

Cas clinique en médecine tropicale

Emma Olios

Service de Maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Bicêtre - APHP

Cas clinique

Homme de 46 ans

Originaire de Côte d'Ivoire, habitant en France depuis 2001.

Antécédents : HTA, dyslipidémie, SAOS, DT2, AVC ischémique février 2021.

Histoire de la maladie :

Voyage en Côte d'Ivoire du 17/06/21 au 17/07/21.

Pendant le voyage, épisode fébrile traité comme un paludisme (traitement acheté en pharmacie sur place).

A partir du 30/08/2021 : épisodes de fièvre intermittente.

Consulte aux urgences le 04/09/2021 :

- T° 38,7° C – TA 128/63 – FC 105 bpm - Sat 97% AA
- Examen clinique sans particularités en dehors de céphalées diffuses, sans raideur de nuque



Résultats du bilan

Frottis : <i>(Coloration RAL)</i>	Positif	
Goutte épaisse : <i>(Coloration au Giemsa)</i>	Positive	
Recherche d'ADN de Plasmodium <i>(technique Illumigène Alethia)</i>	Non effectué	
Parasitémie :	0.014	%
Résultat :		
1	-	Plasmodium ovale (Stade trophozoïte)

Épidémiologie *P ovale*

6% des cas de paludisme d'importation (CNR paludisme – Rapport 2018, Nabarro, et al. BMC Medicine 2018)

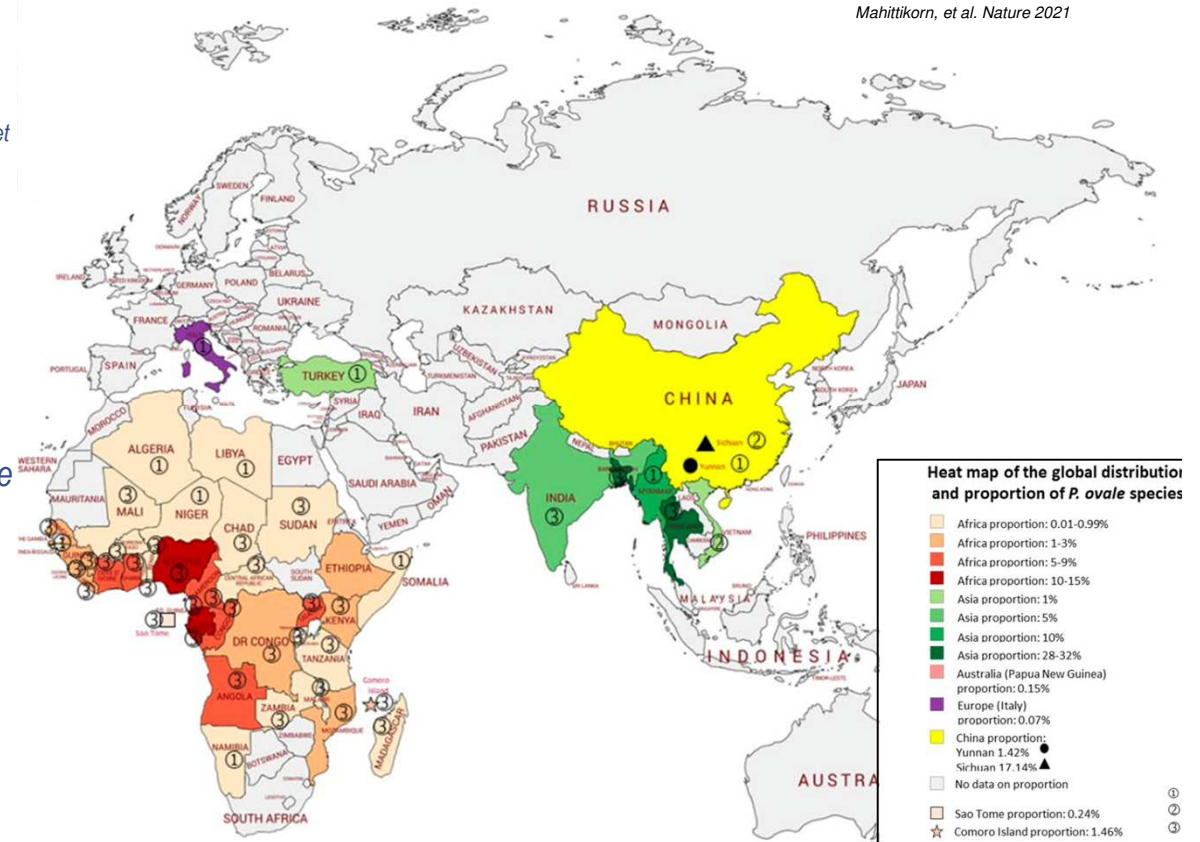
98% Afrique SS : ouest +++ > est > centrale (Nabarro, et al. BMC Medicine 2018)

Latence moyenne après le retour : 76 jours, dont 2,7% > 1 an (Nabarro, et al. BMC Medicine 2018)

Risque malgré chimioprophylaxie, beaucoup plus élevé qu'avec *P falciparum* : 36% des cas de *P ovale* avaient pris une chimioprophylaxie vs 6% de ceux avec *P falciparum* (Nolder, et al. BMJ 2013)

Prophylaxie = facteur de risque de révélation plus tardive (Le Goff, et al. CID 2022)

Mahittikorn, et al. Nature 2021



Plasmodium ovale wallikieri / *curtisi*

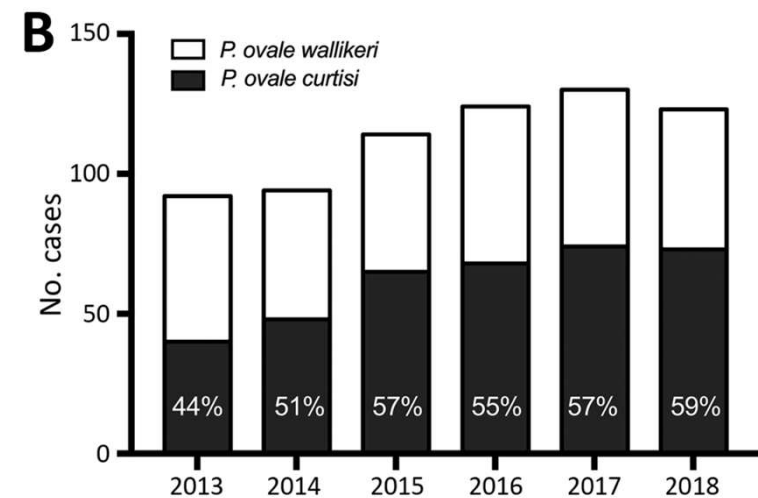
Distinction génotypique de 2 sous-espèces

Différences principales =

- Latence plus courte avec *Po wallikieri*
- Plus de thrombopénie avec *Po wallikieri*

(Rojo-Marcos, et al. *Malaria journal* 2018 – Nolder, et al. *BMJ Open* 2013 – Nabarro, et al. *BMC Medicine* 2018)

Distinction par PCR, peu d'intérêt en routine



Joste, et al. *EID* 2021

Traitement

Vous diagnostiquez une infection à *Plasmodium ovale* sans signes de gravité.

Vous décidez d'un traitement curatif.

Quel(s) schéma(s) thérapeutique(s) vous semble(nt) approprié(s)?

1. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 7 jours + traitement immédiat par Primaquine
2. Artéméther-Luméfantrine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement immédiat par Primaquine
3. Chloroquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine uniquement en cas de reviviscence
4. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine à distance
5. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par chloroquine à distance

Traitement

Vous diagnostiquez une infection à *Plasmodium ovale* sans signes de gravité.

Vous décidez d'un traitement curatif.

Quel(s) schéma(s) thérapeutique(s) vous semble(nt) approprié(s)?

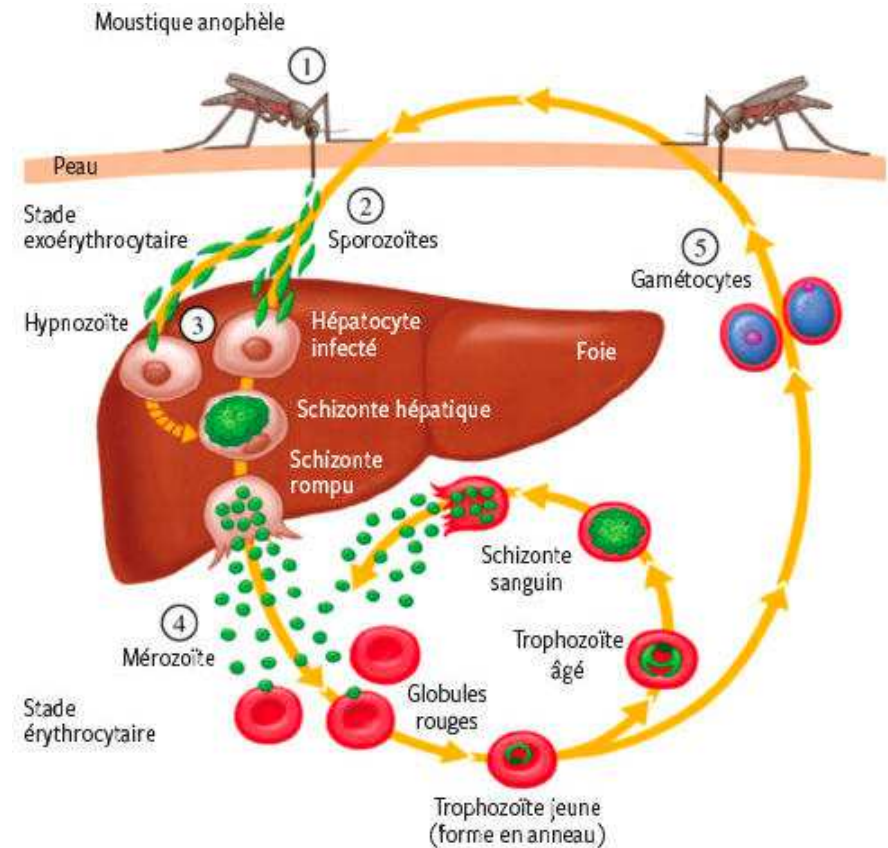
1. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 7 jours + traitement immédiat par Primaquine
2. Artéméther-Luméfantrine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement immédiat par Primaquine
3. Chloroquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine uniquement en cas de reviviscence
4. **Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par Primaquine à distance**
5. Arténimol-Pipéraquine 3 cp par jour pendant 3 jours + traitement par chloroquine à distance

P. ovale : risque de reviviscence / rechute

≠ recrudescence (< 28 jours, épisode insuffisance traité ou résistant)
= réveil des formes quiescentes (hypnozoïtes hépatiques)

Risque : variable selon les études

- Joste, et al. *EID* 2021 : 3,5%
- Groger, et al. *CID* 2019 : 23%



Allgower, et al. *Revmed* 2016

***P ovale* : traitement en 2 temps**

1/ Traitement curatif schizonticide de l'accès :

- Artéméther+Luméfantrine
- Arténimol+Pipéraquine
- Chloroquine (arrêt de commercialisation depuis septembre 2022)
- Artésunate uniquement pour les formes graves
- Quinine en cas de forme non grave avec vomissements

2/ Eradication des hypnozoïtes : aminoquinoléine (Primaquine), après bilan à la recherche de contre-indications éventuelles.

Traitement par Primaquine

**Vous décidez de traiter votre patient par Primaquine.
Quel bilan devez-vous réaliser avant de prescrire un traitement par Primaquine en général ?**

1. Electrocardiogramme
2. bHCG chez la femme en âge de procréer
3. Créatininémie + calcul du débit de filtration glomérulaire
4. Dosage glucose-6-phosphate-déhydrogénase (G6PD)
5. Bilan hépatique

Traitement par Primaquine

Vous décidez de traiter votre patient par Primaquine.

Quel bilan devez-vous réaliser avant de prescrire un traitement par Primaquine en général ?

1. Electrocardiogramme
2. **bHCG chez la femme en âge de procréer**
3. Créatininémie + calcul du débit de filtration glomérulaire
4. **Dosage glucose-6-phosphate-déhydrogénase (G6PD)**
5. Bilan hépatique

Contre indications :

- Déficit en G6PD
- Grossesse
- Âge < 6 mois

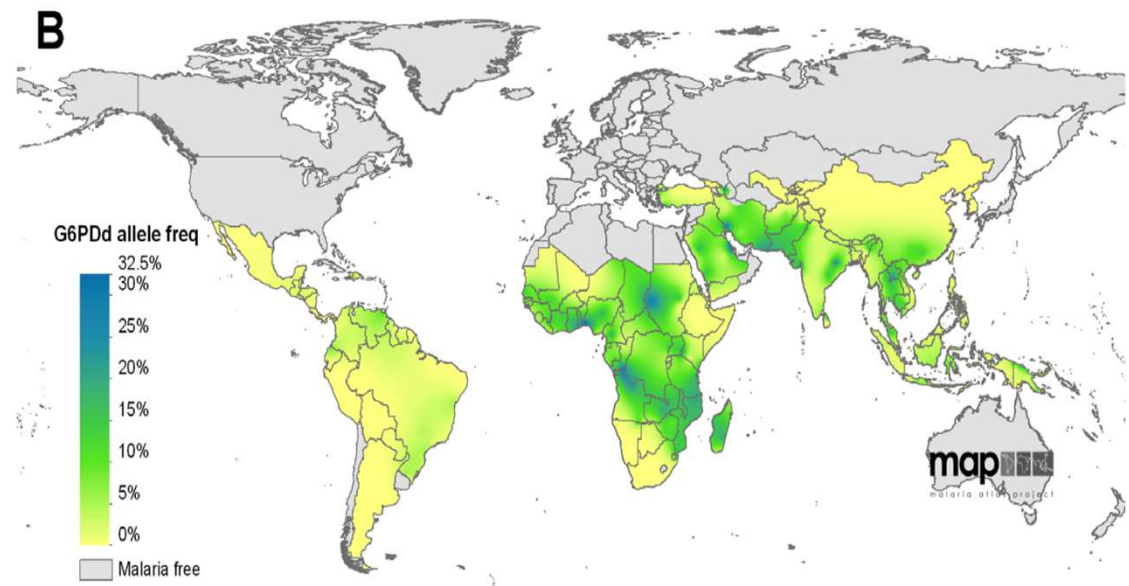
G6PD = enzyme du globule rouge permettant de lutter contre le stress oxydatif par la formation de NADPH.
→ Déficit en G6PD = maladie génétique liée à l'X, risque d'**hémolyse** lors de l'exposition à un stress oxydatif d'origine médicamenteuse, alimentaire...

Épidémiologie déficit G6PD

Fréquence allèles 8% dans les pays endémiques pour le paludisme mais très hétérogène en fonction des groupes ethniques, jusqu'à 32,5% dans certaines régions (Howes, et al. *Malaria* 2012)

Prévalence très faible en Europe.

→ Dépistage néanmoins recommandé chez tous les patients avant prescription de Primaquine, quelle que soit son origine ethnique.



Déficit en G6PD

Transmission liée à l'X :

- Femmes homozygotes / hommes hétérozygotes : déficit complet, dosage toujours abaissé (en général <30%)
- Femmes hétérozygotes : inactivation aléatoire d'un des 2 chromosomes X, modulable au cours de la vie et inéquitable entre les érythroblastes
→ Déficit en général partiel (30-70%), dosage très variable

2 principales manifestations :

- Ictère néonatal
 - Hémolyse aigue après traitement inducteur, épisode infectieux ou ingestion de fèves (délai 24h à 3 jours)
- Primaquine = médicament inducteur car métabolites sont des espèces réactives de l'oxygène → stress oxydatif dans les globules rouges

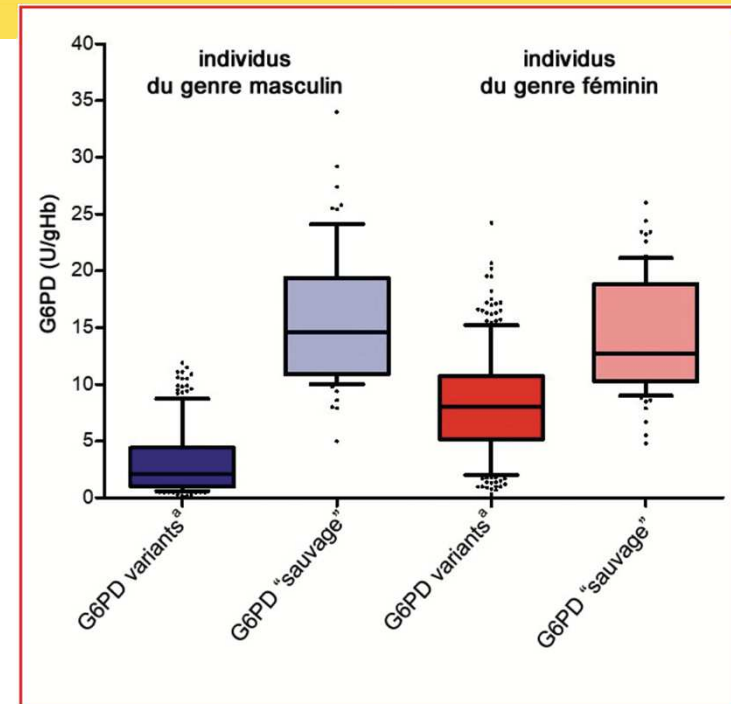


Fig 5.- Activité de la G6PD érythrocytaire dans les deux genres selon l'existence ou l'absence d'une mutation du gène *G6PD*

Mouri, et al. *RBM* 2022
PNDS – Déficit en G6PD
Harcke, et al. *JAAPA* 2019
Ganesan, et al. *Toxicology* 2012

Quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) correcte(s)?

Le patient a été traité du 05 au 07/09 par Eurartésim.
Voici son bilan du 08/09.

Hb	9,7 g/dL (13-17)
Réticulocytes	210 G/L (20-100)
Plaquettes	250 G/L (150-400)
G6PD	10,8 UI/gHb (11-17)
Hexokinase	1,8 UI/gHb (0,74-1,14)

1. On peut conclure de façon certaine à un déficit en G6PD modéré d'après ce bilan.
2. La réticulocytose va sous-estimer le taux de G6PD.
3. L'élévation de l'hexokinase associée à la diminution du G6PD est en faveur d'un déficit en G6PD.
4. Le dosage de G6PD doit être répété à distance afin d'affirmer le diagnostic de déficit.
5. En cas de déficit en G6PD sur le bilan, un test génétique est indiqué.

Quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) correcte(s)?

Le patient a été traité du 05 au 07/09 par Eurartésim.
Voici son bilan du 08/09.

Hb	9,7 g/dL (13-17)
Réticulocytes	210 G/L (20-100)
Plaquettes	250 G/L (150-400)
G6PD	10,8 UI/gHb (11-17)
Hexokinase	1,8 UI/gHb (0,74-1,14)

1. On peut conclure de façon certaine à un déficit en G6PD modéré d'après ce bilan.
2. La réticulocytose va sous-estimer le taux de G6PD → surestimer car les réticulocytes sont plus riches en G6PD
3. L'élévation de l'hexokinase associée à la diminution du G6PD est en faveur d'un déficit en G6PD.
4. Le dosage de G6PD doit être répété à distance afin d'affirmer le diagnostic de déficit.
5. En cas de déficit en G6PD sur le bilan, un test génétique est indiqué.

Diagnostic du déficit en G6PD

Tests quantitatifs : mesure de l'activité enzymatique en UI/gHb par spectrophotométrie

- Interprétation en fonction du degré d'activation de l'hématopoïèse +++, facteurs confondants : réticulocytose, carence martiale, transfusions...
- Donc idéalement doser à distance de toute altération de l'hématopoïèse
- Ajustement possible en faisant le rapport G6PD / pyruvate kinase ou hexokinase
- Pourcentage d'activité ~ calculé à partir de la borne inférieure (11) mais très approximatif

Tests qualitatifs : point-of-care, distinction entre activité < 30% et > 30%

Tests génétiques : confirmation du variant responsable.

Quel(s) traitement(s) éradicateur(s) pouvez-vous lui proposer?

Hb	12,2 g/dL (13-17)
Réticulocytes	37 G/L (20-100)
Plaquettes	250 G/L (150-400)
G6PD	9,3 UI/gHb (11-17)
Hexokinase	1,2 UI/gHb (0,74-1,14)

Valeur de G6PD inférieure au seuil
Avec valeur hexokinase limite haute
(absence d'activation érythrocytaire)
Donc **possible déficit en G6PD modéré**,
estimé à ~ 70%.

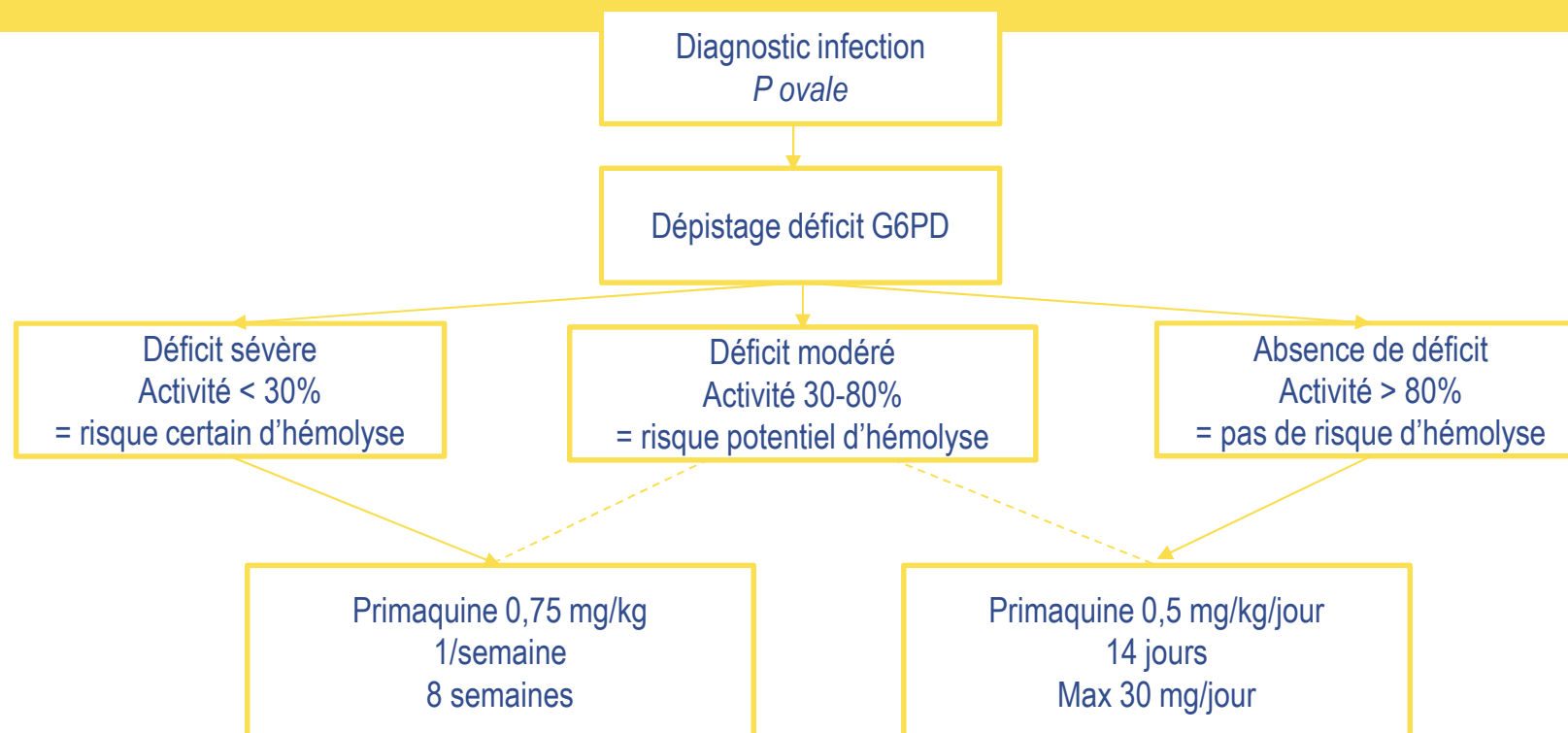
1. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours
2. Primaquine 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours
3. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 7 jours
4. Primaquine 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines
5. Tafénoquine 1 dose 300 mg

Quel(s) traitement(s) éradicateur(s) pouvez-vous lui proposer?

Le patient a un déficit modéré en G6PD.

- 1. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours**
2. Primaquine 0,25 mg/kg/jour pendant 14 jours
3. Primaquine 0,5 mg/kg/jour pendant 7 jours
- 4. Primaquine 0,75 mg/kg/semaine pendant 8 semaines**
- 5. Tafénoquine 1 dose 300 mg → *mais non disponible en France !***

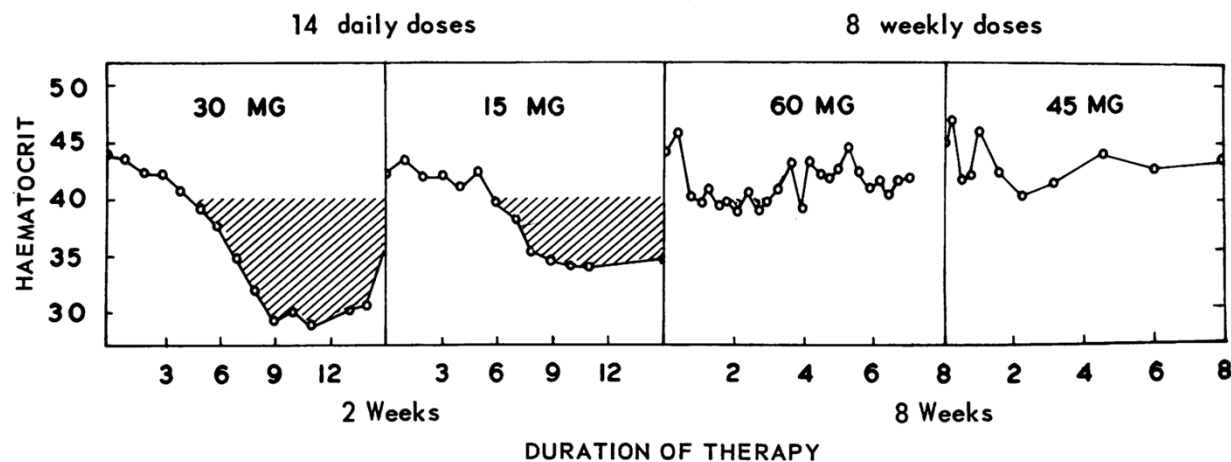
Traitement par primaquine : risque d'hémolyse



En cas de déficit, décision thérapeutique discutée au regard du risque de rechute, de l'évolution clinique et hématologique, de la chronicité ou non de l'hémolyse éventuelle, de la mutation en cause si elle est connue, des antécédents...

Primaquine hebdomadaire

FIG. 2
COMPARATIVE HAEMOLYTIC EFFECT OF PRIMAQUINE, SHOWING MITIGATION OF HAEMOLYSIS BY INTERMITTENT WEEKLY DRUG ADMINISTRATION, THE LOWEST HAEMATOCRIT READING AFTER EACH DOSE BEING PLOTTED



Seules données expérimentales disponibles pour le schéma hebdomadaire, sur *Plasmodium vivax*

- **Efficacité** : similaire au schéma quotidien pendant 14 jours à 30 ou 15 mg
- **Tolérance** : sur un seul patient déficitaire en G6PD, pas d'anémie sévère.

Alternative : tafénoquine

Efficace sur les schizontes ET sur les hypnozoïtes intra-hépatiques, comme la primaquine.
MAIS même problématique avec le déficit en G6PD, risque d'hémolyse chez les patients déficitaires.

Longue demi-vie : 12-17 jours

Indications :

- En prophylaxie : dose hebdomadaire, plus efficace que les autres types de prophylaxie sur les reviviscences
→ Recommandée par la FDA aux Etats-Unis en prophylaxie, après recherche d'un déficit en G6PD.
- En traitement radical : dose unique, non-infériorité avec la primaquine 14 jours prouvée pour *P vivax*

Conclusion

P ovale = nécessité d'un traitement actif sur les hypnozoïtes hépatiques pour l'éradication, à mettre en balance avec un risque de reviviscence modéré en pratique.

Traitements actuellement disponibles et recommandés : Primaquine et Tafénoquine.

Recherche d'un déficit en G6PD : dosage à réaliser à distance de toute activation de l'hématopoïèse, interprétation difficile notamment chez les femmes hétérozygotes.

Implémentation plus large de tests qualitatifs point-of-care ? Non validés pour le moment mais existent.

Merci pour votre attention !

