

« Reviviscences Palustres » Thérapeutiques.

MC MORAND
Médecine Interne
HIA Robert Picqué
Mars 2009

Monsieur B., militaire, âgé de 36 ans.

Accès palustres à *PLASMODIUM VIVAX* multiples et invalidants : reviviscences depuis un séjour en zone d'endémie en 2008.

Absence d'autres antécédents.

Avis thérapeutique.

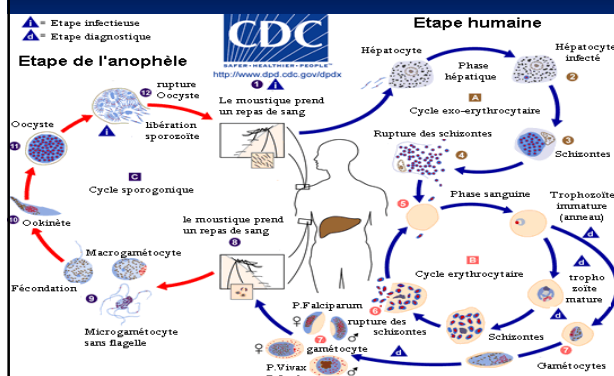
Paludisme – accès de Reviviscence

- **Persistance intra-hépatique** de formes parasitaires « endormies », hypnozoïtes, hors d'atteinte de la majorité des médicaments antipaludiques.
- **Emergence ou récurrence**, malgré un « traitement initial bien mené », d'accès palustres, possibles pour *Plasmodium Vivax* (et *Plasmodium ovale*) dans les mois ou années, généralement non au-delà de cinq ans, suivant un séjour en zone d'endémie. Il n'y a pas d'évolution vers des formes graves.
- Nombre de cas de Paludisme à *Plasmodium vivax* « en Métropole »
 - Entre 200 et 250 cas par AN
 - 500 à 550 en ajoutant le nombre de cas à *Plasmodium ovale*

Cycle du Plasmodium chez l'Homme

- **4 phases**, inégales, souvent superposées :
 - **1^{ère} phase** : **SPOROZOITES** injectés avec la salive du moustique. Aucun traitement
 - **2^{ème} phase** : **SCHIZONTES HEPATIQUES**, primaires (1 à 2 semaines) ou « dormants » : « HYPNOZOÏTES » plusieurs mois à années
Stade non symptomatique.
Traitement : AMINO - 8 - Quinoléines (**PRIMAQUINE**)
 - **3^{ème} phase** : « **ERYTHROCYTAIRE** »
Schizontes hépatiques-**MEROZOÏTES** envahissent les hématies → **Accès Palustres**
 - **4^{ème} phase** : « changement d'hôte » → **GAMETOCYTES** / Repas sanguin du Moustique.

Cycle du paludisme



Thérapeutique

- **Primaquine : Amino - 8 - Quinoléine**
 - **Active / Plasmodium VIVAX, Plasmodium OVALE**
 - Formes tissulaires hépatiques primaires : « Schizonticide hépatique »
 - Formes tissulaires latentes → Reviviscences : « Hypnozoïticide »
 - Formes asexuées circulantes : Trophozoïtes, Schizontes
 - Formes sexuées
 - Inhibition du développement des gamétocytes chez le moustique
 - **Inactive** : formes asexuées circulantes de *Plasmodium falciparum*
 - **Mécanisme d'action**
 - Altération dans l'ultra-structure de la membrane mitochondriale
 - Production de « radicaux libres »...

Limitations Thérapeutiques / Primaquine

- **Déficit G6PD (Glucose-6-phosphate-déshydrogénase)**
Les hématies sont plus sensibles au stress oxydatif et à l'hémolyse lors de circonstances variées :
 - ⇒ Infections
 - ⇒ Utilisation de certains médicaments
- ➔ **Effet délétère de la Primaquine**
Fragilisation de la membrane des hématies et diminution de leur déformabilité, responsable d'une hémolyse intra-vasculaire

Déficit en G6PD

- Transmission sur le mode récessif, par un gène lié à l'X : Risque essentiellement Masculin. Très nombreux Variants dans la population. Traitement / Primaquine et risque d'hémolyse, selon le Variant.
 - * Près de 200 variants de déficit en G6PD...
 - * **Variant A-** - le plus commun sur le continent Africain - 10 à 15 % des Africains. Hémolyse modérée.
 - * **Variant B-**, dit « Méditerranéen » Europe du Sud et dans le sous-continent indien. Hémolyse importante en cas de déficit significatif : contre-indication du traitement / Primaquine
 - * **Variant MAHIDOL** : l'un des plus représentés en Asie du Sud Est... HEMOLYSE modérée
- Détermination de l'activité enzymatique G6PD → **Génotypage** (coûteux) + hémogramme, réticulocytose sanguine...
A distance d'un accès Palustre et d'une Hémolyse afin de ne pas méconnaître le déficit...
- En cas d'anémie, attendre 3 à 4 semaines afin d'éviter les interférences avec la Réticulocytose, liées à la réparation de l'anémie.

Reviviscences Palustres et Traitement / PRIMAQUINE

- « Cure radicale », idéalement, des sujets malades.
- Traitement de l'Accès Palustre à Plasmodium VIVAX et prévention des rechutes.
- Association Primaquine, comprimés à 7,5 mg, coût 1 euro/comprimé, 30 mg / jour / 14 jours chez l'adulte.
 - 0,50 mg / kg / jour pour les personnes > à 70 kg.
 - 0,50 mg / kg / jour chez l'enfant mais sans dépasser 30 mg / jour
 - 0,75 mg / kg / semaine / huit semaines lors de « déficit modérée en G6PD »
 - contre-indication : grossesse (possible déficit en G6PD du fœtus...)
 - et
 - Chloroquine (Nivaquine) 1,5 grammes en 48 heures : « Schizonticide sanguin et potentialisation de l'effet Hypnozoïticide de la Primaquine »
- En France, en pratique, « ATU nominative pour la Primaquine » après vérification de l'absence de déficit en G6PD, à distance de l'accès palustre → cure Thérapeutique différée...

Reviviscences Palustres et Traitement / Primaquine

- En France, le traitement est utilisable à la suite d'une première rechute...
 - Sujet non Malade...
 - Prévention des rechutes à Plasmodium Vivax
- Schéma Habituel : Primaquine seule à 15 mg / jour / 14 jours
« Schéma Optimal », vraisemblablement identique à celui de la cure radicale !
- Primaquine 6 mg / kg dose totale : 420 mg pour un adulte de 70 kg → 30 mg / jour / 14 jours
et
- Chloroquine 1,5 gramme en 48 heures
- ATU : →
- Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative d'un médicament « AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) – Bureau des ATU ».
- Formulaire Cerfa n° 100 58 . 01
- Informer le patient.
- Echec thérapeutique < 5 % → possible « 2^{ème} cure Thérapeutique »...

PROPHYLAXIE TERMINALE?

- « Prophylaxie Terminale » = Traitement Post-Exposition
- « Traiter » les personnes exposées à un « fort risque d'Infection » par P-Vivax, voire P-Ovale, afin d'éliminer d'éventuels schizontes hépatiques primaires ou secondaires issus des Hypnozoïtes...
- Traitement / Primaquine : 30 mg / jour / 15 jours
- Prophylaxie proposée en même temps que la prophylaxie poursuivie contre les formes érythrocytaires de P-Falciparum, si celle-ci a été engagée (Mefloquine, Atovaquone-Proguanil, Doxycycline...)
- « Prophylaxie Terminale non autorisée en France »...

CONCLUSION

- Intérêt du traitement, relativement méconnu en France, des Reviviscences Invalidantes du Paludisme à Plasmodium VIVAX