



HAL
open science

Cinétique de l'activité de l'enzyme Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) au cours des accès palustres à Plasmodium vivax en Guyane

Laureen Marie Marcelline Dahuron

► **To cite this version:**

Laureen Marie Marcelline Dahuron. Cinétique de l'activité de l'enzyme Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) au cours des accès palustres à Plasmodium vivax en Guyane. Maladies infectieuses. 2022. dumas-04671420

HAL Id: dumas-04671420

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04671420v1>

Submitted on 14 Aug 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2022

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2022ANTI0892

**Cinétique de l'activité de l'enzyme Glucose-6-Phosphate
Déshydrogénase (G6PD) au cours des accès palustres à
Plasmodium vivax en Guyane.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD des Antilles

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 13 octobre 2022

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

DAHURON Laureen Marie Marcelline

Examineurs de la thèse :

| | |
|-----------------------|------------------------------------|
| M. DJOSSOU Félix | Professeur - Président |
| M. DELIGNY Christophe | Professeur |
| Mme DOUINE Maylis | Docteur |
| Mme MUSSET Lise | Docteur |
| Mme NICOLAS Muriel | Docteur |
| M. EPELBOIN Loïc | Professeur - Directeur de thèse |

LISTE DES PROFESSEURS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES DE L'UNIVERSITE ANTILLES-GUYANE 2021-2022.



Le Président de l'Université des Antilles : Michel GEOFFROY

Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de l'UFR Santé des Antilles : Christophe DELIGNY

| <u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u> | |
|--|---|
| Antoine ADENIS | Epidémiologie, économie de la santé et prévention CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50 |
| Véronique BACCINI | Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| Pascal BLANCHET | Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 |
| Sébastien BREUREC | Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80 |
| André CABIE | Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01 |
| Philippe CABRE | Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61 |
| Raymond CESAIRE | Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11 |
| Nadège CORDEL | Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |

Professeurs des Universites - Praticiens Hospitaliers

| | |
|-------------------------------|--|
| Pierre COUPPIE | Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 |
| Michel DE BANDT | Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 |
| Bertrand De TOFFOL | Neurologie CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50 |
| Magalie DEMAR - PIERRE | Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09 |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

| | |
|---------------------------|--|
| Christophe DELIGNY | Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55 |
| Félix DJOSSOU | Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50 |
| Moustapha DRAMÉ | Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Suzy DUFLO | ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16 |
| Narcisse ELENGA | Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37 |
| Loïc EPELBOIN | Maladies infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00 |
| Karim FARID | Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67 |
| Jocelyn INAMO | Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38 |

| | |
|-----------------------|---|
| Eustase JANKY | Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 |
| Louis JEHEL | Psychiatrie |
| Hatem KALLEL | Médecine intensive-réanimation CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 50 50 |
| Annie LANNUZEL | Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13 |
| Harold MERLE | Ophthalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Mathieu NACHER | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24 |
| Rémi NEVIERE | Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

| | |
|---------------------------|---|
| Olivier PARANT | Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| Stéphanie PUGET | Neurochirurgie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Dabor RESIERE | Thérapeutique-médecine de la douleur CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Pierre-Marie ROGER | Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| François ROQUES | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71 |
| Jean ROUDIE | Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71 |

| | |
|----------------------------|---|
| Maturin TABUE TEGUO | Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| André-Pierre UZEL | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 |
| Nicolas VENISSAC | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Magaly ZAPPA | Radiologie et imagerie médicale CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00 |

Professeurs des Universités Associés - Praticiens Hospitaliers

| | |
|-------------------------------------|--|
| Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL | Épidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| Papa Ngalgou GUEYE | Médecine d'Urgence CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Hossein MEHDAOUI | Médecine intensive-réanimation CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Stéphane PLAWEKI | Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |

Professeurs des Universités Associés – Praticiens Hospitaliers

| | |
|------------------|--|
| Marc PUJO | Médecine d'Urgence CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 00 |
|------------------|--|

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

| | |
|--------------------------|--|
| Cindy BERAL | Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 0590 89 10 10 |
| Laurent BRUREAU | Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
| Moana GELU-SIMEON | Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

| | |
|---|--|
| Clarisse JOACHIM-CONTARET | Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Marie-Laure LALANNE-MISTRIH | Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00 |
| Mathieu SEVERYNS | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00 |
| Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE | Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03 |

Maître de Conférences des Universités Associé - Praticiens Hospitaliers

| | |
|---------------------|---|
| Amélie ROLLE | Anesthésie Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10 |
|---------------------|---|

Professeur de Médecine Générale

| | |
|------------------------------|---|
| Jeannie HELENE-PELAGE | Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40 |
|------------------------------|---|

Professeur Associé de Médecine Générale

| | |
|--------------------------------|---|
| Franciane GANE-TROPLENT | Médecine générale Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37 |
|--------------------------------|---|

Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale

| | |
|-------------------------|---|
| Philippe CARRERE | Médecine générale Cabinet libéral |
|-------------------------|---|

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

| | |
|--------------------------------------|---|
| Franck MASSE | Médecine générale Cabinet libéral |
| KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé | Médecine générale Cabinet libéral |

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse ;

A Monsieur le Professeur Félix Djossou,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de l'enrichir de vos connaissances Guyanaises sur le sujet. J'ai tellement apprécié mon premier semestre dans votre service rempli de bonne humeur, que j'espère y revenir très prochainement... si vous l'acceptez ! Le retour de « Mme Joseph » comme vous m'aviez surnommée !

A Monsieur le Professeur Loïc Epelboin,

Un immense merci Loïc d'avoir encadré ce travail qui me tenait vraiment à cœur ! Malgré la distance nous avons fini par trouver notre organisation digne d'équilibristes... Bon, je finirai un jour par me remettre de toutes tes idées lumineuses qui impliquaient systématiquement de me replonger dans le recueil de données. Je tiens surtout à te remercier pour ta bonhomie, ta gentillesse et ta générosité. Ton altruisme, ta patience et ton empathie m'ont inspirée dès le premier semestre et j'aimerais un jour atteindre cette belle relation médecin-patient qui te caractérise. J'espère te retrouver dans 6 mois en Guyane pour les sorties canoë, zoizeaux, grenouilles et autres joyeusetés !

A Monsieur le Professeur Christophe Deligny,

Un grand merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury malgré vos multiples implications universitaires. J'ai particulièrement apprécié de travailler dans votre service où j'ai été frappée par vos connaissances sémiologiques et votre pédagogie envers les étudiants. Ceci a vraiment renforcé l'importance de l'examen clinique minutieux, une priorité sans aucun doute !

A Madame la Docteur Muriel Nicolas,

Merci Muriel pour ta transmission passionnante de la myco-parasitologie. Ta curiosité clinique et ton expertise microbiologique sont admirables et particulièrement inspirantes. C'était un réel plaisir de travailler avec toi, de bichonner tes filamenteux, amibes et petites levures... Encore merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Mesdames les Docteurs Maylis Douine et Lise Musset,

Je n'ai jamais eu la chance de travailler avec vous, mais je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre expertise sur le paludisme est d'une très grande richesse, j'espère que ce travail vous intéressera.

Aux collaborateurs de cette thèse ;

A Monsieur le Professeur Drame,

Merci pour votre écoute et votre disponibilité pour la relecture initiale de mon protocole de recherche et de mon tableur de recueil de données. Je vous suis également très reconnaissante de m'avoir mise en relation avec le Dr Goungounga pour son expertise statistique.

A Monsieur le Docteur Juste Aristide Goungounga,

Un immense merci d'avoir répondu présent pour réaliser une partie de mes statistiques. Je ne vous ai pas facilité la tâche avec mes données répétées, mes données manquantes, le décalage horaire et le timing serré. C'était très intéressant de confronter les regards du biostatisticien et de la clinicienne, pour finalement arriver à discuter dans un seul et même langage, ou presque ! Encore merci pour votre professionnalisme.

A Madame le Dr Nicaise Blaise de la pharmacie hospitalière du CH de Cayenne, **et Monsieur le Dr Denis Blanchet** du laboratoire de parasitologie du CH de Cayenne, merci de m'avoir mis à disposition les données nécessaires. Merci à l'ensemble des médecins du CH de Cayenne ayant participé à la tenue des comptes-rendus médicaux des patients inclus.

A Monsieur Théo Blaise du Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane, merci pour votre aide dans les démarches réglementaires, votre disponibilité et votre réactivité.

A Lucile Faist,

Un immense merci pour ta relecture english de dernière minute ! Qu'aurais-je fait sans toi ?

A Mathilde Boutrou,

Tu mérites une horde d'applaudissements ! Non seulement pour ta patience et gentillesse dans l'encadrement de mon premier semestre (tu m'as appris à faire de beaux courriers et de beaux cas cliniques et ils étaient loin d'être parfait du premier coup...), aussi pour m'avoir appris le métier d'interne (rien que ça), mais surtout pour ta disponibilité lors de mon recueil de données... Merci Mathilde !

Au monde médical qui m'entoure,

A tous les médecins, dont j'ai eu la chance de croiser la route pendant mon internat et qui m'ont particulièrement marqué, parmi lesquels :

Gaëlle Walter, Mathilde Boutrou, Alessia Melzani, Katlyne Polomat, Florence Moinet, Cyril Charbartier, Shazima Vally, Karine Lacombe, Jérôme Pacanowski, Jean-Luc Meynard, Dorothée Chopin et Inès Devred, Olivier Lortholary, Fanny Lanternier, Perrine Parize, Claire Rouzeaud, Claire Aguilar, Emmanuel Lafont, Anne Pouvaret, Charlotte Romero, Raymond Césaire, Philippe Hélias, ... Et à l'ensemble du corps médical que j'ai côtoyé : vous contribuez à faire de moi le médecin que j'aspire à devenir et pour cela un grand merci.

A l'équipe du SMIT de Pointe à Pitre et en particulier Elodie Curlier, Samuel Markowicz, Isabelle Fabre et Laurène Tardieu : je ne vous remercierai jamais assez pour votre écoute et votre compréhension lors de ce semestre semé d'embûches !

A tous les paramédicaux qui m'ont si souvent rassurée, aidée, sauvée, appris, épaulée ; c'est une telle force de travailler en équipe ! Vous faites votre métier avec passion et abnégation malgré les conditions... je vous admire et vous souhaite aussi beaucoup de courage...

A tous les patient(e)s que j'ai pu prendre en charge : j'espère vous apporter autant que vous m'apprenez... C'est une telle chance et richesse d'avoir un métier parsemé de belles rencontres quotidiennes... Et quand les journées sont longues et difficiles, vous devenez parfois à votre tour sources d'énergie, d'histoires rigolotes, de partage et de réconfort...

A tous mes co-internes, qui donnent un caractère exceptionnel à chacun de mes stages. Ces longues heures hospitalières sont loin d'être faciles, alors il est tellement précieux d'être bien entouré... Difficile de tous vous citer, mais je tiens à adresser une pensée toute particulière à :

Rebecca et Milène pour ce premier semestre tropical entre jaguars, paresseux et tungose !

La team de choc, les phases socles hors-pairs : Tanguy, Aurore et Jonas, une belle brochette de la médecine interne à la réa, en passant par les soirées, les bivouacs et le gala !

La bande de réa Mawtinik, à la découverte du Covid, et Laura mon binôme d'enfer des cathéters !

Les superbes nanas de St Antoine et la joyeuse bande « plans cœurs » : Inès (ma presque coloc des mardis soirs), Ninouche (toutes ces soirées avec Boo-Boo d'amour), Charlotte (ma reine de la récup, plein de bonheur à vous trois !)

La magnifique équipe champignonesque de Necker. Camille et Viviane (alias « team fromage »), merci pour ces festins express du midi avec vue sur les toits de Paris. Mention spéciale à Yacine et Laura la touche pédiatrique de l'équipe mobile, pour toutes ces rigolades et discussions à refaire le monde...

Louis, Jeff (Mambo !), Matthéo, Margot, Adrien, vous avez ajouté tellement de joie et de rires pendant ce semestre d'onco-hémato.

Et à la super chouette équipe du SMIT de Guadeloupe, vous avez été si compréhensifs : Gédéon et ton sourire à toute épreuves ; Emmanuel, ton cynisme et tes blagues nulles qui me font toujours autant rire ; Pierre, ta musique, ta bonne humeur, ta spontanéité sont si précieux (et les balades en voiliers !!)

A mon exceptionnelle famille,

A ma mamie chérie à qui je dédie cette thèse. Tu t'es battue ces derniers mois contre la maladie mais la vie en a décidé autrement. Mamie, tu laisses un vide incommensurable et chaque jour tu occupes mes pensées. Je mesure la chance que j'ai eu d'avoir passé tant de temps à tes côtés et je pense que tu m'as transmis ta persévérance et ta force de travail. Par tes encouragements tu m'as porté ; tu ne me verras pas docteur, mais je suis persuadée que tu aurais été très fière de tout ce chemin parcouru.

A mamie Alice, tu nous as quitté avant que je puisse te dire au revoir...

A mes supers parents, c'est grâce à vos encouragements et votre soutien sans failles pendant toutes ces études que j'en suis là aujourd'hui. Je n'aurais pas pu rêver plus belle enfance dans cette campagne idyllique avec tant de bienveillance. Vous avez toujours su m'apporter du réconfort et de la sérénité même pendant les plus durs de moments de la PACES... Vos personnalités altruistes, vos engagements associatifs et votre goût pour le voyage n'ont sûrement pas été sans influence dans le choix de ce métier et de cette spécialité. Je ne vous remercierai jamais assez pour m'avoir fait confiance, m'avoir permis de voyager à mes envies malgré vos appréhensions et m'avoir accompagnée dans cette longue expérience en Outre-mer. MERCI !

A mes syyyystaaah Momo et Lily et votre soutien de chaque instants... Merci de m'avoir accueillie toutes ces fois pour réviser sur un coin de votre canap' ou un petit bout de terrasse, souvent à la dernière minute ! J'ai toujours eu le droit à vos gentils petits messages ou pensées avant chacune des échéances et j'ai cette chance de pouvoir vous appeler pour papoter dès que besoin. Vous ne pouvez pas savoir la joie et le bonheur que vous m'avez offert en me rendant tata gaga de vos adorables progénitures... Alors certes la distance n'est pas toujours facile, mais promis je reviendrai bientôt et vous pourrez vous venger sur les baby sitting ! Je n'oublierai pas Sim-Sam mes beauf adorés préférés, qui par extension m'avez sacrément supportée, quelle abnégation...

A mes supers neveux et nièce, Lisouille tu grandis si vite et te voilà déjà au lycée ! Bon courage pour trouver le métier qui te fait vibrer, je sais que tu vas y arriver ! Sacha et Siméo vous êtes de vrais distributeurs de bonheur, il suffit que je pense à vous pour retrouver le sourire ! Vous me rendez de plus en plus gaga à chaque retrouvaille, je n'imagine pas la suite... La distance n'est pas toujours facile et j'ai vraiment hâte de rentrer pour vous voir grandir de près mais promis je me rattraperai !

A ma belle-famille, Jean-Marie, Catherine, Aurèle & Cloé, Alexis & Tristana. Vous m'avez si gentiment accueillie dans votre cocon familial rempli d'amour et de bienveillance... Merci de m'y faire sentir comme à la maison, malgré les longues heures passées à travailler ou vadrouiller. Vous êtes tellement adorables, compréhensifs, (et drôles, musiciens, ...) j'ai une réelle chance de vous avoir trouvé comme belle-famille ! Je sais que la distance n'est pas facile pour vous, mais promis je vous ramène Théo bientôt !

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, qui m'ont permis d'aller travailler entre le fromage et le dessert ! A Hélène pour m'avoir tracé la route et encouragées pour chaque épreuve, et Clémence pour m'avoir transmis ton goût pour l'escalade, pour les échanges de BD, les retrouvailles en Guadeloupe ou autour d'un thé...

A mon chaton, Théo je crois que sans toi je n'en serais pas là ... De la D4 à la thèse tu as été un pilier, un véritable bras droit ! Ta maîtrise de l'art du tableau Excel m'a d'ailleurs sauvé, le tableau croisé dynamique est grâce à toi une nouvelle passion. Merci pour tes encouragements, merci de croire en moi, merci pour tes grands bras réconfortants toujours là au bon moment.

Ta venue aux Antilles a changé mon quotidien, et je suis si heureuse que cette expérience te remplisse tout autant de joie ! La vie est si belle, simple, magique [et hilarante] à tes côtés, la vivre avec toi est une évidence. J'ai hâte de vivre pleinement la suite, qui j'en suis sûre nous réserve plein de magnifiques surprises !

A mes supers ami(e)s,

Aux plus vieux copains,

Mon Arnaud, on a écumé les malles de déguisements, le tandem, le solex, les milliers de photos ... Ton humour sans failles est si précieux, c'est une telle chance de t'avoir ! Après la Martinique et la Guadeloupe, vivement ton voyage en Guyane !

Ma petite Claire depuis la maternelle on a fait un sacré bout de chemin ! Maintenant maman de ta petite Maëlle et pourtant toujours aussi présente, merci du fond du cœur.

Clélie et Mathilde du bac à sable au sable des Dunes, Les Gazelles au Maroc, et en ZX !

Aux copains du lycée & de l'internat du Lycée Ronsard : dont JB, Simon, Jean-Jean... Caro et Diane, ce n'est pas pour rien d'avoir gagné le concours du meilleur Box, RIP tes pâtisseries Didou, RDV sous l'arc de Triomphe ? Véro, mon extraordinaire Duduche, le binôme digne de « Là-Haut », des heures à trotter à tes côtés (à cause de tes grandes jambes) et je ne m'en lasse pas... Merci d'être toujours là quand il faut... ! Marie t'es une petite pépite, quelle belle découverte en Martinique !

A mes inconditionnelles du Quai Portillon : Clem, toutes ces heures à travailler étaient finalement bien agréables à tes côtés, tes chansons nulles, ta gentillesse et tes questions métaphysiques me manquent ! Alix, des folles soirées de P2-D1 à nos retrouvailles huîtrées, rien n'a changé... Mon Clairon, ma presque coloc du Boulevard Tonnelé avec les petits plats d'Annie, maintenant en Guadeloupe : ton amitié est si précieuse !

Aux copains de la fac : de la corpo, du tutorat, du Népal, du FMS et FOE.. à Julien et Christophe (sisi la famille) et nos mythiques virées en camion de pompier... Big up à Lola, Marie et Clem pour nos soirées sous-colles où l'on a excellé... en cuisine ! A ma Julie pour cette coloc sous les notes endiablées des HeadBangers, de Too many zooz... et de « You're the champions » ! A ma petite Marie, je n'aurai jamais imaginé que partager une moustiquaire au Népal pouvait mener à une si belle amitié... Le FMS, le FOE, le concours fanfare : tu débordes tellement d'énergie que tu as de la motivation pour deux ; quand est-ce qu'on continue de changer le monde ?

A la fanfare la Vaginale & aux VGB : la crème de la crème : Amour, Gloire, et Fanfare ! Toute cette joie, cette spontanéité, cette folie, les heures de rires et de musique, et ces contrats fabuleux... C'est un tel bonheur que de vous retrouver ! Vous êtes mes copains les plus fous et j'en suis si heureuse ! Aurèle, Charles, Clara, Marie, Sara, Boris, Julie, Octave, Floriane, Léa, Adrien, Nadir, Agathe, Jim, Loulou, Emma, Rodjeur, Yoda, Cup, Guiz, Alex, Pippo, Adama, Amélie, Dylan, Gégé, Jonas, Yacin, Rosine, PA, Cédric, Jean-Loup, Alexia, Kiki ... surtout, ne changez rien !

Aux magnifiques Mahoraises : ma super coloc, ma petite Alice tu es si pétillante... La fièvre du voyage t'as aussi gagné, j'ai vraiment hâte de te retrouver ! « Juliaaaa » & Alex, mes Bouénis égarées... l'une coloc à FDF et l'autre à Paris... De Mayotte aux Grenadines, toujours autant d'amour et de rire, ne changez rien je vous aime comme ça !

A la fine équipe Guyanaise : Mariyam et Perrine, cette « coloc des pinces » est un souvenir somptueux ! Que rêver de mieux que de découvrir la Guyane avec vous... et vive le wax ! Adé, ma compagne de Saül et nos escapades de découvertes de la faune nocturnes ! Je suis si contente que tu aies choisi Tours comme ville d'adoption... Mon Billy, que de beaux souvenirs en provenance de Maripassoula et Antecume Pata ; des moments hors du temps !

A la coloc sérénité : le hasard a tellement bien fait les choses ! Marine, Philippe, Hortiiiiille, vous avez accompagné avec tant d'attention et d'écoute cette dure année de labeur... Entre nos randos, soirées salsa, Grenadines, cours de twerk, aprem jeux, je crois qu'on est « SOU-DES » ! Alors : merci pour tout !

A tous les autres copains de Guadeloupe qui m'ont encouragée tout au long de cette année studieuse notamment Edith, Sergio, Nico & Coline, Sanak, Estelle & Louis, Axelle, Anne-Flore, Mathias & Mathilde, Pauline & Matt, Claire & Stélio, Almu, Charlotte , Léa, Alice ...

Et à tout ceux que j'aurais oublié de citer par inadvertance... milles excuses !

Table des matières

| | |
|---|----|
| LISTE DES PROFESSEURS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES DE L'UNIVERSITE ANTILLES-GUYANE 2021-2022..... | 2 |
| REMERCIEMENTS | 7 |
| LISTE DES ABBREVIATIONS..... | 15 |
| RESUME EN FRANÇAIS | 16 |
| MOTS CLES EN FRANÇAIS..... | 16 |
| ABSTRACT..... | 17 |
| KEYWORDS..... | 17 |
| CONTRIBUTIONS DES AUTEURS AU TRAVAIL..... | 18 |
| STATUT DE L'ARTICLE..... | 18 |
| MANUSCRIT..... | 19 |
| Introduction | 19 |
| Methods..... | 22 |
| Results..... | 24 |
| Discussion..... | 33 |
| Conclusion..... | 36 |
| Notes..... | 37 |
| Bibliography | 38 |
| Supplements | 40 |
| Imprimatur..... | 46 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE..... | 47 |

LISTE DES ABBREVIATIONS

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ACT : Artemisinin-based Combination Therapy – Combinaison à base d'Artémisine

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BMI : Body Mass Index (Indice de masse corporelle)

CDPS: Centre Délocalisé de Prévention et de Soins

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

G6PD: Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HIV : Human Immunodeficiency Virus

IQR : Interquartile Range, écart interquartile

LDH : Lactate dehydrogenase

NADPH : Nicotamide Adenine Dinucleotide Phosphate

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*

P. ovale : *Plasmodium ovale*

P. vivax : *Plasmodium vivax*

WHO : World Health Organization

RESUME EN FRANÇAIS

Contexte : *Plasmodium vivax* est responsable de récurrences par la formation d'hypnozoïtes hépatiques. Pour les éviter, un traitement radical par primaquine est réalisé. La primaquine est contre-indiquée en cas de déficit en Glucose-6-phosphate-Déshydrogénase (G6PD). En Guyane, l'activité de la G6PD est dosée à J14 pour éviter de méconnaître des patients déficitaires en G6PD en contexte hémolytique. Le but de cette étude est d'évaluer la cinétique de la G6PD au cours d'un accès palustre et les facteurs associés à ses variations.

Méthodes : Nous avons analysé l'activité de la G6PD entre J1 et J28 chez des patients traités pour une infection à *P. vivax* par chloroquine ou dérivé de l'artémisinine au CH de Cayenne entre janvier 2018 et décembre 2020. Les patients ont été répartis dans 3 bras selon le nombre de G6PD disponible au cours de l'accès palustre étudié. Le bras 1 contient les patients avec plusieurs G6PD dosés, le bras 2 ceux avec un seul G6PD dosé lors de l'accès étudié et une antériorité de G6PD connue, le bras 3 si un seul G6PD disponible.

Résultats : Sur les 100 patients inclus dans l'étude de cinétique, 56 sont des hommes avec un âge médian de 31 ans (IQR 19 - 46.8). L'activité de la G6PD varie significativement au cours du temps ($p = 0.004$) et se stabilise à partir du troisième jour. Le sexe et le taux de réticulocytes ressortent comme facteurs statistiquement associés aux variations de la G6PD. 26,5% des patients ont été perdus de vue avant traitement par primaquine. Sur les 223 patients inclus dans l'étude de prévalence, aucun ne présente un déficit en G6PD sévère et seulement 1,3% présentent un déficit entre 10 et 30%.

Conclusions : L'activité de la G6PD varie au cours du temps lors d'un accès palustre à *P. vivax*. Le dosage de la G6PD du troisième jour peut devenir la valeur de référence pour délivrer la primaquine plus tôt afin d'optimiser le traitement radical. Ceci permettrait notamment de diminuer les récurrences précoces et le nombre de perdus de vue.

MOTS CLES EN FRANÇAIS

Plasmodium vivax

G6PD / Glucose-6-phosphase déshydrogénase

Cinétique

Primaquine

Guyane

ABSTRACT

Background: *Plasmodium vivax* is responsible for relapse through the formation of hepatic hypnozoites. To avoid them, a radical treatment with primaquine is performed. Primaquine is contraindicated in cases of Glucose-6-phosphate-Dehydrogenase (G6PD) deficiency. In French Guiana, G6PD activity is measured at D14 to avoid misclassifying deficient patients in a hemolytic context. The aim of this study was to evaluate the kinetics of G6PD during a malaria attack to assess its variations over time.

Methods: We analyzed G6PD activity between D1 and D28 in patients treated with chloroquine or Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) at Cayenne Hospital between January 2018 and December 2020. Patients were divided into 3 arms based on the number of G6PD available during the studied malaria attack. Arm 1 contained patients with multiple G6PD assays, arm 2 contained those with a single G6PD assay during the studied attack and a known G6PD history and Arm 3 if only one G6PD available.

Results: Among the 100 patients included in the kinetic study, 56 were male with a median age of 31 years (IQR 19 - 46.8). G6PD activity varied significantly over time ($p = 0.004$) and stabilized from day 3. Gender and reticulocyte count were statistically associated with G6PD variation. 26.5% of patients were lost to follow-up before treatment with primaquine. Among the 223 patients included in the prevalence study, none had severe G6PD deficiency and only 1.3% had a deficiency between 10 and 30%.

Conclusion: G6PD activity varies over time during *P. vivax* attack. The G6PD value of the third day is reliable and can be used as a reference for primaquine administration to optimize the radical treatment. Thus, we could observe a decrease in the number of early recurrences and reduce the number of lost to follow-up before primaquine.

KEYWORDS

Plasmodium vivax

G6PD / Glucose-6-phosphase dehydrogenase

Kinetics

Primaquine

French Guiana

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS AU TRAVAIL

- ✓ Conceptualisation : Laureen Dahuron, Loïc Epelboin.
- ✓ Recueil des données : Laureen Dahuron.
- ✓ Analyse formelle : Laureen Dahuron.
- ✓ Analyse statistique : Juste Aristide Goungounga.
- ✓ Investigateur : Loïc Epelboin.
- ✓ Méthodologie : Laureen Dahuron, Juste Goungounga, Moustapha Drame, Loïc Epelboin.
- ✓ Correction de l'anglais : Lucile Faist.
- ✓ Validation : Félix Djossou.
- ✓ Rédaction - projet initial : Laureen Dahuron, Loïc Epelboin.

STATUT DE L'ARTICLE

Sur le point d'être soumis au Lancet Infectious Diseases

MANUSCRIT

Introduction

Malaria is a tropical neglected disease, caused by the protozoan parasite *Plasmodium*, and transmitted by the mosquitoes of the genus *Anopheles*. *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* are the most common species among the five pathogenic *Plasmodium* species for humans that occur worldwide.¹ According to the WHO report in 2020, malaria still represents a vast global health issue.¹ In 2019, the WHO estimated 229 million cases of malaria spread across 87 endemic countries. Nevertheless, in the Americas, between 2000 and 2019, malaria cases decreased by 40% (from 1.5 million to 0.9 million), correlated with a mortality rate reduced by 50%. In this region, 72.3% of infections are related to the specie *P. vivax*, which is responsible for revival.¹

P. vivax and *P. ovale* are the only *Plasmodium* species affecting humans that form hypnozoites.² The female *Anopheles* inject the parasite at its infective stage (sporozoite) during its blood meal. Sporozoites invade liver cells and evolve into two stages: the asexual blood-stage, which is responsible for vivax malaria clinical symptoms, and hypnozoites which are dormant parasites in the liver.³ Due to the *P. vivax* hypnozoites, relapses of the disease may occur weeks to years after the initial infection. The relapse periodicity varies by geographic region. South America has a rapid mean time to relapse (65 days) compared to sub-Saharan Africa (107 days) and Northern Europe and Asia (299 days). While in Southeast Asia the mean time to relapse is 41 days.⁴ This ability to recur, hampers the *Plasmodium vivax* elimination.

In endemic areas, after a first treatment for *P. vivax* infection, the presence of *P. vivax* parasites in peripheral blood can have various meanings. First, it could be a recrudescence, explained by a failure of the sporozoites elimination from the original infection (chloroquine or Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) failure). It may also be explained by a relapse, due to activation of quiescent hypnozoites in the liver (primaquine failure); or a reinfection by a new parasite inoculation through another mosquito. When the mechanism is unclear, the term recurrence is used.⁵

In French Guiana, the most represented specie of *Plasmodium* is *Plasmodium vivax*. This French overseas territory in South America is covered by ninety four percent of rainforest.⁶ Although the number of malaria cases decreased in the last decade, a part of the population remains exposed to the vector. French Armed Forces, farmers with deforestation, autochthonous populations living along the river, and illegal gold miners are massively infected.⁷⁻⁹

The therapeutic strategy for *P. vivax* malaria consists in a sequential treatment with either chloroquine or ACT to treat the blood-stage infection. These treatments have no effect on the hypnozoites, while the radical treatment does.¹⁰ The standard regimen used for chloroquine is 10mg/kg the first day,

10mg/kg the second day and 5 mg/kg the third day, but the continuation of production seems currently compromised by the closure of a French single plant. Among the 8-aminoquinolines, only primaquine is available in France for the radical treatment of vivax malaria. It is delivered after requesting an Early Access Authorization (French acronym AAP) from the French Agency for the Safety of Health Products (French acronym ANSM). Several recent publications demonstrate the interest of a treatment by Tafenoquine (single dose), but it is currently not allowed in France by ANSM. The standard recommended dose for primaquine treatment is 30 mg per day (0.5mg/kg) for 14 days.^{1,10,11} The main contraindications are pregnancy, breast-feeding, infants under six months and severe Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) deficiency. Indeed, primaquine can be responsible for severe hemolytic anemia in G6PD deficient patients, which justifies screening for this deficiency.

G6PD deficiency is a X-linked recessive genetic disorder, with more than 180 variants identified to date. It is the most common genetic disease in humans, affecting over 400 million people worldwide.^{12,13} G6PD is a cytoplasmic enzyme that catalyzes the first reaction in the pento-phosphate pathway. In normal red blood cells, G6PD regenerates Nicotamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) during oxidative stress. Mutations in the G6PD gene can reduce enzyme activity, decrease detoxification of free radicals and expose the cells to oxidative damage.¹⁴⁻¹⁶ As a result, the red blood cell membrane is weakened and can lead to hemolysis following a triggering event. The main clinical burden of G6PD deficiency is acute hemolytic anemia triggered by drug (including primaquine), food (e.g. fava beans); infections; neonatal jaundice or chronic non-spherocytic anemia.¹⁷ The use of 8-aminoquinolines such as primaquine in G6PD deficient individuals can lead to acute intravascular hemolysis, resulting in severe anemia, methemoglobinemia and acute renal failure.¹⁸ Patients are considered deficient when G6PD activity is below 30% regardless of gender. Heterozygous females may or may not be deficient due to mosaicism in red blood cells by random inactivation of an X chromosome in each cell of the body.¹⁶ When G6PD activity is less than 30%, WHO recommends a therapeutic adjustment of primaquine such as: 0.75mg/kg per week for 8 weeks if close patient follow-up are possible.² The intensity of hemolysis depends on the G6PD deficiency variant: severe for Mediterranean B- and A- (<1% of normal activity), and mild for the African A- variant (10-15% of normal activity). In Latin America, the G6PD deficiency prevalence is low (<2%) and the African variant is in the majority.¹⁴ In French Guiana, a multicultural territory, few studies report on the prevalence of G6PD deficiency and the different variants are represented.¹⁹

G6PD screening before radical treatment of *P. vivax* or *P. ovale* malaria is recommended and essential to avoid iatrogenic hemolytic anemia. However, the French High Council for Public Health (French acronym HCSP) highlights the risk of underestimated G6PD levels if G6PD screening is performed too early. Thus, G6PD deficiency detected during malaria episode should be confirmed once malaria-

related hemolysis should be resolved, in general at day 14.^{10,20} Indeed, reticulocytes have a higher G6PD activity than mature red blood cells. However, the initial hemolysis stimulates erythropoiesis (increase the reticulocyte count), which could overestimate the G6PD level.^{21,22} Hence, in clinical practice, primaquine may be initiated immediately if G6PD deficiency has already been ruled out. If the patient's G6PD status is unknown: G6PD is tested on day-14, AAP asked on day-21 (upon receipt of G6PD results), and primaquine dispensed on day-28. However, cases of malaria recurrence have been observed within the first 28 days, before treatment with primaquine.

Thus in practice in the Infectious and Tropical Diseases Department of the General Hospital of Cayenne, G6PD is dosed earlier, in order to deliver primaquine earlier. We assume that the quantitative dosage of the G6PD enzyme during *P. vivax* malaria is stable over time and consequently the malaria-related hemolysis would not hide a G6PD deficit. However, no study justifies this approach. The benefits of an early radical treatment would concern individual and public health. From an individual health point of view, it would reduce relapses, morbidity, anemia, hospitalizations, and the number of lost to follow-up. From a public health point of view, we could observe a decrease in inter-individual transmission and a decrease in the total cost.

The main objective of this study was thus to analyze the variations of G6PD during *P. vivax* malaria attack in French Guiana, between day 1 and day 28 after a first treatment with chloroquine or ACT. Specifically, this study aimed 1) to estimate the prevalence of G6PD deficiency in patients treated for *P. vivax* infection in French Guiana; 2) to evaluate the prevalence of patients lost to follow-up between treatments with chloroquine and primaquine; 3) to investigate the factors modifying the G6PD enzymatic activity during *plasmodium vivax* infection.

Methods

Study design and population

This was a retrospective monocentric study conducted in French Guiana. Patients with *P. vivax* infection diagnosed between January 1st 2018 and December 31st 2020, initially treated with chloroquine or ACT with at least one available G6PD, were included. Patients with mixed infection with *P. falciparum* were excluded.

Patient data were collected between 1 January 2018 and 31 December 2020. We analyzed all patients with positive thin and thick blood films for *P. vivax* obtained from the parasitology laboratory of Cayenne hospital. Medical records were collected from patients hospitalized or consulting for plasmodium vivax malaria in the Infectious Diseases Department of Cayenne's hospital. Primaquine delivery records obtained from Cayenne hospital pharmacy were compiled.

Data collection and analysis

Medical records were reviewed retrospectively. Demographic data, comorbidities, and biological data (day 1, 3, 7, 14, 21, 28) were collected. The diagnosis of *P. vivax* malaria was performed using thick blood according to national standard procedures, and Abbott Bioline™ Malaria Ag P.f/Pan test (Ref 05FK60). G6PD enzyme activity (U/g Hb) test was performed by Biomnis laboratory (Enzymatic – Pointe Scientific- COBAS®Roche), located in Ivry-sur-Seine, Paris suburbs. Other key laboratory investigations were reticulocyte (G/L) and platelet (G/L) counts, hemoglobin concentration (g/dL), creatinine ($\mu\text{mol/L}$), bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), lactate dehydrogenase (LDH -IU/L) and haptoglobin levels (mg/L). In Table 1 we define High Blood Pressure as a blood pressure reading are 140-90 or above on two different days and overweight as a body mass index (BMI) over 25.

This study is divided into several arms, depending on the number of G6PD assays available for each patient. Arm 1 included patients who had at least two G6PD determinations during the malaria period studied. In this arm, the kinetics of the various biological parameters could be studied. Arm 2 included patients with only one G6PD activity dosage during the malaria attack, but with a known previous assay. Finally, all patients with at least one G6PD assay were included in the prevalence study, the Arm 3 (Figure 1).

Patients with different malaria episode between January 2018 and December 2020 were counted in the flow chart as "Number of attacks" (N_A : every attack is matched, $N_A = 93$) and "Number of patients" (N_P : the thirteen patients with multiple attacks were matched only once, $N_P = 80$).

Statistical analyses

Data processing and statistical analysis were performed using R software (version R-4.2.1). Due to missing data, we limit our analysis to complete data.

We individually tested the association between G6PD activity and each of our variables (sociodemographic, clinical, and biological) with a linear mixed effects random model. This model was chosen because of the repeated measures for the biological variables, and the heterogeneity in the data distribution (Supplement 5). This random-effects linear mixed model was used to analyze the variability of G6PD activity and reticulocyte count over time in a post hoc analysis. A type III analysis of variance (mixed ANOVA, Satterthwaite method) was then performed to identify the presence of variability in G6PD over time.

Multivariate analysis was performed by backward selection of covariates potentially associated with G6PD activity using REMLC (Restricted Maximum Likelihood Estimation Criterion) to identify the linear parsimonious random-effects model. The Wald test was used to measure the significance of the coefficients (0.05 level of significance).

Ethic concerns:

This was a non-interventional study including data collected in the context of routine care, authorized by the French authorities. The anonymized database was declared to the French Regulatory Commission (Commission Nationale Informatique et Libertés, CNIL), registration number: GLUPA_DRISP24042022. This study was conducted in collaboration with the “Centre d’Investigation Clinique Antilles Guyane”, Inserm CIC 1424.

Results

Patient baseline characteristics

Over the 3 years of study period, 80 patients were included in Arm 1 (multiple G6PD available), 20 patients in Arm 2 (a single G6PD and 1 G6PD history) and 223 patients were included in the prevalence Arm 3 (only one G6PD) (Figure 1).

Fifty-six patients were male and forty-four were female, the median age was 31 (Interquartile Range – IQR 19-46.8). Sixty percent of patients had no major comorbidities (Table 1) and over half of patients (54.9%) had a previous history of malaria (Table 2). Most patients were born on the French Territory, including French Guiana (45%) or Brazil (42%) (Table 1). Majority of patients (95.6%) were treated by chloroquine. Over one-quarter of patients (26.5%) were lost to follow-up before treatment with primaquine (Table 2), and the time between chloroquine and primaquine treatment ranged from 3 to 316 days with a median of 28 (IQR : 20.5-49.5). Forty patients (35.4%) underwent a relapse, 10 of them before radical treatment (lost to follow-up). The median time from malaria attack to recurrence was 63 days (IQR 40.25-92.25), ranging from 20 to 43 788. (Table 3)

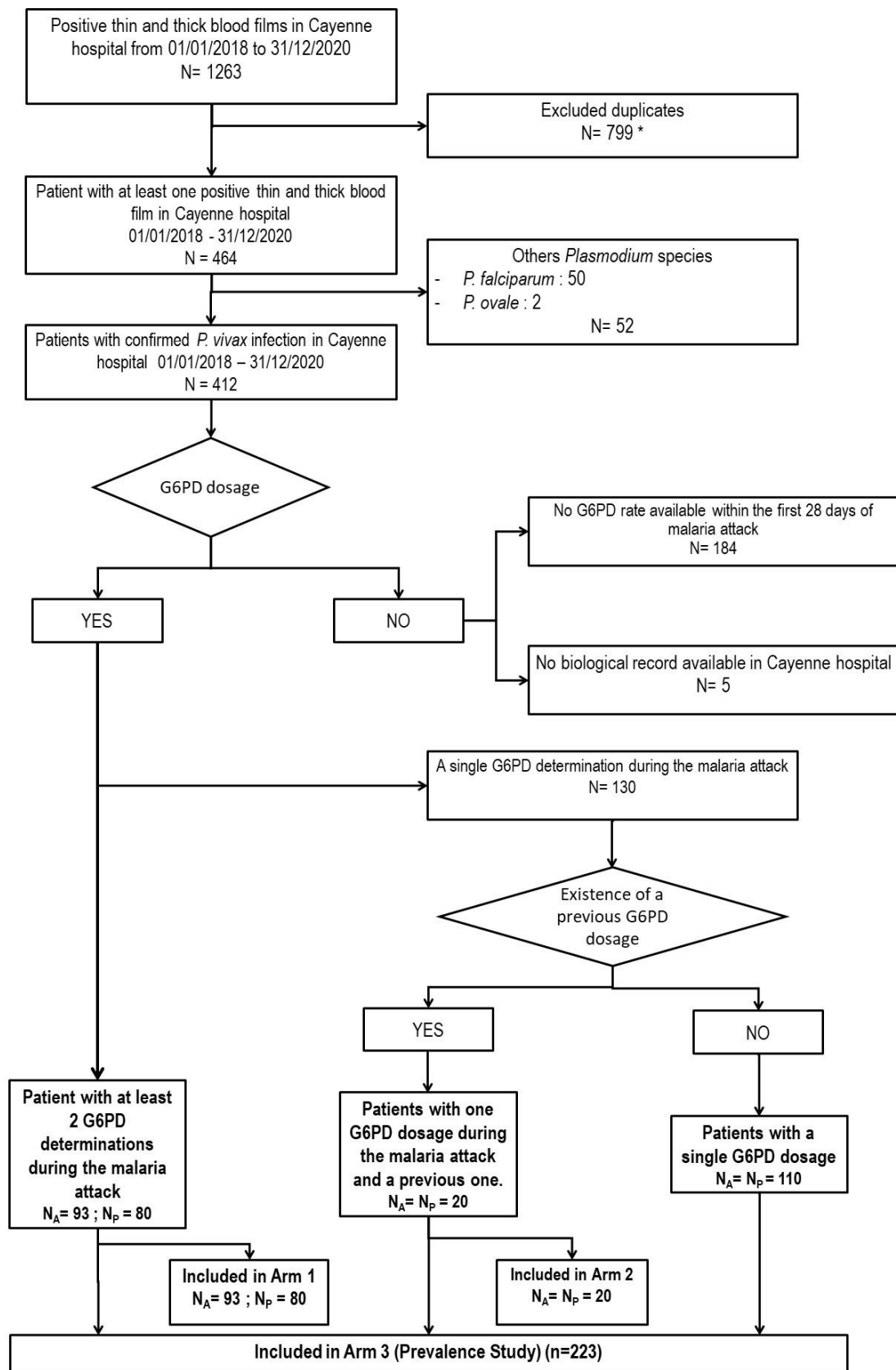


Figure 1: Flowchart of the study. N_A = Number of *Plasmodium vivax* attacks; N_P = Number of patients.

*Duplicates : multiple results for a same malaria episode. G6PD : Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase.

Table 1:

| Parameter | Arm 1. n = 80 n (%) | Arm 2. n = 20 n (%) | Overall. n = 100 |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Gender | | | |
| Male | 43 (53.8) | 13 (65) | 56 |
| Female | 37 (46.3) | 7 (35) | 44 |
| Age (years) : | | | |
| Median (IQR) / Range | 31 (19 - 50) / 0-77 | 26 (19 - 41.5) / 4 - 49 | 31 (19 - 46.8) / 0 - 77 |
| <20 yo | 21 (26.3) | 7 (35) | 28 |
| 20-39 yo | 30 (37.5) | 7 (35) | 37 |
| 40-59 yo | 20 (25) | 6 (30) | 26 |
| 60-79 yo | 9 (11.3) | 0 (0) | 9 |
| >80 yo | 0 (0) | 0 (0) | 0 |
| At-risk group | | | |
| Military | 6 (7.5) | 1 (5) | 7 |
| Gold mining | 12 (15) | 2 (10) | 14 |
| Comorbidities | | | |
| Pregnancy | 1 (1.3) | 2 (10) | 3 |
| Higt blood pressure ⁺ | 6 (7.5) | 0 (0) | 6 |
| Diabetes mellitus | 3 (3.8) | 1 (5) | 4 |
| Overweight [≈] | 7 (8.8) | 2 (10) | 9 |
| HIV | 1 (1.3) | 0 (0) | 1 |
| Immunosuppressive treatment | 0 (0) | 0 (0) | 0 |
| Oncological history | 3 (3.8) | 0 (0) | 3 |
| Psychiatric history | 1 (1.3) | 2 (10) | 3 |
| Kidney failure | 0 (0) | 1 (5) | 1 |
| Country of birth | | | |
| France [£] | 35 (43,8) | 10 (50) | 45 |
| Brasil | 36 (45) | 6 (30) | 42 |
| Other places | 6 (7,5) | 2 (10) | 8 |
| Unknown | 3 (3,8) | 2 (10) | 5 |

Patient's baseline characteristics. IQR: interquartile ranges; yo : years old; HIV : Human Immunodeficiency Virus. ⁺High Blood Pressure: blood pressure readings are 140/90 or above on two different days. [≈] Overweight: body mass index (BMI) over 25. [£] including French Guiana.

Table 2:

| Parameter | Arm 1. n = 93 n (%) * | Arm 2. n = 20 n (%) | Overall. n = 113 |
|---|-----------------------------|---------------------------|---------------------|
| Malaria history | 52 (55,9) | 10 (50) | 62 (54,9) |
| ≥ 3 malaria episodes | 7 (7,5) | 10 (50) | 17 (15) |
| Number of relapse | 30 (32,2) | 10 (0,5) | 40 (35,4) |
| Relapse within 90 days | 23 (24,7) | 5 (0,25) | 28 (24,8) |
| Admission for malaria | 38 (40,9) | 3 (15) | 41 (36,3) |
| Severity criteria | 5 (5,4) | 0 (0) | 5 (4,4) |
| Transfusion | 1 (1,1) | 0 (0) | 1 (0,9) |
| Lost to follow-up before primaquine | | | |
| - Number of relapse in lost to follow-up patients | 21 (22,6) 6 | 9 (45) 4 | 30 (26,5) 10 |
| Follow in CDPS | 11 (11,8) | 13 (65) | 24 (21,2) |
| Treatment by chloroquine | 89 (95,7) | 19 (95) | 108 (95,6) |
| Treatment by ACT | 4 (4,3) | 1 (5) | 5 (4,4) |

Malaria attacks characteristics for discrete variables. *N=93 : the malaria episodes characteristics concerns the "Number of Access" N_A. ACT : Artemisinin-based Combination Therapy.

Table 3:

| | Arm 1. n = 93 * | | Arm 2. n = 20 | | Overall. n = 113 | |
|---|-------------------------|---------------|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------|
| | Median (IQR) | Range | Median (IQR) | Range | Median (IQR) | Range |
| <i>P. vivax</i> parasitemia (%) | 0,155 ; (0,04 - 0,3) | 0,001- 2 | 0,11 ; (0,04 - 0,37) | 0,01-1 | 0,15 ; (0,04 - 0,34) | 0,001 - 2 |
| Time between chloroquine and primaquine (days) | 27 ; (19,75 - 39) | 3-290 | 72 ; (48,5 - 148,5) | 28-316 | 28 ; (20,5 - 49,5) | 3 - 316 |
| Weight (kg) | 61,7 ; (50 -79,25) | 8,4- 150 | 65 ; (57,5 - 76,25) | 19-104 | 64,5 ; (50 - 79,25) | 8,4 - 150 |
| Primaquine dose (mg/kg) | 0,44 ; (0,38 - 0,54) | 0,15- 0,67 | 0,46 ; (0,4 - 0,48) | 0,29-0,53 | 0,44 ; (0,38 - 0,52) | 0,15 - 0,67 |
| Relapse periodicity (days) | 62,5 ; (37 - 86) | 20-331 | 77,5 ; (56 - 101,25) | 44-43788 | 63 ; (40,25 - 92,25) | 20 - 43788 |

Malaria attack characteristics for continuous variables. *N = 93 : the malaria episodes characteristics concerns the "Number of access" N_A. IQR : interquartile ranges.

The evolution of the biological variables over time is shown in Figure 2. LDH and bilirubin levels decrease over time while hemoglobin, platelets, reticulocytes and haptoglobin increase from day 7. In this representation, hematocrit, G6PD and creatinine appear relatively stable over time. (Figure 2)

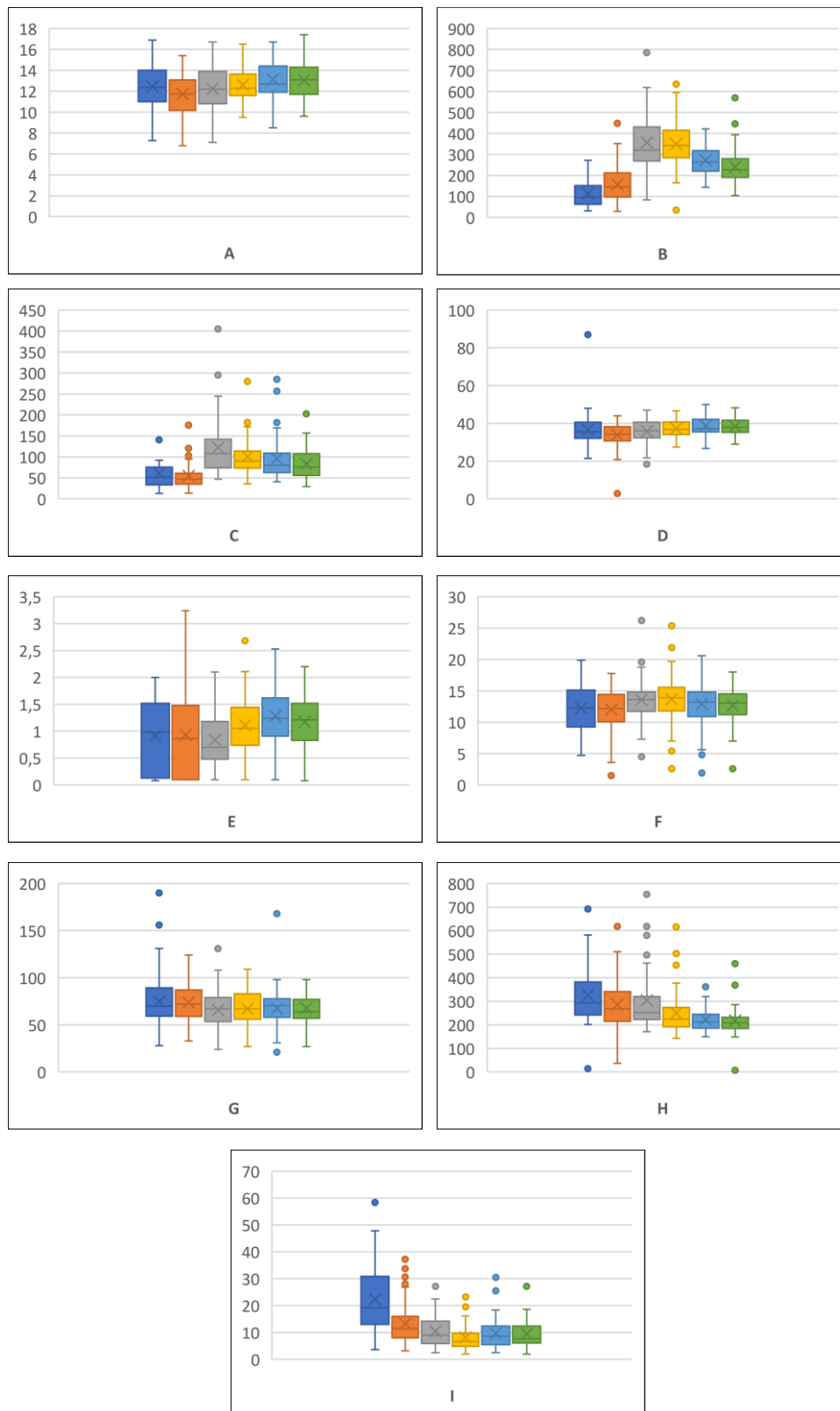


Figure 2: Box plots (median, interquartile range, full range) showing the distribution of absolute changes over time: Day 1 (*Deep blue*), Day 3 (*Orange*), Day 7 (*Grey*), Day 14 (*Yellow*), Day 21 (*Light blue*), Day 28 (*Green*). Hemoglobin g/dL [A], Platelets G/L [B], Reticulocytes G/L [C], Hematocrit % [D], Haptoglobin g/L [E], G6PD U/g Hb [F], Creatinin µmol/L [G], LDH UI/L [H], Bilirubin UI/L [I]. The line indicates median, the cross indicates mean.

Time course of G6PD

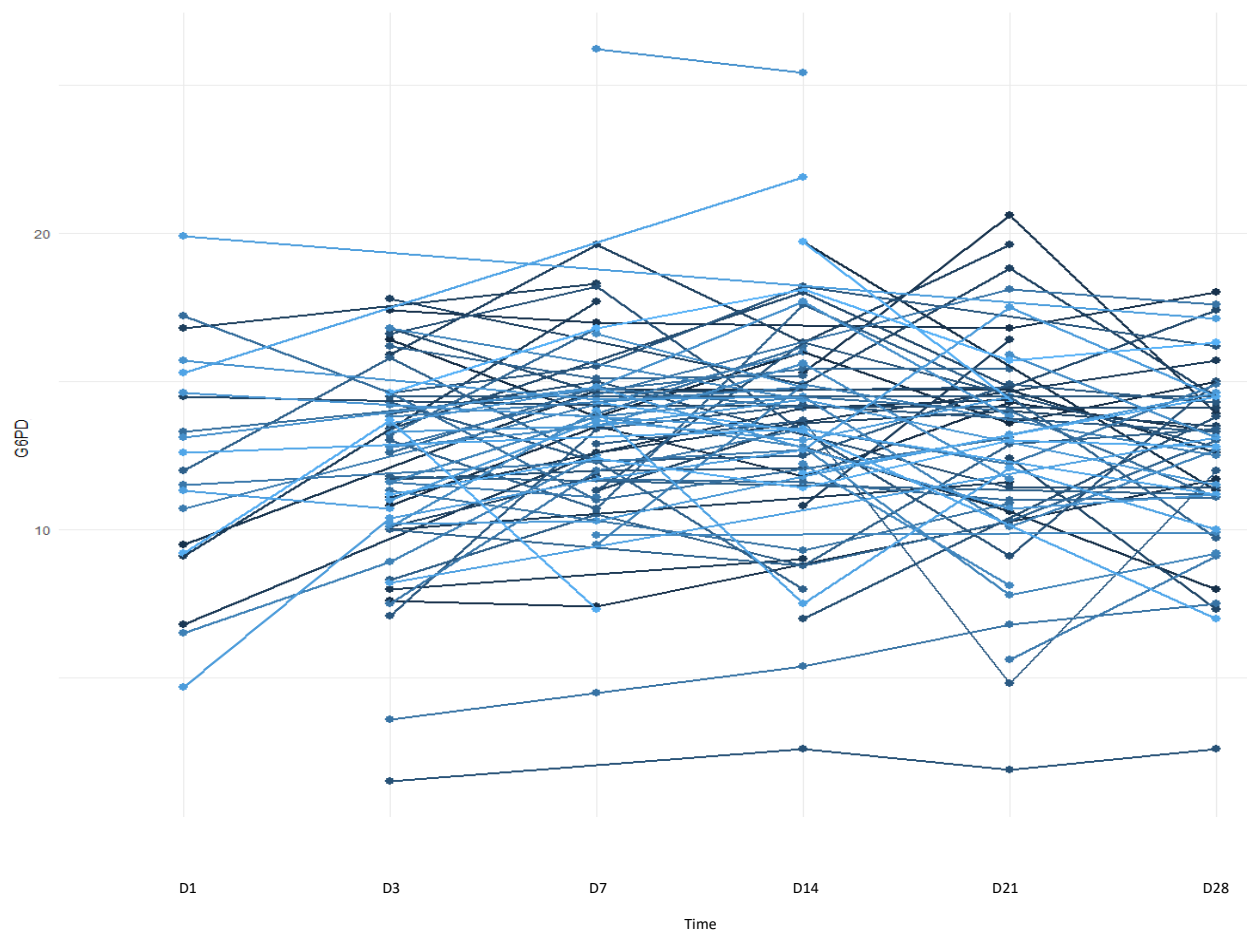


Figure 3: spaghetti plot of G6PD measurements in all patients describing its individual variability. Complete data patients: day 1: 20, day 3: 51, day 7: 54, day 14: 61, day 21: 46, day 28: 52.

Figure 3 shows the individual variability of G6PD activity at the different time points. This variability is different in the two-gender group with higher activity in women (Supplement 3, Supplement 4). Mixed ANOVA shows a significant difference in the means of G6PD activity measured between D1 and D28 (p value = 0.004), and reticulocyte count (p value <0.001).

Factors modifying the G6PD enzymatic activity

Clinical and demographic characteristics were included in the multivariate analysis. Only sex was identified as a factor associated with G6PD activity with an increasing effect on its kinetics ($\beta = 0.168$ [0.048;0.288]; p-value =0.007) (Supplement 6). Indeed, G6PD activity is higher overall with greater variability in women than in men.

The addition of biological variables in the multivariate analysis identified reticulocyte level as a factor in increasing G6PD activity ($\beta = 0.144$ [0.020;0.267]; p-value = 0.030) in addition to the effect of sex. (Supplement 7)

Nevertheless, at day 1, we observed a negative correlation ($\rho=-0.978$) between reticulocyte level and G6PD activity (Table 4). Thus from day 3 onwards, the higher the reticulocyte count, the higher the G6PD activity values. After adjusting for sex and reticulocyte level, we no longer had variability between mean G6PD activity (p-value =0.578) (Supplement 7). This means that G6PD activity is dependent on the reticulocyte level at day 1 but is independently stable from day 3 onwards.

Residual variability in G6PD activity persists between individuals (SD= 0.250 [0.180,0.321]) (Supplement 7).

Table 4:

| Intercept | Intercept | Day 3 | Day 7 | Day 14 | Day 21 | Day 28 | Sex |
|---------------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Day 3 | 0.356 | | | | | | |
| Day 7 | -0.370 | -0.665 | | | | | |
| Day 14 | -0.078 | 0.552 | -0.453 | | | | |
| Day 21 | 0.300 | -0.227 | 0.184 | -0.229 | | | |
| Day 28 | -0.350 | -0.023 | -0.070 | 0.281 | 0.027 | | |
| Sex | -0.151 | -0.041 | 0.066 | -0.032 | 0.015 | -0.007 | |
| Log (reticulocyte) | -0.978 | 0.451 | 0.451 | 0.018 | -0.281 | 0.332 | 0.024 |

Correlation of Fixed Effects of model presented in Supplement 7

In the Figure 4, the correlation between G6PD and reticulocyte count seems log-linear compared to that observed in the male group.

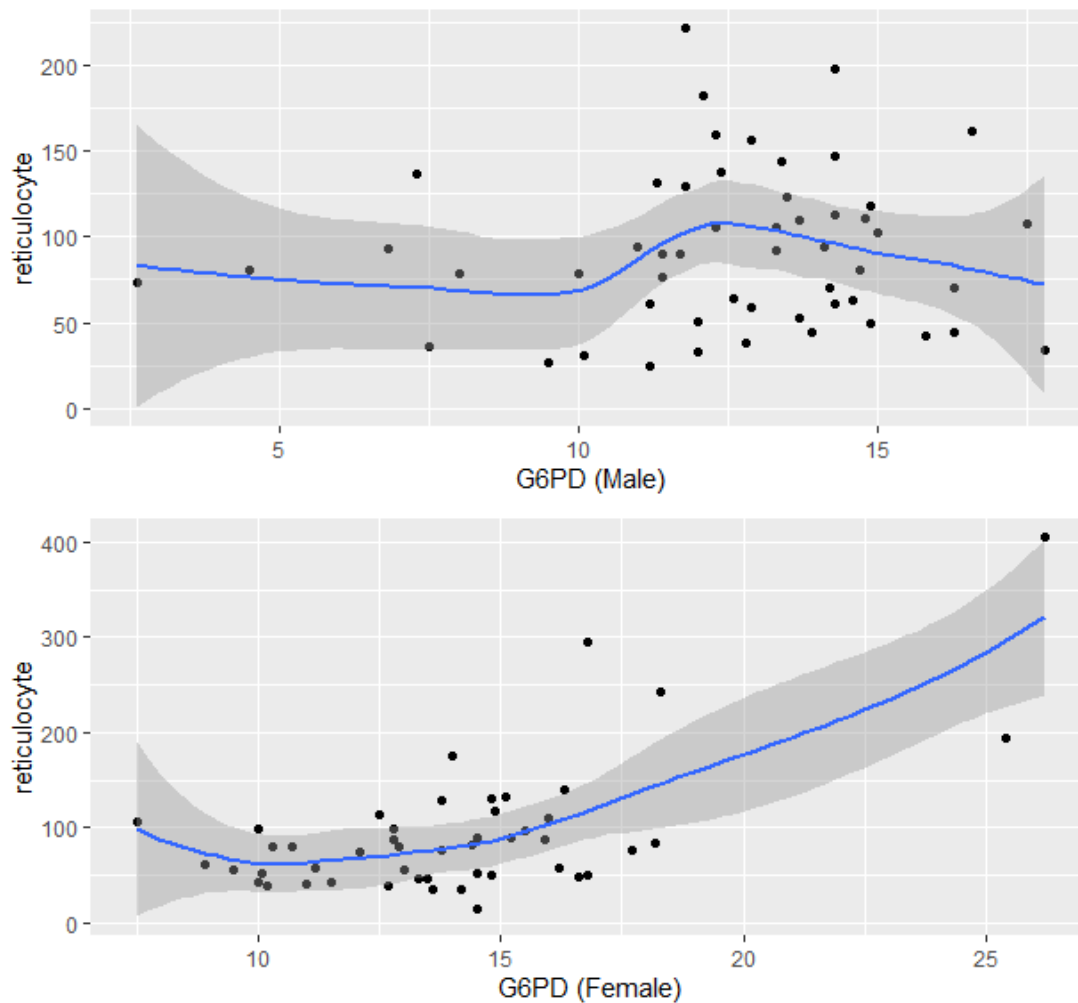


Figure 4: Scatterplot (black points) and smoothing line (blue line and its 95% confidence intervals) : relationship between G6PD activity and reticulocyte count by sex group. Reticulocyte count (G/L), G6PD (U/g Hb).

Prevalence of G6PD deficiency :

Among the 223 patients included for G6PD deficiency prevalence study, none had G6PD activity below 10%. Three patients (1.3%), only males, had an activity between 10 and 30%. Considering only patients with G6PD measured at least at day 7 (n=202), the prevalence was similar. (Table 5, Supplement 1) The prevalence of G6PD-deficient patients at different times are shown in Figure 5.

Table 5 :

| G6PD activity | Prevalence of G6PD deficiency (%), n = 223 [≈] | Prevalence of G6PD deficiency at day 7 (%), n = 202 ¹ |
|---------------|--|---|
| <10% | 0 | 0 |
| 10-30% | 3 (1.3) | 2 (1) |
| 30-80% | 8 (3.6) | 6 (3) |
| >80% | 212 (95.1) | 194 (96) |

Prevalence of G6PD deficiency in patients treated for *P. vivax* infection in French Guiana. [≈]Overall patients. ¹ Only patients with G6PD measured at day 7, day 14, day 21 or day 28.

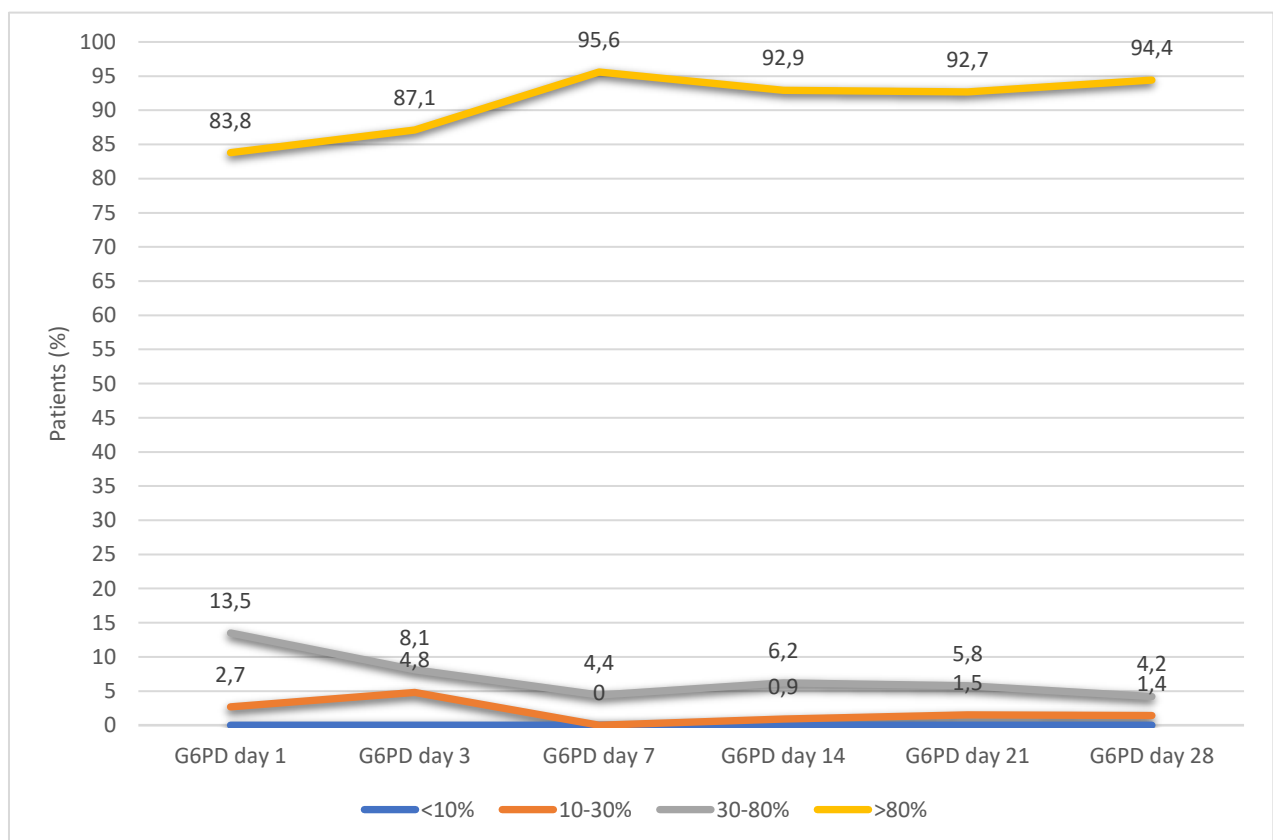


Figure 5: Time course of G6PD. Prevalence of G6PD-deficient patients over time (in percent), according to each category (G6PD activity <10%, 10-30%; 30-80%, >80%). G6PD (U/g Hb).

Discussion

This original study is the first to show the kinetics of G6PD enzymatic activity during *P. vivax* malaria attacks with the subsequent hemolysis before primaquine treatment.

G6PD kinetics

The main objective of this study was to observe the kinetics of G6PD activity during *P. vivax* malaria attacks to determine the reliability of G6PD assays at different sampling times (D1, D3, D7, D14, D21, D28). This was done to avoid the risk of falsely normalized G6PD activity, and thus the risk of hemolytic anemia upon initiation of primaquine therapy. Our results show that G6PD activity varies significantly over time ($p = 0.004$). From the 3rd day of the malaria attack, we observe a global stability of the G6PD activity: indeed, the values stabilize or increase. None of the G6PD-deficient patients had false normal assays in the initial phase of the malaria attack. Thus, G6PD activity varies over time, but the reliability of the assay on the third day of malaria attack makes it a reference value. This is consistent with the literature and in particular with the study by Walter R.J. Taylor. He studied the dynamics of G6PD during *P. vivax* malaria attacks in Cambodian patients treated from day 0 with ACT and primaquine. He observed that G6PD activity at D7 was higher than at D0 (significantly in the deficiency group, $p = 0.06$ in the non-deficiency group), with an apex at D7. Nevertheless, in Taylor's study, G6PD activity was not measured at D3.²¹ This fundamental result may lead to modification and homogenization of clinical practices, particularly in French Guiana. As a reminder, at Cayenne Hospital, the G6PD assay is performed on D14, the AAP is requested on D21 after receipt of the result and primaquine is delivered on D28, for 2 weeks. By taking the G6PD assay on D3 as a reference value (instead of D14), radical treatment with 8-aminoquinoline could be started 14 days earlier (on D14 instead of D28). The advantages would include avoiding early revivals, or a reduction in the number of patients lost to follow-up before radical treatment. Reducing the incidence of early relapses could have an impact on individual morbidity but also on public health by reducing the number of hospitalizations, inter-individual transmission, and the cost of management.

Prevalence of lost to follow-up

A secondary objective was to study the prevalence of loss to follow-up before radical treatment. A total of 26.5% of patients (22.6% in Arm 1, 45% in Arm 2) were lost to follow-up before treatment with primaquine. This is a major proportion in view of the high incidence of *P. vivax* relapse (35.4% in our study), especially in the absence of radical treatment. According to the studies, the incidence rate of relapses varies between 50% and 90% and occurs mostly in the first three months after the malaria attack²³⁻²⁵. In our study, the underestimation of the number of relapses is probably explained by the retrospective design.

In addition, there may be a lack of adherence to primaquine treatment, as shown by Khantikul and al. In his study, 76.2% of patients were considered non-adherent to anti-malarial treatment.²⁶ Thus, if radical treatment is started earlier, the total follow-up time would be reduced, which could contribute to better adherence, especially in remote populations.

Associated factors

Of the factors associated with G6PD variations, only gender and reticulocyte count were statistically correlated.

When the reticulocyte level increases, G6PD activity increases and vice versa; this correlation is even stronger in women. Similarly, Taylor and al. show that changes in G6PD activity are correlated with changes in reticulocyte levels.²¹ Reticulocytes could therefore be used as an indirect marker of G6PD changes over time.

Variations in G6PD are also statistically correlated with gender. We observe a higher variability of G6PD values in women compared to men. This may be explained by chromosomal mosaicism since the gene is carried on the X chromosome. Furthermore, our results suggest that G6PD activity values in women are globally higher than in men.

G6PD prevalence

The final objective was to assess the prevalence of G6PD-deficient patients in the study population. Of 223 patients included in the prevalence calculation, none had G6PD activity below 10% and 1.3% of patients had G6PD activity between 10-30%. The main variant in French Guiana responsible for G6PD deficiency is the African G6PD A- variant. Compared to the other variants, it gives a shallow and mild deficiency, which explains the low prevalence of deficiency.¹⁵ This prevalence is probably underestimated compared to the general population. Indeed, G6PD deficiency weakens red blood cells and would give protection against malaria. In our study, the prevalence of G6PD is estimated from patients infected with *P. vivax*, which may be underestimating the real proportion of deficient patients.¹⁸ Nevertheless, our percentages are consistent with data from the literature showing a low prevalence of G6PD deficiency in the Americas (<2%).^{14,27,28}

Limits

This study has several limitations. First, it is a retrospective descriptive study. This design may imply several biases due to the large number of missing data. Another limitation is the small number of patients, and in particular the small proportion of G6PD-deficient patients. This number was constrained by the absence of multiple G6PD assays before 2018 and the drastic decrease in malaria cases since 2020. Another limitation results in the single-center design. Nevertheless, most patients

with *P. vivax* malaria are referred to infectious diseases unit of the hospital of Cayenne and all requests for primaquine are made through the hospital pharmacy (APP). The biological follow-up limited to 28 days is also a limitation: it would have been interesting to compare the G6PD values several months after the attack. Finally, most patients received chloroquine treatment as schizonticide treatment (95.6% of cases), so it is difficult to extrapolate these results to patients treated with ACT.

Perspectives

Optimization of radical treatment in *P. vivax* infections is essential for the elimination of global malaria transmission led by WHO. Early detection of G6PD deficiency and prompt delivery of primaquine are among the levers of action for this optimization. Thus, in 2018 the opinion of the HCSP (High Council of Public Health) reports the importance of the development and validation of rapid tests for G6PD deficiency.²⁰ Rapid tests would drastically shorten the diagnostic time for G6PD deficiency screening, and therefore shorten the implementation of radical treatment. As a reminder, G6PD activity tests of French Guianese patients are currently performed in mainland France, with a minimum delay of 7 days to obtain the result. Several diagnostic studies to evaluate the performance of rapid tests for G6PD deficiency have been or are being performed throughout the world, as is the case in French Guiana.²⁹ This diagnostic development would be essential in French Guiana, particularly in the health centers of the remote villages.^{6,30} Screening for G6PD deficiency could also be generalized to know the G6PD status at the time of any malaria infection. In some countries, such as Malaysia and the Philippines, G6PD screening is part of newborn screening programs.³¹ Thus, all children born in Guianese hospitals could be screened before leaving the maternity ward, and their status recorded in the health record in case of malaria infection.

Optimization of radical treatment could also involve accelerating drug delivery. Indeed, primaquine goes through an AAP application that delays drug delivery. Despite the 2018 HCSP report, the Marketing Authorization has not yet been issued and depends on pharmaceutical and political leadership. Tafenoquine, another 8-aminoquinoline used in radical single-dose treatment could be another lever to decrease follow-up time and drastically improve treatment adherence. Its efficacy and non-inferiority compared to primaquine in non-G6PD deficient patients have been proven in several studies, but this molecule is not available in France.^{32,33}

Conclusion

G6PD activity varies over time during a malaria attack by *Plasmodium vivax*. Our pragmatic study has shown that the 3rd day G6PD value is reliable and avoids the risk of under-diagnosing G6PD deficient patients. The 3rd day G6PD assay can become the reference value on which to base the delivery of Primaquine in practice to optimize radical treatment. By homogenizing practices in this sense, we could observe a decrease in the number of early recurrences and less individual morbidity. This could also reduce the number of people lost to follow-up and decrease inter-individual transmission. However, it would be necessary to confirm these results in a larger prospective study. In case of changes in practices, an evaluation study will be necessary to quantify the supposed benefits.

Notes

Acknowledgments

We wish to express our sincere gratitude to Juste Aristide Goungounga for support with the statistical analysis. We thank all practitioners from the Pharmacy Department, the Infectious Diseases and Tropical Medicine Department, and the Laboratory Department of the Centre Hospitalier de Cayenne. We thank the Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane, Inserm CIC 1424 for close collaboration.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

Author contribution

Conceptualization: Laureen Dahuron, Loïc Epelboin.

Data curation: Laureen Dahuron.

Formal analysis: Laureen Dahuron.

Statistical analysis : Juste Aristide Goungounga.

Investigation: Loïc Epelboin.

Methodology: Laureen Dahuron, Juste Goungounga, Moustapha Drame, Loïc Epelboin.

English supervision: Lucile Faist.

Validation: Félix Djossou.

Writing –original draft: Laureen Dahuron, Loïc Epelboin.

Bibliography

1. World Health Organization. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cité 24 avr 2022]. 247 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337660>
2. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/publications/guidelines-treatment-malaria-third-edition>
3. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 [cité 29 juin 2022];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004389.pub3/full>
4. Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N, et al. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. *Malar J.* déc 2014;13(1):144.
5. Baird JK. Resistance to Therapies for Infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev.* juill 2009;22(3):508-34.
6. Nacher M, Stefani A, Basurko C, Lemonnier D, Djossou F, Demar M, et al. The burden of *Plasmodium vivax* relapses in an Amerindian village in French Guiana. *Malar J.* 24 oct 2013;12:367.
7. Mosnier E, Roux E, Cropet C, Lazrek Y, Moriceau O, Gaillet M, et al. Prevalence of *Plasmodium* spp. in the Amazonian Border Context (French Guiana–Brazil): Associated Factors and Spatial Distribution. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 8 janv 2020;102(1):130-41.
8. Pommier de Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, et al. Malaria in French Guiana Linked to Illegal Gold Mining. *Emerg Infect Dis.* févr 2016;22(2):344-6.
9. Basurko C, Demattei C, Han-Sze R, Grenier C, Joubert M, Nacher M, et al. Deforestation, agriculture and farm jobs: a good recipe for *Plasmodium vivax* in French Guiana. *Malar J.* 11 mars 2013;12:90.
10. Epelboin L, Rapp C, Faucher JF, Méchai F, Bottieau E, Matheron S, et al. Management and treatment of uncomplicated imported malaria in adults. Update of the French malaria clinical guidelines. *Médecine et Maladies Infectieuses.* mars 2020;50(2):194-212.
11. La primaquine pour la prévention des rechutes chez les patients atteints de paludisme *Plasmodium vivax* [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: </fr/CD004389/la-primaquine-pour-la-prevention-des-rechutes-chez-les-patients-atteints-de-paludisme-plasmodium>
12. Avalos S, Mejia RE, Banegas E, Salinas C, Gutierrez L, Fajardo M, et al. G6PD deficiency, primaquine treatment, and risk of haemolysis in malaria-infected patients. *Malar J* [Internet]. 8 nov 2018 [cité 15 janv 2020];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225638/>
13. Leslie T, Briceño M, Mayan I, Mohammed N, Klinkenberg E, Sibley CH, et al. The impact of phenotypic and genotypic G6PD deficiency on risk of *plasmodium vivax* infection: a case-control study amongst Afghan refugees in Pakistan. *PLoS Med.* 25 mai 2010;7(5):e1000283.
14. Duparc S, Beutler E. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Antimalarial Drug Development. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 oct 2007;77(4):779-89.
15. Howes RE, Dewi M, Piel FB, Monteiro WM, Battle KE, Messina JP, et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malar J.* 15 nov 2013;12:418.
16. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 2008;371:11.
17. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* août 2014;109(5):553-68.

18. Santana MS, Monteiro WM, Siqueira AM, Costa MF, Sampaio V, Lacerda MV, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants are associated with reduced susceptibility to malaria in the Brazilian Amazon. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. mai 2013;107(5):301-6.
19. Petit F, Bailly P, Chiaroni J, Mazières S. Sub-Saharan red cell antigen phenotypes and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency variants in French Guiana. *Malar J* [Internet]. 7 juin 2016 [cité 8 avr 2020];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897928/>
20. HCSP 2018. Avis HCSP 2018 relatif aux modalités d'utilisation de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* en France. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mai [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=670>
21. Taylor WRJ, Kim S, Kheng S, Muth S, Tor P, Christophel E, et al. Dynamics of G6PD activity in patients receiving weekly primaquine for therapy of *Plasmodium vivax* malaria. *PLoS Negl Trop Dis*. 8 sept 2021;15(9):e0009690.
22. Morelli A, Benatti U, Gaetani GF, Flora AD. Biochemical mechanisms of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. avr 1978;75(4):1979.
23. Hanf M, Stéphani A, Basurko C, Nacher M, Carme B. Determination of the *Plasmodium vivax* relapse pattern in Camopi, French Guiana. *Malaria Journal*. 4 déc 2009;8(1):278.
24. Chu C. Management of relapsing *Plasmodium vivax* malaria. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 avr 2016;45:16.
25. White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J*. 11 oct 2011;10:297.
26. Khantikul N, Butraporn P, Kim HS, Leemingsawat S, Tempongko MSB, Suwonkerd W. Adherence to Antimalarial Drug Therapy among Vivax Malaria Patients in Northern Thailand. *J Health Popul Nutr*. 9 sept 2009;27(1):4-13.
27. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. G6PD Deficiency Prevalence and Estimates of Affected Populations in Malaria Endemic Countries: A Geostatistical Model-Based Map. *PLoS Med*. 13 nov 2012;9(11):e1001339.
28. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. mai 2009;42(3):267-78.
29. Ali Albsheer MM, Lover AA, Eltom SB, Omereltinai L, Mohamed N, Muneer MS, et al. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PDd), CareStart qualitative rapid diagnostic test performance, and genetic variants in two malaria-endemic areas in Sudan. *PLoS Negl Trop Dis*. 26 oct 2021;15(10):e0009720.
30. Lambert Y, Galindo M, Suárez-Mutis M, Mutricy L, Sanna A, Garancher L, et al. Tailoring Mobile Data Collection for Intervention Research in a Challenging Context: Development and Implementation in the Malakit Study. *JMIR Form Res*. 16 juin 2022;6(6):e29856.
31. WHO 2016. Dépistage du déficit en G6PD pour une utilisation sans risque de la primaquine dans le traitement radical du paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*. Note d'orientation. :31.
32. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, Vélez ID, Namaik-larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. *N Engl J Med*. 17 janv 2019;380(3):229-41.
33. Sharma J, Gautam CS, Singh H, Singh J. Tafenoquine for *Plasmodium vivax* malaria: Concerns regarding efficacy & safety. *Indian J Med Res*. déc 2021;154(6):797-805.

Supplements

| | G6PD day 1 | | | G6PD day 3 | | | G6PD day 7 | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| | Male | Female | Overall | Male | Female | Overall | Male | Female | Overall |
| <10% | 0/24 (0) | 0/13 (0) | 0/37 (0) | 0/38 (0) | 0/24 (0) | 0/62 (0) | 0/37 (0) | 0/31 (0) | 0/68 (0) |
| 10-30% | 1/24 (4,2) | 0/13 (0) | 1/37 (2,7) | 3/38 (7,9) | 0/24 (0) | 3/62 (4,8) | 0/37 (0) | 0/31 (0) | 0/68 (0) |
| 30-80% | 3/24 (12,5) | 2/13 (15,4) | 5/37 (13,5) | 4/38 (10,5) | 1/24 (4,2) | 5/62 (8,1) | 2/37 (5,4) | 1/31 (3,2) | 3/68 (4,4) |
| >80% | 20/24 (83,3) | 11/13 (84,6) | 31/37 (83,8) | 31/38 (81,6) | 23/24 (95,8) | 54/62 (87,1) | 35/37 (94,6) | 30/31 (96,8) | 65/68 (95,6) |
| Missing Data | 108/132 | 78/91 | 186/223 | 94/132 | 67/91 | 161/223 | 95/132 | 60/91 | 155/223 |

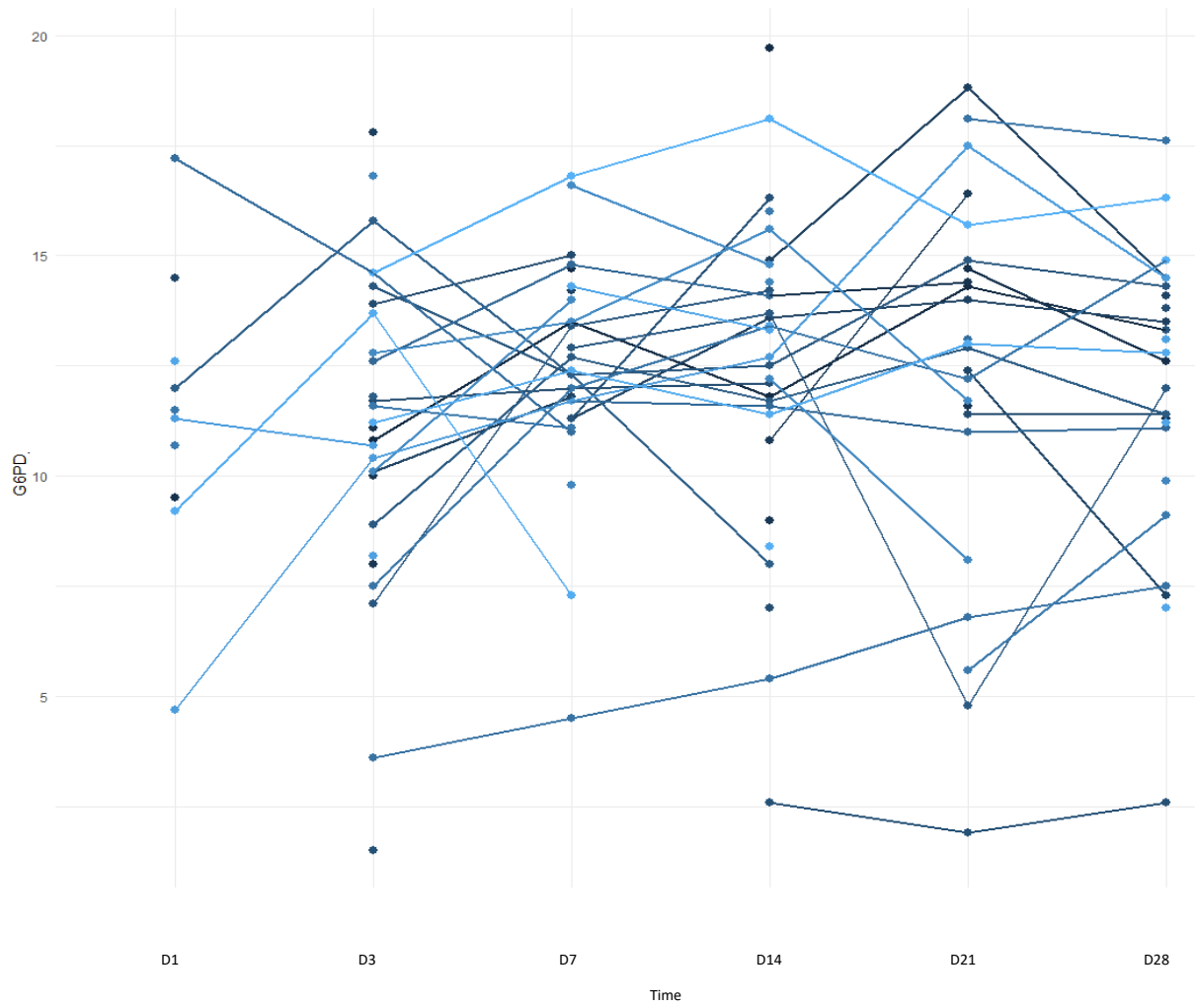
| | G6PD day 14 | | | G6PD day 21 | | | G6PD day 28 | | |
|---------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| | Male | Female | Overall | Male | Female | Overall | Male | Female | Overall |
| <10 % | 0/61 (0) | 0/52 (0) | 0/113 (0) | 0/38 (0) | 0/31 (0) | 0/69 (0) | 0/37 (0) | 0/34 (0) | 0/71 (0) |
| 10- 30% | 1/61 (1,6) | 0/52 (0) | 1/113 (0,9) | 1/38 (2,6) | 0/31 (0) | 1/69 (1,5) | 1/37 (2,7) | 0/34 (0) | 1/71 (1,4) |
| 30- 80% | 4/61 (6,6) | 3/52 (5,8) | 7/113 (6,2) | 3/38 (7,9) | 1/31 (3,2) | 4/69 (5,8) | 3/37 (8,1) | 0/34 (0) | 3/71 (4,2) |
| >80 % | 56/61 (91,8) | 49/52 (94,2) | 105/113 (92,9) | 34/38 (89,5) | 30/31 (96,8) | 64/69 (92,7) | 33/37 (89,2) | 34/34 (100) | 67/71 (94,4) |
| Missi ng Data | 71/132 | 39/91 | 110/223 | 94/132 | 60/91 | 154/223 | 95/132 | 57/91 | 152/223 |

Supplement 1: Prevalence of G6PD deficiency over time.

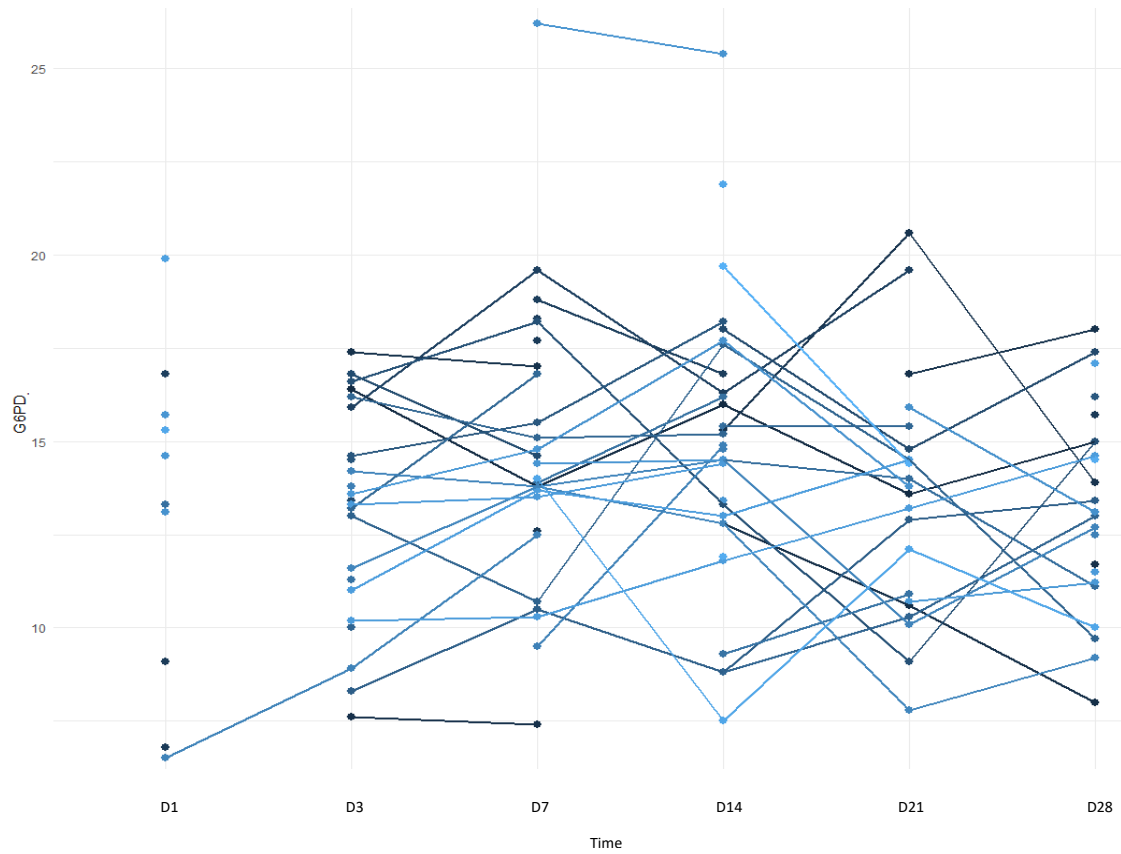
| Biological parameter | Mean | Median (IQR) | Range |
|--------------------------------|--------|---------------------------|-------------|
| Hemoglobin level (g/dL) | | | |
| Hg Day 1 | 12,44 | 12,35 ; (11 - 13,975) | 7,3-16,9 |
| Hg Day 3 | 11,72 | 11,75 ; (10,28 - 12,975) | 6,8-15,4 |
| Hg Day 7 | 12,09 | 12,1 ; (10,8 - 13,9) | 2,8-16,7 |
| Hg Day 14 | 12,61 | 12,3 ; (11,6 - 13,55) | 9,5-16,5 |
| Hg Day 21 | 13,12 | 12,7 ; (11,95 - 14,4) | 8,5-16,7 |
| Hg Day 28 | 13,05 | 13,1 ; (11,7 - 14,25) | 9,6-17,4 |
| Hematocrit (%) | | | |
| Hte Day 1 | 36,59 | 35,55 ; (32,33 - 40,525) | 21,5-87 |
| Hte Day 3 | 33,91 | 34,25 ; (30,83 - 38,175) | 2,9-44 |
| Hte Day 7 | 35,83 | 36,1 ; (32,4 - 40,55) | 18,4-47 |
| Hte Day 14 | 37,22 | 36,75 ; (34,23 - 40,6) | 27,5-46,6 |
| Hte Day 21 | 38,71 | 37,1 ; (35,55 - 41,85) | 26,7-50 |
| Hte Day 28 | 38,39 | 37,95 ; (35,33 - 41,325) | 29-48,3 |
| Platelets (G/L) | | | |
| Plq Day 1 | 113,53 | 96 ; (62,5 - 151,5) | 31-272 |
| Plq Day 3 | 157,48 | 145,5 ; (100,25 - 209,75) | 29-448 |
| Plq Day 7 | 356,38 | 320 ; (272,25 - 426,25) | 84-812 |
| Plq Day 14 | 349,90 | 343 ; (285,5 - 408) | 35-635 |
| Plq Day 21 | 271,54 | 264 ; (221,5 - 317,25) | 56-652 |
| Plq Day 28 | 241,79 | 226,5 ; (191,5 - 280) | 104-570 |
| Reticulocyte (G/L) | | | |
| Rtc Day 1 | 60,94 | 51,75 ; (34,58 - 71,95) | 13,16-150,8 |
| Rtc Day 3 | 54,84 | 47,3 ; (35 - 60,88) | 14-176 |
| Rtc Day 7 | 122,59 | 107,92 ; (75,5 - 137,75) | 46,8-405 |
| Rtc Day 14 | 101,37 | 90 ; (73,9 - 111) | 36-280 |
| Rtc Day 21 | 96,01 | 80 ; (64,5 - 108,45) | 40,8-285 |
| Rtc Day 28 | 83,32 | 75,5 ; (57 - 106,67) | 29,3-203 |
| Creatinin (umol/L) | | | |
| Crt Day 1 | 74,50 | 70 ; (60 - 89) | 29,3-203 |
| Crt Day 3 | 73,79 | 72 ; (59 - 87) | 33-124 |
| Crt Day 7 | 65,82 | 67 ; (54 - 79) | 24-131 |
| Crt Day 14 | 66,98 | 67 ; (56 - 82,5) | 27-109 |
| Crt Day 21 | 67,44 | 70,5 ; (58 - 77,25) | 21-168 |
| Crt Day 28 | 67,60 | 64 ; (57 - 76) | 27-98 |
| LDH (U/L) | | | |

| | | | |
|-------------------------------|--------|---------------------------|----------|
| LDH Day 1 | 324,97 | 293 ; (247 - 371) | 14,3-692 |
| LDH Day 3 | 286,05 | 268 ; (217 - 334,5) | 37-618 |
| LDH Day 7 | 303,76 | 252 ; (224 - 314) | 171-754 |
| LDH Day 14 | 249,45 | 223,5 ; (192,75 - 271,25) | 143-616 |
| LDH Day 21 | 222,59 | 213 ; (187 - 243) | 150-366 |
| LDH Day 28 | 217,70 | 209 ; (186,5 - 231) | 7,4-460 |
| Haptoglobin (g/L) | | | |
| Htg Day 1 | 0,91 | 0,98 ; (0,18 - 1,4) | 0,08-2 |
| Htg Day 3 | 0,93 | 0,86 ; (0,1 - 1,435) | 0,1-3,24 |
| Htg Day 7 | 0,84 | 0,7 ; (0,54 - 1,1425) | 0,1-2,1 |
| Htg Day 14 | 1,11 | 1,055 ; (0,74 - 1,415) | 0,1-2,68 |
| Htg Day 21 | 1,29 | 1,24 ; (0,92 - 1,625) | 0,1-2,53 |
| Htg Day 28 | 1,17 | 1,21 ; (0,87 - 1,505) | 0,08-2,2 |
| Bilirubin level (UI/L) | | | |
| Bb Day 1 | 23,64 | 19,5 ; (13,2 - 31) | 3,6-110 |
| Bb Day 3 | 13,26 | 11,4 ; (8,28 - 15,8) | 3,2-37,2 |
| Bb Day 7 | 10,48 | 9 ; (6,1 - 13,45) | 2,5-27,7 |
| Bb Day 14 | 8,20 | 6,7 ; (5,05 - 9,7) | 2-23,2 |
| Bb Day 21 | 9,46 | 7,5 ; (5,45 - 11,85) | 2,5-30,5 |
| Bb Day 28 | 9,54 | 7,7 ; (6,1 - 12,225) | 2-27,7 |
| G6PD U/g Hb | | | |
| G6PD Day 1 | 12,22 | 12,3 ; (9,43 - 14,775) | 4,7-19,9 |
| G6PD Day 3 | 12,03 | 12,2 ; (10,1 - 14,35) | 1,5-17,8 |
| G6PD Day 7 | 13,58 | 13,6 ; (11,78 - 14,8) | 4,5-26,2 |
| G6PD Day 14 | 13,68 | 13,9 ; (11,88 - 15,45) | 2,6-25,4 |
| G6PD Day 21 | 12,89 | 13,2 ; (10,95 - 14,8) | 1,9-20,6 |
| G6PD Day 28 | 12,62 | 13,05 ; (11,2 - 14,5) | 2,6-18 |

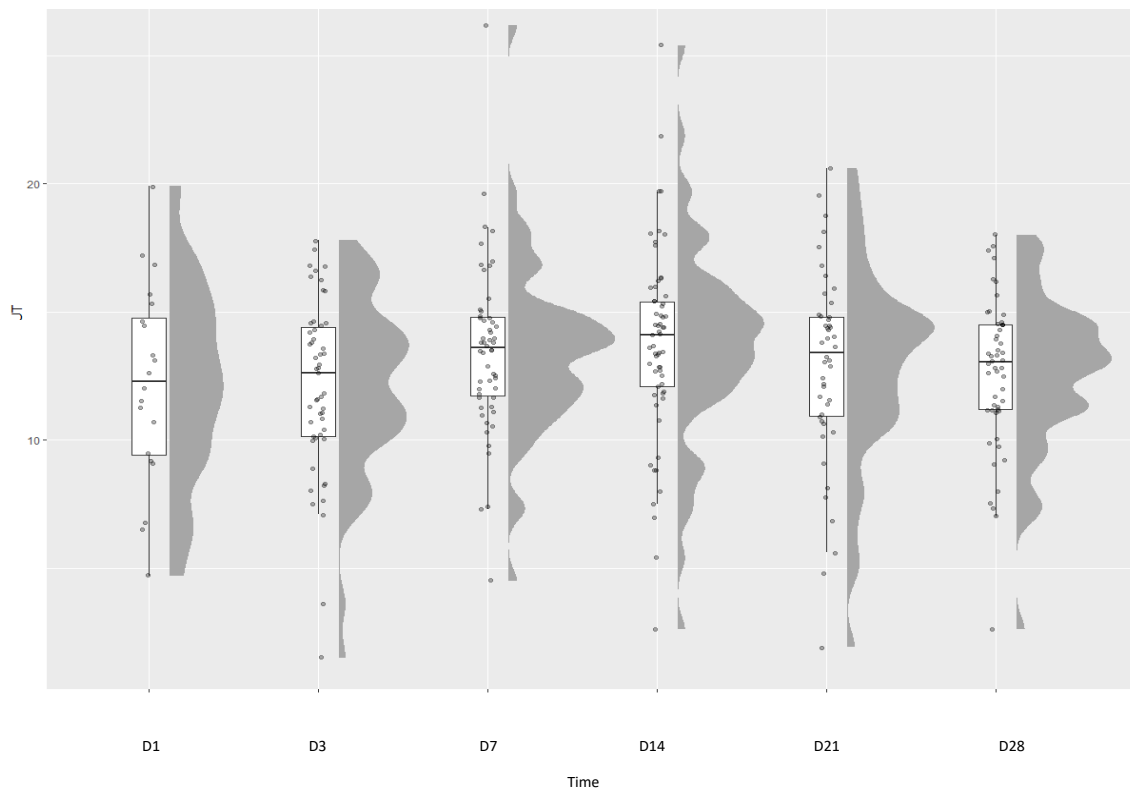
Supplement 2: Biological characteristics



Supplement 3: Spaghetti plot of G6PD measurements in men describing its individual variability during the follow-up (48 patients).



Supplement 4: spaghetti plot of G6PD measurements in women describing its individual variability during the follow-up (45 patients).



Supplement 5: Cloudplots of G6PD activity, from day 1 to day 28.

| Fixed Effects | Estimate | 95% Lower CI | 95% upper CI | Pr(> t) |
|------------------------|----------|--------------|--------------|----------|
| (Intercept) | 2.495 | 2.354 | 2.635 | < 2e-16 |
| Day 3 | 0.134 | 0.052 | 0.215 | 0.00145 |
| Day 7 | -0.104 | -0.177 | -0.030 | 0.00666 |
| Day 14 | 0.027 | -0.0404 | 0.095 | 0.42923 |
| Day 21 | 0.039 | -0.023 | 0.102 | 0.22848 |
| Day 28 | 0.0000 | -0.056 | 0.0564 | 0.99853 |
| Age | -0.002 | -0.005 | 0.0009 | 0.18003 |
| Sex:female | 0.168 | 0.048 | 0.288 | 0.00749 |
| Random Effets | | | | |
| Std.Dev_(Intercept) id | 0.259 | 0.213 | 0.303 | |
| sigma | 0.0421 | 0.205 | 0.224 | |
| REML criteria | 100 | | | |

Supplement 6: Multivariate linear mixed effect model with clinical and demographic characteristics to identify the determinants of G6PD activity.

| Fixed Effects | Estimate | 95% Lower CI | 95% upper CI | Pval | Pval(Time) |
|-------------------------------|----------|-----------------|--------------|---------|------------|
| (Intercept) | 1.822 | 1.289 | 2.356 | < 0.001 | 0.578 |
| Day 3 | 0.035 | -0.172 | 0.243 | 0.745 | |
| Day 7 | -0.0105 | -0.216 | 0.243 | 0.923 | |
| Day 14 | 0.077 | 0.060 | 0.214 | 0.292 | |
| Day 21 | -0.091 | 0.203 | 0.020 | 0.124 | |
| Day 28 | 0.043 | -0.046 | 0.133 | 0.364 | |
| Sex | 0.179 | 0.027 | 0.334 | 0.027 | |
| Log (reticulocyte) | 0.144 | 0.020 | 0.267 | 0.030 | |
| Random Effets | | | | | |
| Std.Dev_(Intercept) id | 0.250 | 0.180 | 0.321 | | |
| sigma | 0.178 | 0.137 | 0.213 | | |

Supplement 7: Multivariate linear mixed effect model with clinical and demographic and biological characteristics to identify the determinants of G6PD activity.

Imprimatur

**UNIVERSITÉ DES ANTILLES
FACULTÉ DE MÉDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
(SPECIALITE - MEDECINE SPECIALISEE)**

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

DAHURON

LAUREEN MARIE MARCELINE

Sujet de la thèse : Cinétique de l'activité de l'enzyme Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) au cours des accès palustres à *Plasmodium vivax* en Guyane.

Thèse : Médecine - Spécialité Maladies Infectieuses et Tropicales - Université des Antilles.

Année 2022.

Mots-clés : Plasmodium vivax, G6PD / Glucose-6-phosphate déshydrogénase , Cinétique, Primaquine, Guyane

Résumé :

Contexte : *Plasmodium vivax* est responsable de récurrences par la formation d'hypnozoïtes hépatiques. Pour les éviter, un traitement radical par primaquine est réalisé. La primaquine est contre-indiquée en cas de déficit en Glucose-6-phosphate-Déshydrogénase (G6PD). En Guyane, l'activité de la G6PD est dosée à J14 pour éviter de méconnaître des patients déficitaires en G6PD en contexte hémolytique. Le but de cette étude est d'évaluer la cinétique de la G6PD au cours d'un accès palustre et les facteurs associés à ses variations.

Méthodes : Nous avons analysé l'activité de la G6PD entre J1 et J28 chez des patients traités par chloroquine ou dérivé de l'artémisinine au CH de Cayenne entre janvier 2018 et décembre 2020. Les patients ont été répartis dans 3 bras selon le nombre de G6PD disponible au cours de l'accès palustre étudié. Le bras 1 contient les patients avec plusieurs G6PD dosés, le bras 2 ceux avec un seul G6PD dosé lors de l'accès étudié et une antériorité de G6PD connue, le bras 3 si un seul G6PD disponible.

Résultats : Sur les 100 patients inclus dans l'étude de cinétique, 56 sont des hommes avec un âge médian de 31ans (IQR 19 - 46.8). L'activité de la G6PD varie significativement au cours du temps ($p = 0.004$) et se stabilise à partir du troisième jour. Le sexe et le taux de réticulocytes ressortent comme facteurs statistiquement associés aux variations de la G6PD. 26.5% des patients ont été perdus de vue avant traitement par primaquine. Sur les 223 patients inclus dans l'étude de prévalence, aucun ne présente un déficit en G6PD sévère et seulement 1.3% présentent un déficit entre 10 et 30%.

Conclusions : L'activité de la G6Pd varie au cours du temps lors d'un accès palustre à *P. vivax*. Le dosage de la G6PD du troisième jour peut devenir la valeur de référence pour délivrer la Primaquine plus tôt afin d'optimiser le traitement radical. Ceci permettrait notamment de diminuer les récurrences précoces et le nombre de perdus de vue.

Jury :

| | | |
|----------------------|-----------------------|------------|
| Président : | M. DJOSSOU Félix | Professeur |
| Juges : | M. DELIGNY Christophe | Professeur |
| | Mme DOUINE Maylis | Docteur |
| | Mme MUSSET Lise | Docteur |
| | Mme NICOLAS Muriel | Docteur |
| Directeur de Thèse : | M. EPELBOIN Loïc | Professeur |