. Quinine IV 7 jours**
- 5. Doxycycline 200mg/jour 7 jours**

- 1. DHA – PPQ à dose plus élevée 3 jours**
- 2. Arteméther – luméfantrine 3 jours**
- 3. Atovaquone – proguanil 3 jours**
- 4. Quinine IV 7 jours**
- 5. Doxycycline 200mg/jour 7 jours**

- **Evolution biologique :**

	J0 18/01/2018	J4 22/01/2018	J7 25/01/2018
Leucocytes	2700	3300	4500
Hémoglobine	10	10,1	10
Plaquettes	54	182	344
Frottis sanguin	(+)	nég	(+)
Goutte épaisse	(+)	nég	(+)
Parasitémie	0,75%	-	0,001%
AgHRP2	(+)	(+)	(+)
Ag commun pLDH	(+)	nég	faiblement (+)

- **Repositivation du frottis à J7 :**



La repositivation du frottis et son résultat montrent :

1. Un échec thérapeutique précoce
2. Un schizonte de *P. falciparum*
3. L'évolution normale d'un accès palustre
4. La survenue secondaire d'un paludisme à *P. vivax*
5. Un gamétocyte de *P. falciparum*

1. Un échec thérapeutique précoce

2. Un schizonte de *P.falciparum*

3. L' évolution normale d' un accès palustre

4. La survenue secondaire d' un paludisme
à *P. vivax*

5. Un gamétocyte de *P. falciparum*

Et quel traitement proposez-vous ?

- 1. Primaquine 30 mg / jour / 15 jours**
- 2. Nouvelle cure d'atovaquone -
proguanil**
- 3. Aucun traitement**
- 4. Primaquine 15 mg en 1 prise unique**
- 5. Quinine - doxycycline**

1. Primaquine 30mg / jour /15 jrs
2. Nouvelle cure d' atovaquone - proguanil
3. **Aucun traitement**
4. Primaquine 15 mg en 1 prise unique
5. Quinine - doxycycline

Gamétocyte = non synonyme d' échec !

.....
➤ Cure altruiste de primaquine de 0,25mg/kg (4) = uniquement pour les personnes vivant en zone d' endémie = Guyane (HCSP 2017)

- **Evolution finale :**
 - **Guérison clinique**
 - **Guérison parasitologique sans rechute :**

	J0 18/01/2018	J4 22/01/2018	J7 25/01/2018	J28 15/02/2018
Leucocytes	2700	3300	4500	5100
Hémoglobine	10	10,1	10	12,3
Plaquettes	54	182	344	171
Frottis sanguin	(+)	nég	(+)	nég
Goutte épaisse	(+)	nég	(+)	nég
Parasitémie	0,75%	-	0,001%	
AgHRP2	(+)	(+)	(+)	faiblement (+)
Ag commun pLDH	(+)	nég	faiblement (+)	nég

(PCR nég)

Retour sur la résistance

- **Réception au cours du suivi des données moléculaires de résistance du CNR :
(pas de données phénotypiques en l'absence de culture)**

= confirmation d'un profil de résistance :

- à la DHA**
- et à la pipéraquine**

Quel(s) gène(s) de *P. falciparum* est(sont) impliqué(s) dans ces résistances ?

1. ***PfDHPS*** (DiHydroPteroateSynthase)
2. ***PfK13*** (Kelch 13)
3. ***PfDHFR*** (DiHydroFolateReductase)
4. ***PfMDR1***
5. ***PfPlm2*** (Plasmepsine 2)

1. *PfDHPS*

2. *PfK13*

3. *PfDHFR*

4. *PfMDR1*

5. *PfPlm2*

2 : R. DHA (mutation C580Y sur K13)

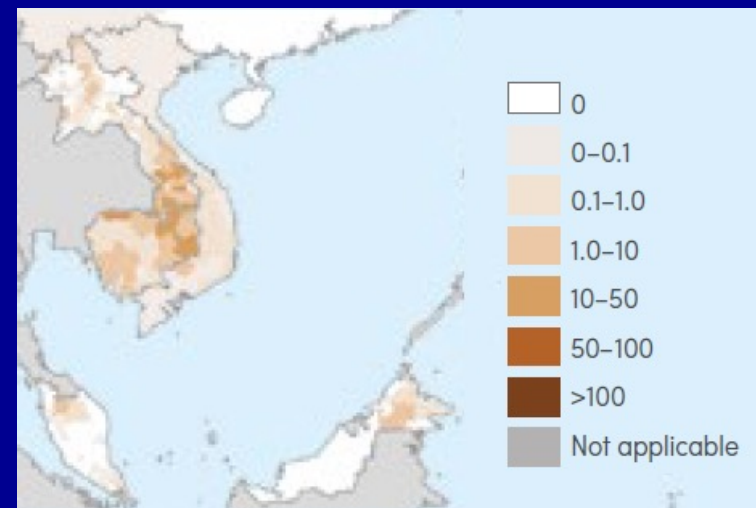
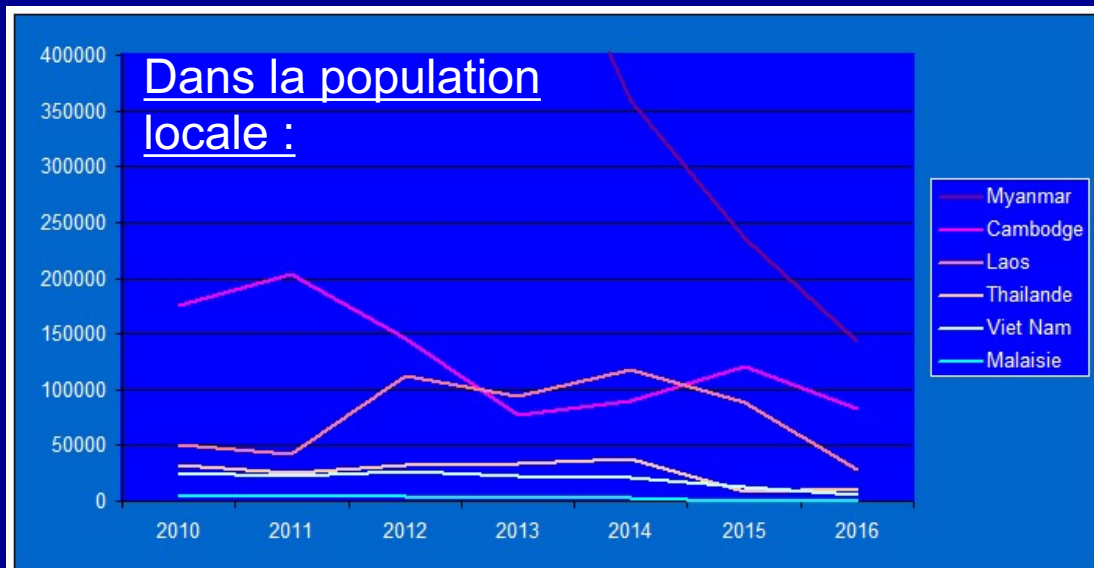
5 : R. PPQ (présence de + d' 1 copie du gène Plm2
(2)

(1,3 : résistance aux anti-foliques, dont le proguanil)

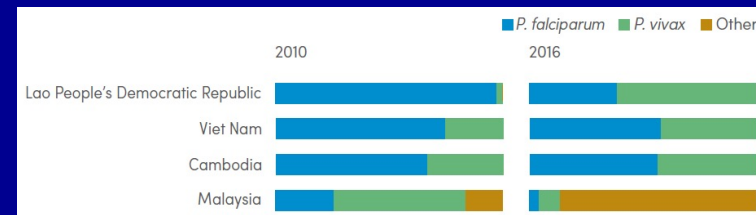
(4 : résistance aux amino-alcools,...)

(Revue récente: Halder, Nature Rev Microb 2018)

Incidence du paludisme en Asie du Sud Est

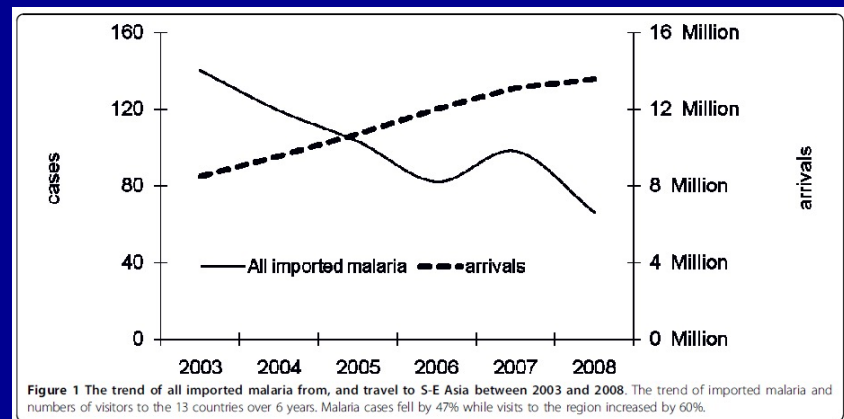


(World Malaria Report 2017)



Risque chez le voyageur (2003-2008) :

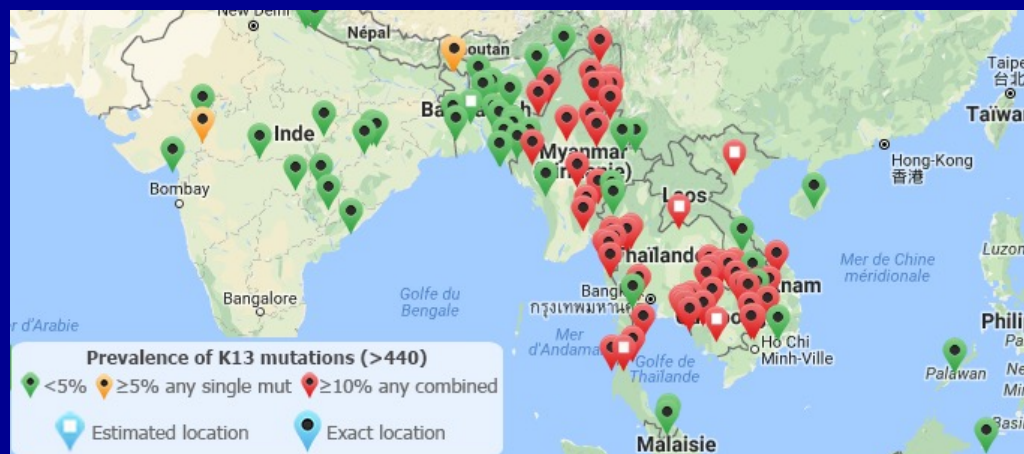
- 11,8 / 100.000 (Myanmar),
 - 1,16 / 100.000 (Cambodge),
 - 1,04 / 100.000 (Laos),
 - < 1/100.000 (VN, Thaïlande,...)
- = 27% de *Plasmodium falciparum* (Asie)



(Behrens, Malaria J 2010)

Incidence en baisse, mais résistance en hausse en Asie du Sud-Est

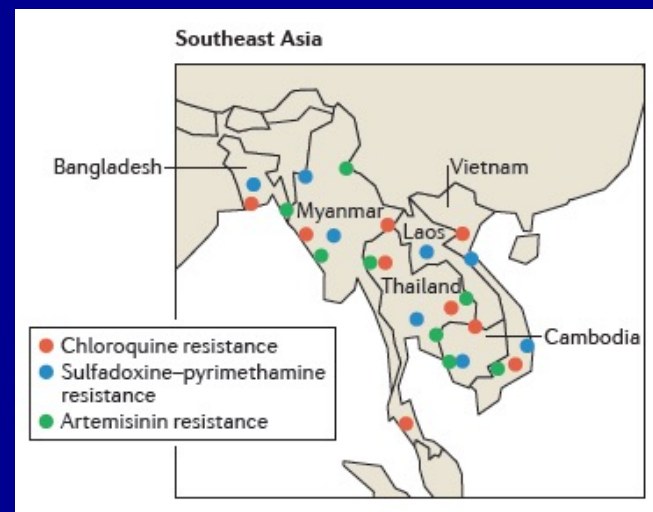
- Multirésistance « ancienne » et croissante sur toute l'Asie du SE :
- Préoccupation majeure : extension de la résistance aux dérivés d'artémisinine (mutation gène K13):



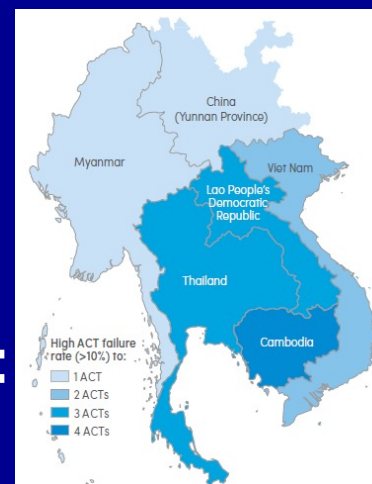
(www.wwarn.org)

- Conséquence : R à plusieurs ACT :

(Rapport OMS palu 2017)



(Haldar, Nature Rev Microb 2018)



5 ACT reco / OMS dans cette région :

- A+L
- AS+AM
- AS+MQ (Cambodge)
- AS+SP
- D+P (Vietnam)