

Collège de Réanimation Médicale Octobre 2012

PALUDISME GRAVE EN TUNISIE



Trifi Ahlem
Rea med la Rabta



PALUDISME (Malaria)



Parasitose due à la présence et à la multiplication dans l'organisme d'un protozoaire du genre *Plasmodium* qui détermine une ÉRYTHROCYTOPATHIE avec HÉMOLYSE

Le parasite est transmis d'Homme à Homme par un moustique du genre *Anophèles*.



Distribution du paludisme en 2010

Malaria, countries or areas at risk of transmission, 2010



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Epidémiologie

Le point en 2011:



- ❖ **Thème: Progrès réalisés et impact**
- ❖ **Objectif « zéro décès dû au paludisme » d'ici 2015.**

Le point en 2011 :

Baisse de la mortalité mais progrès fragiles

Chiffres clés

106 pays d'endémie

Nbre de cas : 216 M (233 M en 2000)

Mortalité : 665 000 (baisse de 25 %)

91 % des décès en ASS

86 % chez enfant < 5 ans



En Tunisie

(et dans tous les pays non impaludés)

- ❖ **Paludisme d'importation**: infection contractée en zone impaludée mais traitée en zone non impaludée
- ❖ **Paludisme autochtone**: infection contractée en zone non impaludée (souvent grave...)

Épidémiologie Tunisienne

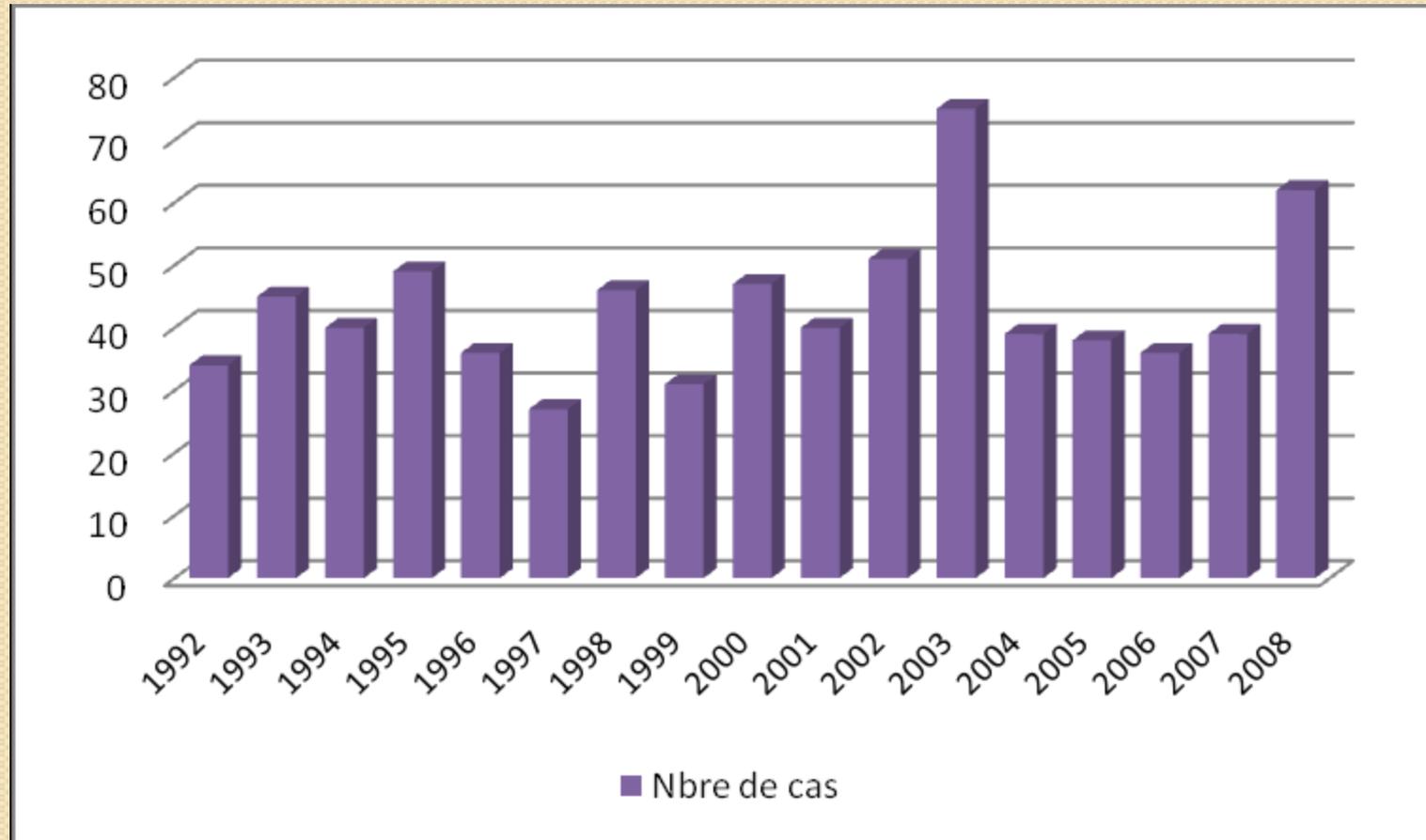


- ❖ **Programme National d'Éradication du Paludisme (PNEP) : début 1967**
(lutte contre les vecteurs du paludisme, dépistage des cas et ttt des malades)



- ❖ **En 1979**, dernier cas autochtone de paludisme en Tunisie

Incidence des cas de paludisme notifiés entre 1992 et 2008



- ❖ 2003: installation à Tunis d'organismes africains
- ❖ 2008: afflux de patients originaires d'Afrique subsaharienne venus se faire soigner dans le cadre de conventions de coopération.

- ❖ **La population est en majorité masculine (90%)**
- ❖ **Prédominance: 20-24 ans**
- ❖ **Les Tunisiens (45%) : émigrés en zones d'endémie**
(ingénieurs, enseignants dans le cadre de la coopération, des commerciaux, des militaires membres de missions sous l'égide de l'ONU et des sportifs)
- ❖ **Les étrangers (55%): étudiants en séjour d'étude en Tunisie et des sportifs**

Espèces en cause ...

Plasmodium falciparum+++

accès simple, accès grave,
décès

P. ovale

accès simple, rechutes

P. vivax

accès simple, rechutes,
rupture de rate
Exceptionnelles formes graves

P. malariae

accès simple
néphrite

P. knowlesi

Distribution des 4 espèces principales de parasites pathogènes pour l'homme

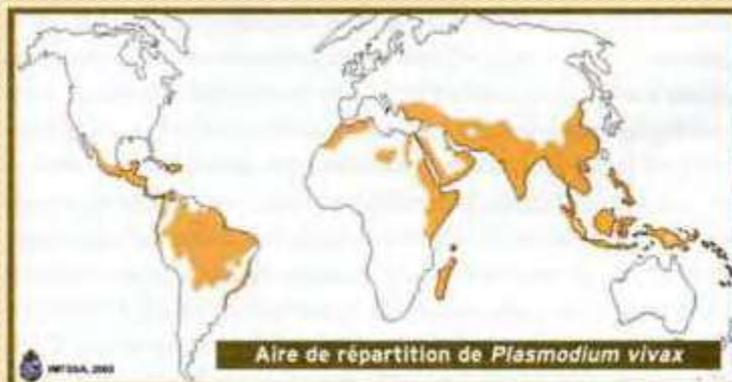
***Plasmodium Falciparum* +++**



P. malariae



P. vivax

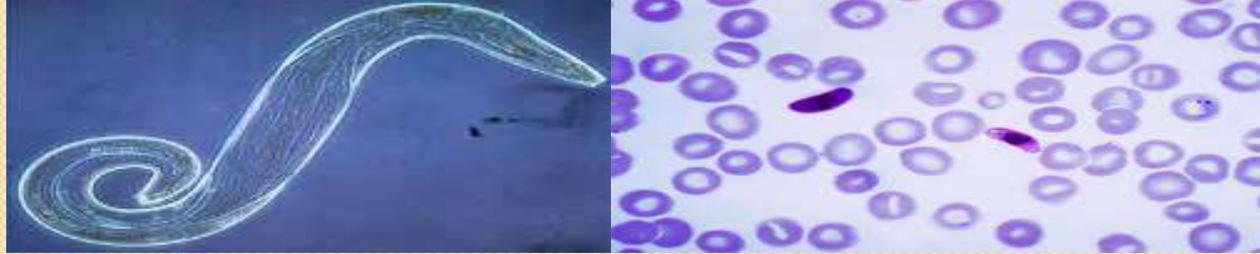


P. ovale



	P.falciparum	P.vivax	P.malariae	P.ovale
Répartition	Afrique noire Asie sud-est Am latine	Inde Moy-orient Am latine	Pt foyer	Afrique
Fièvre	+ tierce	+ tierce	+ quarte	+ tierce
Accès grave	+	-	-	-
Parasitémie	80%	1-2%	1%	1%
Rechutes	-	+	+	+
Résistances	+++	+	-	-

OMS 2010



- ❖ ***P. falciparum* (85%) est l'espèce prédominante dans les zones d'endémies en Afrique tropicale**
- ❖ **Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est une maladie potentiellement mortelle : forme sévère et neuropaludisme**
- ❖ **En 2007 : 451 million cas de *P. falciparum***
- ❖ **Environ 863 000 décès en 2008**

Comment reconnaître un paludisme ?

Différentes formes:

-accès palustre simple:

- accès fébrile: fièvre tierce (cycle intra érythrocytaire)
- fatigue, céphalées, nausées, vomissements

Possibilité d'évolution



Accès palustre grave

Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte

Révision de la Conférence de Consensus juin 2007

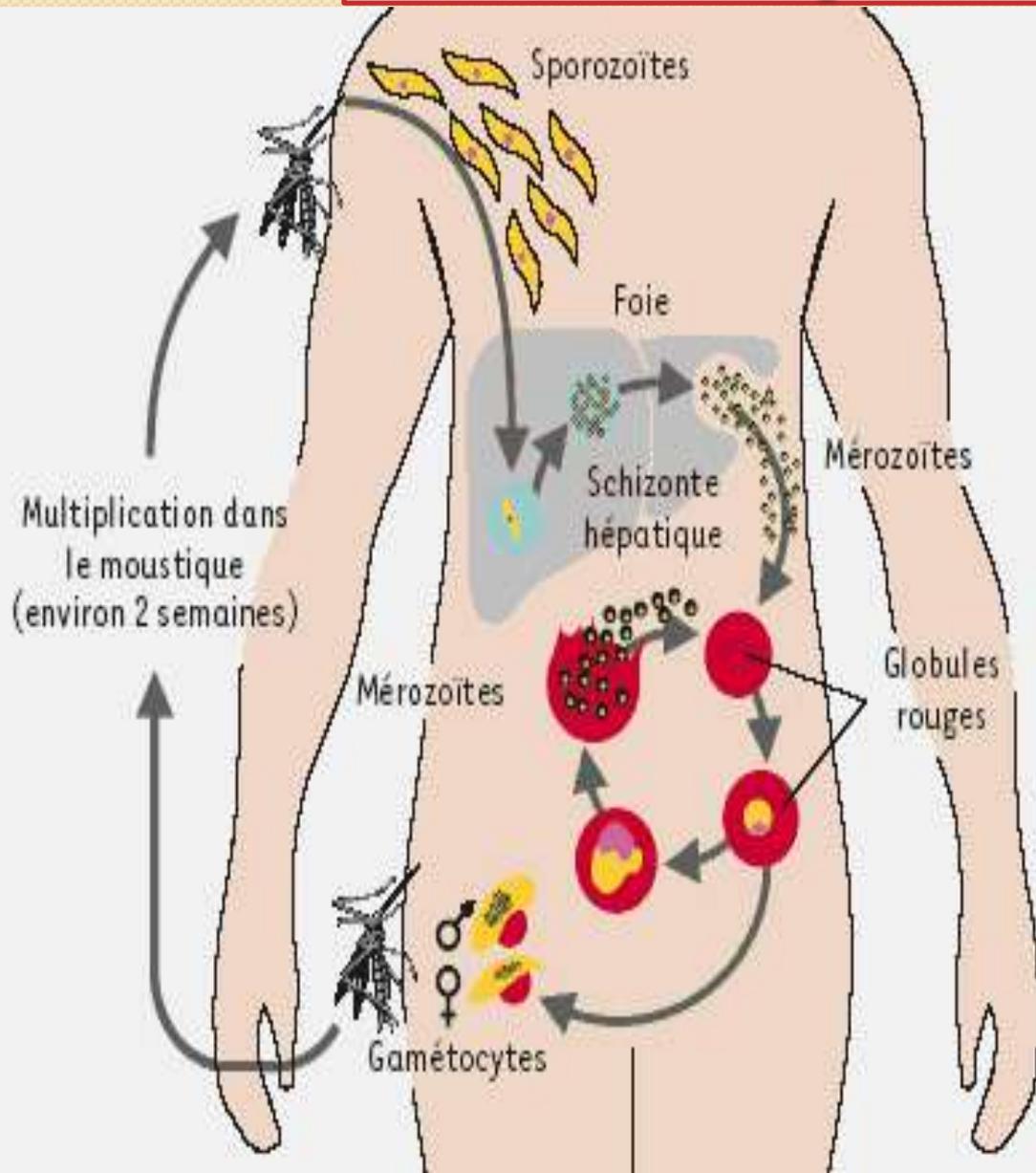
Valeur pronostique	Critères cliniques et biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique: <ul style="list-style-type: none"> - Obnubilation, confusion, somnolence, prostration - Coma (GCS<11) 	+++
+++	Défaillance respiratoire: <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂<60mmHg et/ou SpO₂<90% en air ambiant - Si ventilation: PaO₂/FiO₂<300mmHg 	+
+++	Défaillance hémodynamique: <ul style="list-style-type: none"> - Tas<80mmHg - Amines vasoactives - signes d'insuffisance circulatoire 	++
++	Convulsions répétées: au moins 2 par 24h	+
++	Hémorragie	+
+	Ictère: clinique ou bilirubine totale > 50µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie importante (Hb<7g/dL; Ht<20%)	+
+	Hypoglycémie < 2,2mmol/L	+
+++	Acidose (Bicar < 15mmol/L; pH < 7,35)	++
+++	Hyperlactatémie	++
+	Parasitémie > 4%	+++
++	Insuffisance rénale: <ul style="list-style-type: none"> - Créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 17 mmol/L - Diurèse < 400 ml /24h malgré réhydratation 	+++

OMS 2010

- **Les manifestations neurologiques (neuropaludisme, *cerebral malaria*) sont l'expression la plus classique du paludisme grave en zone d'endémie++**

➤ **Neuropaludisme:** Trouble de la conscience en présence du *P. falciparum* qui persiste après correction d'une hypoglycémie et en absence d'autres causes de coma

Le cycle



- **Phase hépatique**

- **Phase sanguine**

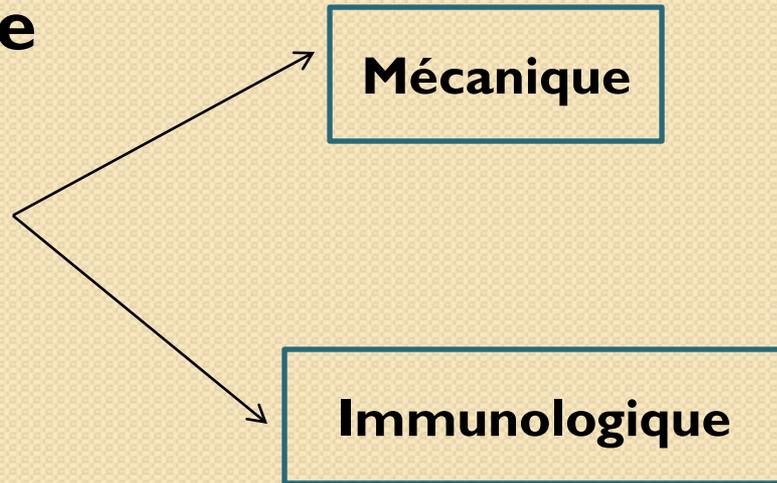
Pathogénie du paludisme grave à *Plasmodium falciparum*

▶ **Mal connue**

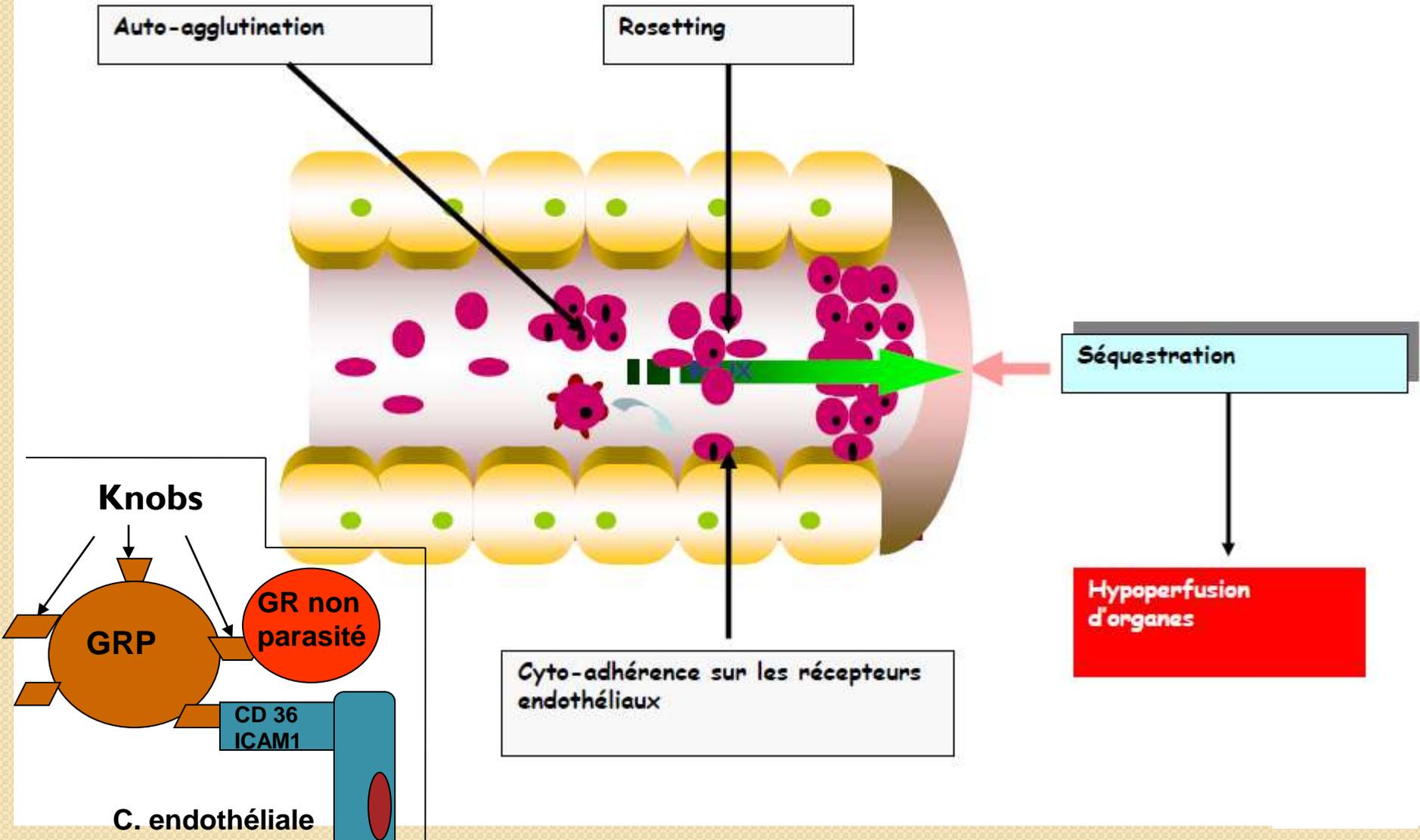
▶ **2 Théories**

Mécanique

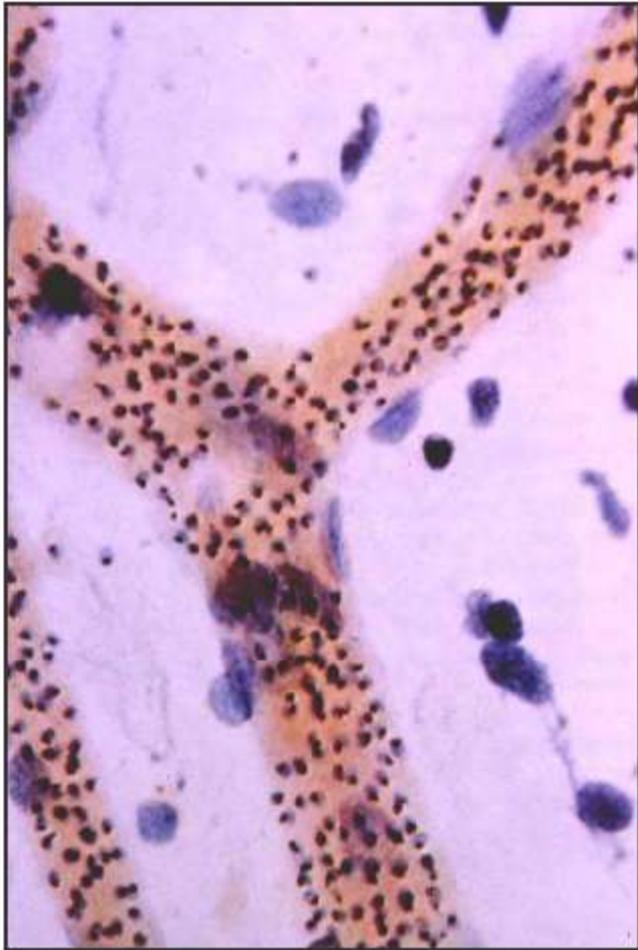
Immunologique



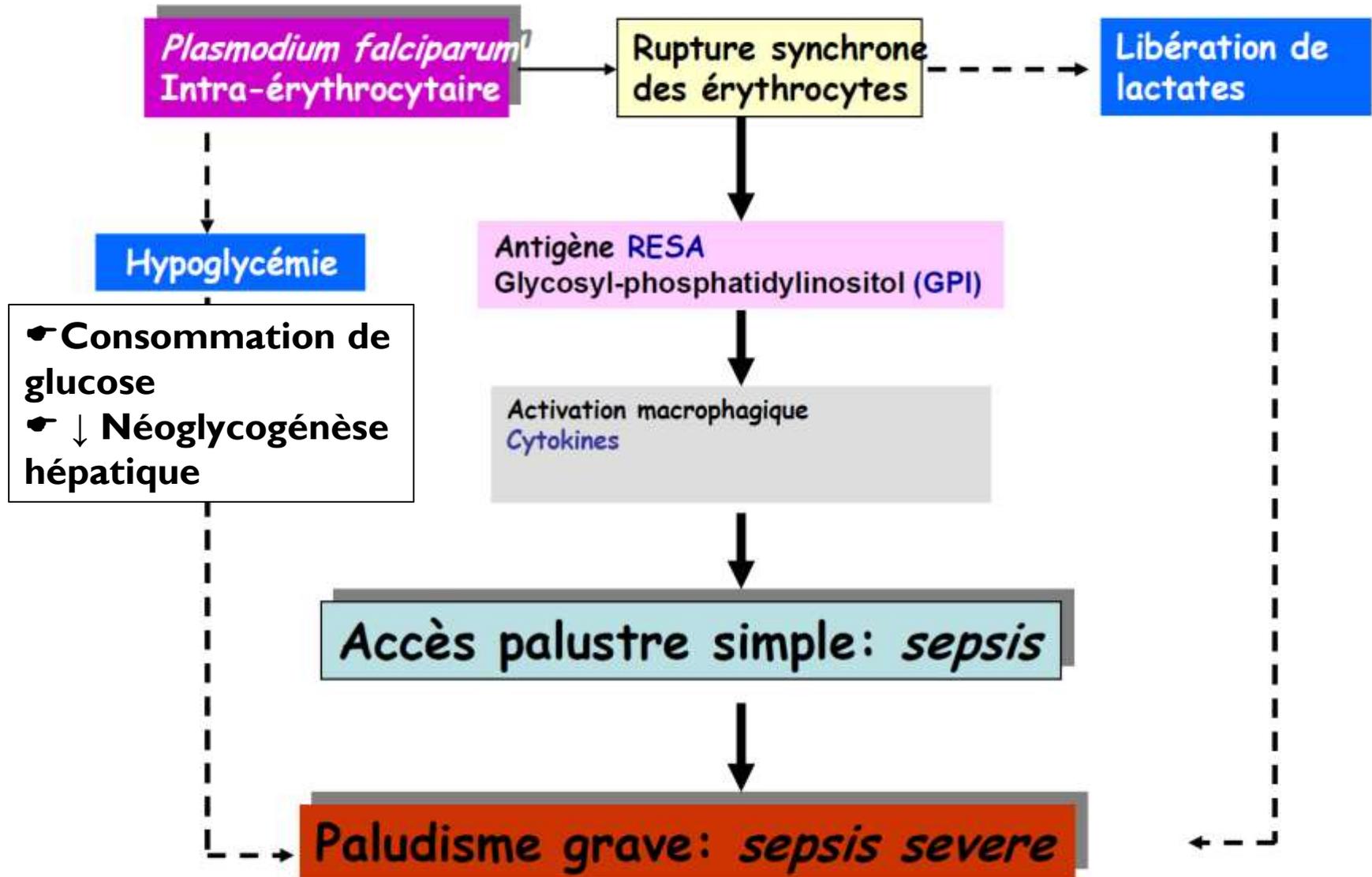
Théorie mécanique: séquestration des hématies parasitées



Anatomie pathologique au cours du paludisme cérébral



Théorie inflammatoire



- ✦ **Dans les organes lymphoïdes secondaires (rate), les lymphocytes T CD8+ se différencient en effecteurs cytotoxiques, capables de tuer leur cible**
- ✦ **Ces lymphocytes T CD8 + acquièrent un profil de migration spécifique « migration cérébrale »**
- ✦ **Dans le cerveau, le contexte inflammatoire (créé par la présence du parasite) favorise leur recrutement**

Conséquences:

Obstruction cap et inflammation:

- ☛ ↓ du **Débit cérébral**
- ☛ **Hypoxie**
- ☛ **Aggravation des phénomènes inflammatoires**

Signes cliniques

Neuropaludisme = coma profond

(Glasgow inf ou égal à 9)

+ exclusion d'autre encéphalopathie (méningite bactérienne)+++

❖ Coma :

☛ Enfant : calme, signes de souffrance du TC

☛ Adulte (39% des palu graves chez non immuns): calme, trb oculomoteurs, rigidité, trismus, décérébration

❖ Convulsions:

☛ Enfant: > 60%. EMC dans 30%

☛ Adulte: +/-

La défaillance neurologique isolée est rare et les formes les plus graves associent volontiers :

- **EDC,**
- **Détresse respiratoire**
- **Anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie..)**
- **Acidose métabolique...**

Défaillance hémodynamique:

- ❖ **EDC septique retrouvée dans 30 à 50 % des cas:**
 - ☞ bactériémie d'origine digestive (**BGN**, entérocoque)
 - ☞ pneumonie (pneumocoque, *Haemophilus*).
 - ☞ aspergilloses invasives favorisées par une immunodépression profonde induite par l'infection parasitaire.

Détresse respiratoire

- ❖ **Œdème pulmonaire lésionnel:**
rare au cours du paludisme grave
de mauvais pronostic
- ❖ **Physiopathologie multifactorielle :**
 - ☞ séquestration au niveau des cap. pulm
 - ☞ hyperperméabilité capillaire
 - ☞ pneumonie d'inhalation
 - ☞ pneumonie bactérienne associée.

Att. aux apports IV excessifs++

Insuffisance rénale aiguë

- **50% des patients requérant l'EER**
 - **Atteinte tubulo-interstitielle aiguë+**
 - **Atteinte glomérulaire: très rare.**
-
- **Une hémoglobinurie macroscopique : rare, peut compliquer une forme avec hyperparasitémie intense(>20%).**

Acidose métabolique

- **Acidose lactique : hyperparasitémie extrême et production massive de cytokines.**

Atteinte hématologique(I)

→ Anémie:

- **Hémolytique, constante, modérée les 1^{ers} j ; s'accentue au 5 e à 6 e j, puis elle se corrige rapidement par régénération intense.**
- **Une anémie profonde d'emblée (< 6 g/dl) est rare et impose de chercher une complication:**
 - * rupture de rate,
 - * hgie digestive,
 - * SAM**ou une fièvre bilieuse hémoglobinurique.**

Atteinte hématologique(2)

→ Thrombopénie :

- **Constante, svt marquée dans l'accès grave.**
- **Mécanismes multiples : lyse intravasculaire, séquestration, SMG**
- **CIVD très rare**

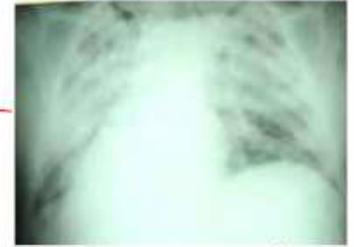
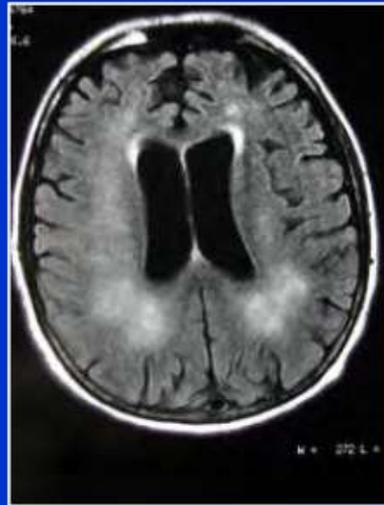
- **Il y a peu d'hémorragies spontanées, si ce n'est des hémorragies rétinienne possibles au fond d'oeil.**

- **Commence à se corriger sous ttt antipaludéen quand la parasitémie est nulle puis retour à un taux normal en 4 à 6 j.**

Hypoglycémie

- **En dehors de tt ttt, surtout observée chez l'enfant, redoutée chez la femme enceinte.**
- **Sinon, elle succède habituellement à la perfusion de quinine, notamment pour de fortes doses perfusées trop vite.**
- **Tout coma de survenue brutale sous quinine est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire.**
- **Surveillance systématique+++**

Neuropaludisme



Défaillance multiviscérale

+/- SDRAA

+/- Collapsus

+/- I. rénale aiguë

**Co-
morbidity**

**Décompensation
d'une tare**

Populations à risque:

- **Immunité spécifique faible ou nulle**
- **Enfant: 6mois-5 ans en pays d'endémie**
- **Enfant de tt âge en zone non impaludée**
- **Migrant long terme de retour au pays**
- **Femme enceinte (mère+enfant)**
- **Pathologie chronique sous jacente**
- **Personnes âgés**

Cas particuliers

- **Femme enceinte: 2° et 3° trimestre:**
 - ↳ susceptibilité avec augmentation du nbre de grossesses (immunisation contre les parasites adhérents au placenta)
 - Mortalité foetomaternelle, anémie, RCIU
 - Hypoglycémies sévères après ttt par la quinine,
- **Enfant: immunité labile et incomplète, fréquence des formes graves**
 - Grand enfant: neuropaludisme, crises convulsives
 - Jeune enfant: anémie grave

Diagnostic différentiel

- **Méningites et méningo-encéphalites (PL+)**
- **Fièvre typhoïde (HC)**
- **Leptospirose ictéro-hémorragique (PL, sérologie)**
- **Borrélioses (frottis sanguin, sérologie)**
- **Rickettsioses (sérologie)**
- **Viroses respiratoires (grippe, SRAS)**

... mais associations possibles

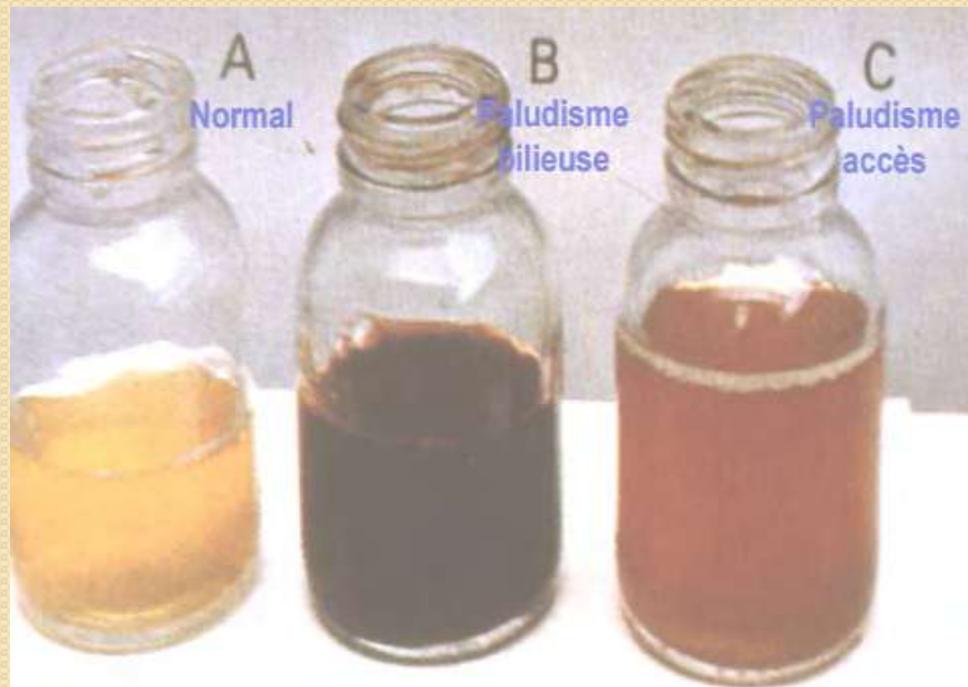
→ frottis-goutte épaisse systématique

Fièvre bilieuse hémoglobinurique

- Hémolyse aiguë intravasculaire
- Soit par hypersensibilité à un amino-alcool : +++
quinine, méfloquine, halofantrine...
- Soit à un déficit en G6PD lors de la prise d' amino-8-quinoléine :

primaquine, tafénoquine?

Dg: ▶ pas de troubles de la vigilance
▶ parasitémie faible ou nulle



Diagnostic Biologique

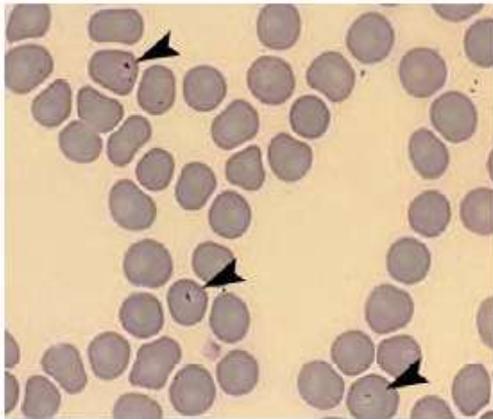
- ❖ **Tte fièvre, isolée ou associée à des symptômes généraux, après un séjour en zone d'endémie, doit faire évoquer un paludisme**
- ❖ **Tt paludisme associé à une ou plusieurs défaillances d'organes même débutantes est à considérer comme paludisme grave**

Par conséquent, toute suspicion de paludisme doit faire demander en urgence une confirmation biologique de la maladie

RECHERCHE DE PALUDISME

• Méthodes directes

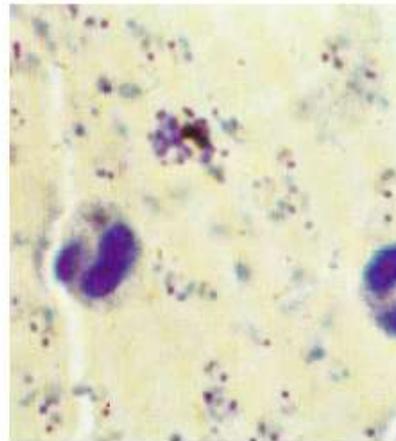
Frottis sanguin



Seuil de détection

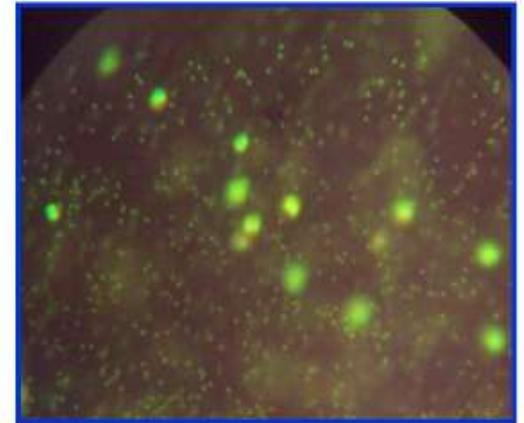
100 à 200 HPM

Goutte épaisse



20 HPM

QBC-test
(acridine orange)



5 HPM

• Méthodes indirectes

Détection Ag (HRP2)

PCR

*Répéter si
négatif*

Test rapide sur bandelette(TDR)

- Recherche d'antigène soluble circulant:

- Ag HRP2 : spécifique de *P. falciparum*
- Ag pLDH / aldolase : communs aux 4 espèces
- Peuvent rester + après épisode aigu, jusqu'à 14 J pour le test ICT



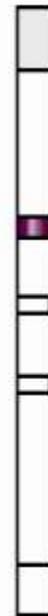
Bande spécifique de l'espèce *Plasmodium falciparum*

Bande spécifique du genre *Plasmodium*

Bande de contrôle interne



Fig. 4 : Frottis sanguin coloré au Giemsa



Negative

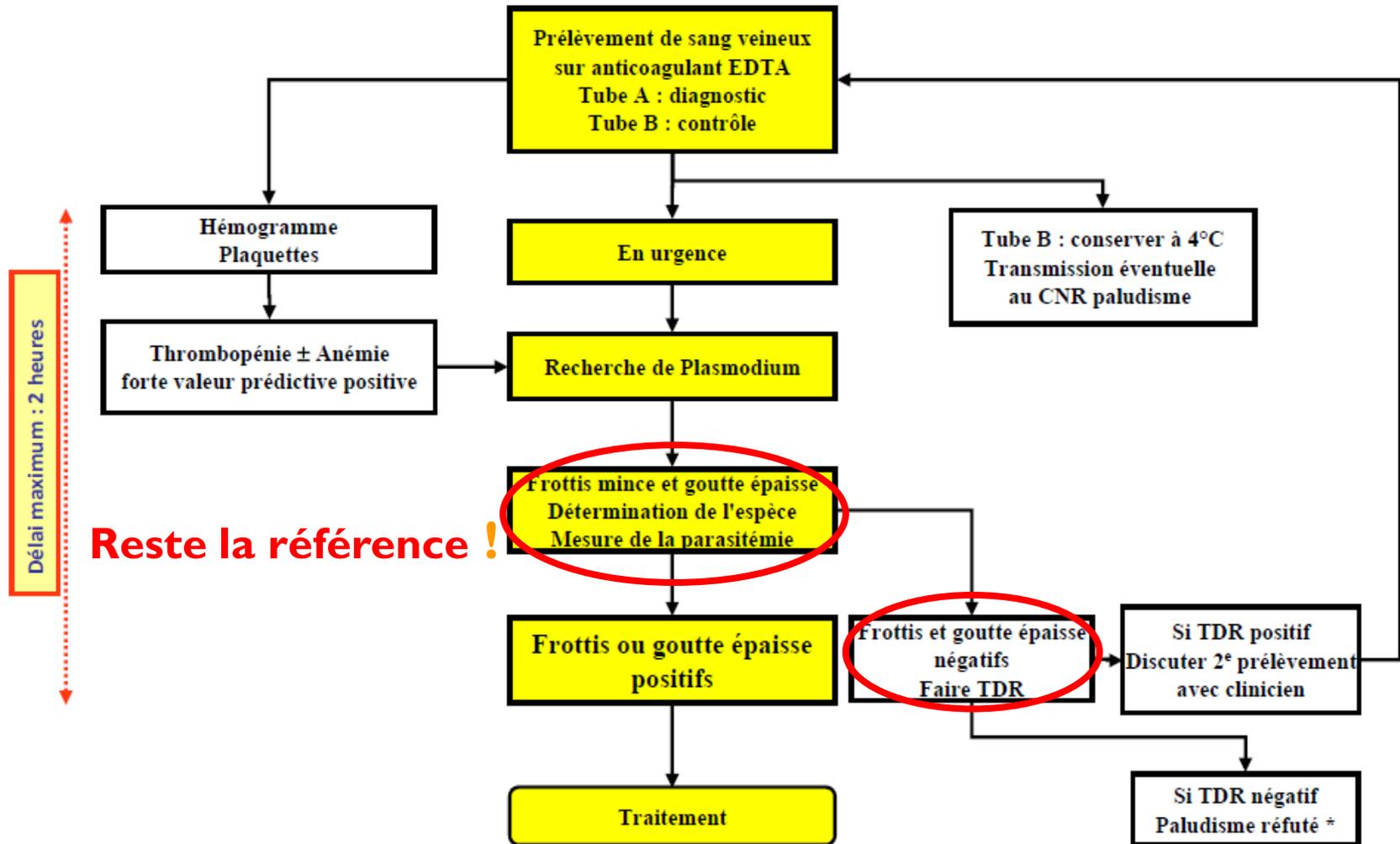


Non-falciparum malaria



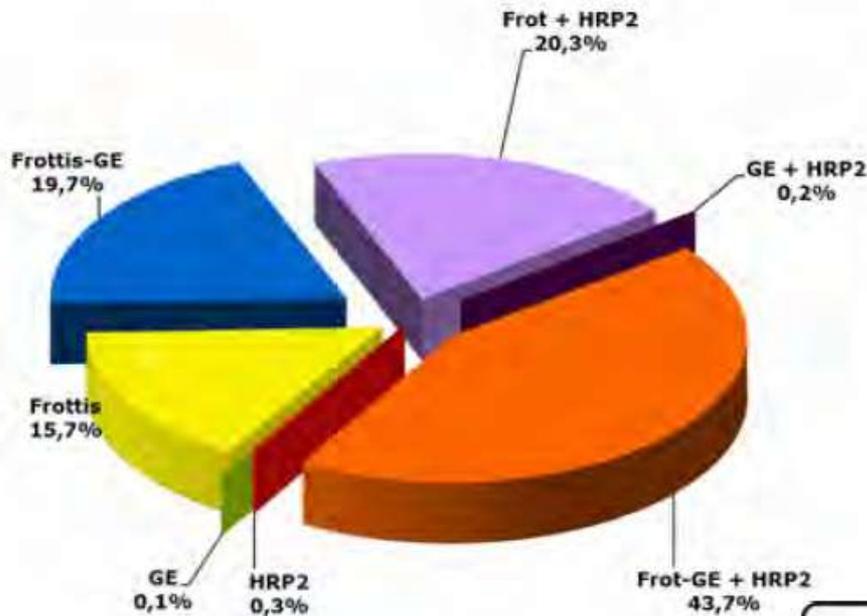
Pure or mixed infection with *P. falciparum*

Algorithme du diagnostic biologique du paludisme



* Répéter l'examen sanguin si suspicion clinique persistante

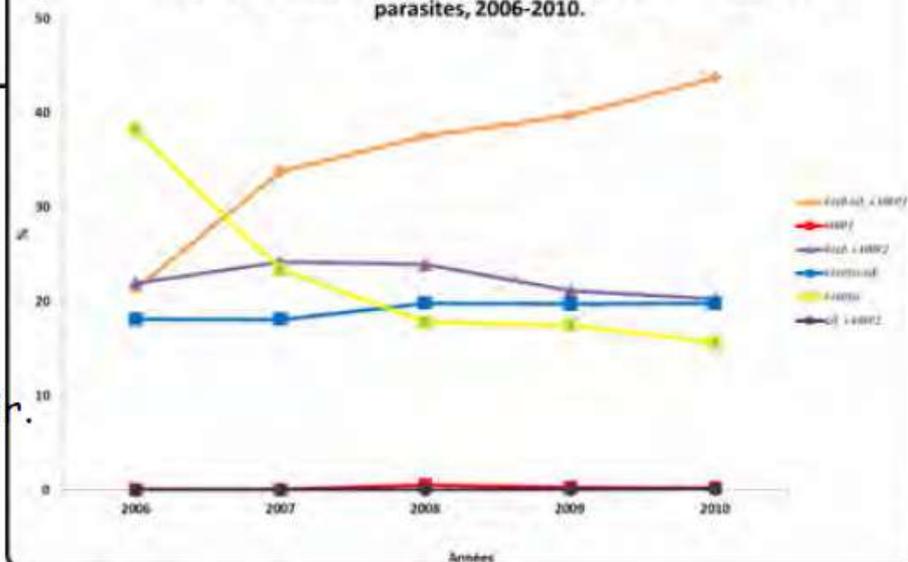
Techniques utilisées pour la mise en évidence des parasites
(Année 2010 - N=2 354)



Diagnostic parasitologique

Les tests de diagnostic rapide sont de plus en plus utilisés par les biologistes du réseau, mais associés à un examen microscopique. La pratique du frottis mince seul diminue en miroir.

Evolution des techniques utilisées pour la mise en évidence des parasites, 2006-2010.



➤ **TDM :**

➤ **Souvent normale**

➤ **Œdème cérébral:**

➤ **Enfant +++**

➤ **Adulte < 10%**

➤ **PL : en respectant les contre-indications (TDM, pq)**

➤ **Chez le patient comateux, pour éliminer une méningite bactérienne associée**

Cerebrospinal Fluid Studies in Kenyan Children with Severe Falciparum Malaria

	Malaria with Seizures (MS)	Malaria with Prostration (MP)	Cerebral Malaria (CM)	Acute Bacterial Meningitis (ABM)
Maximum number [†]	43	8	44	5
White cell count (/μl) [‡]	2 (0-8)	2 (0-16)	0 (0-4)	208 (74-926)
CSF/blood glucose ratio <0.67	15/41 (37%)	5/8 (63%)	22/44 (50%)	4/5 (80%)
CSF protein > 400 mg/l	5/43 (12%)	3/8 (38%)	11/42 (26%)	3/4 (75%)
CSF albumin > 155 mg/l	11/30 (37%)	2/6 (33%)	13/27 (48%)	1/1
Qalb > RI for age [32]	15/40 (38%)	3/5(60%)	24/37(65%)	3/4 (75%)
IgM >0.55 mg/ml	8/19 (42%)	0/3	13/24 (54%)	0/1
IgM index >0.23	7/17 (41%)	0/3	15/22 (68%)	0/1
Ferritin > 12.0 ng/ml	1/30 (3%)	1/6 (17%)	2/28 (7%)	1/1
S100 protein > 0.55 ng/ml	2/30 (7%)	0/6 (0%)	1/28 (4%)	1/1

Published in final edited form as:

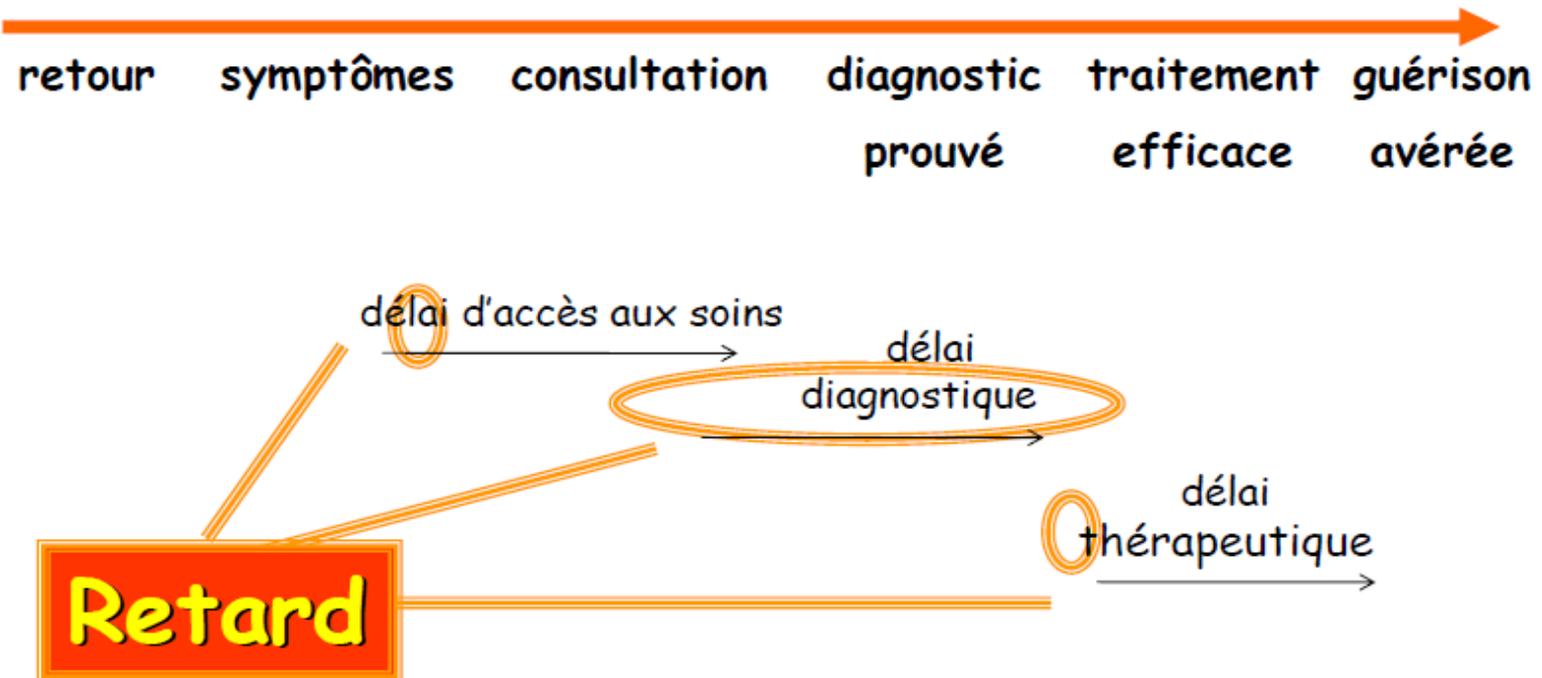
Open Trop Med J. 2008 ; 1: 56–62. doi:10.2174/1874315300801010056.

Hypoglycémie

- ≤ 2 mmol/L
- Enfants > femme enceinte > adulte
- Sepsis : \uparrow glycolyse anaérobie : \uparrow lactates

Évolution et complications

Chemin de soins d'un malade



- ❖ **Guérison : 5^e ou 6^e j de ttt,**
- ❖ **Parasitémie: se négative à partir du 4^e j sous quinine, généralement aucune séquelle chez l'adulte.**

❖ La persistance de la fièvre au-delà du 4^e ou 5^e j doit faire rechercher une autre cause : infections nosocomiales, fausse route, allergie, quininorésistance

- ❖ **Si le ttt est bien mené, un échec de la quinine n'est pas de règle si la souche est d'origine africaine (pas de quinino-résistance à ce jour)+**
- ❖ **Evoquée si le sujet revient d'une zone de quinino-résistance (jungles d'Amazonie et d'Extrême-Orient).**
- ❖ **Le dg serait confirmé par l'étude de la sensibilité de la souche aux antipaludiques.**

❖ **Défavorable :**

- **Précoce (24h): ACC par hypoxie**
- **Secondairement:**
 - **surinfection bactérienne**
 - **choc, défaillance multiviscérale dans : 20 à 30 % des cas en zone tropicale**

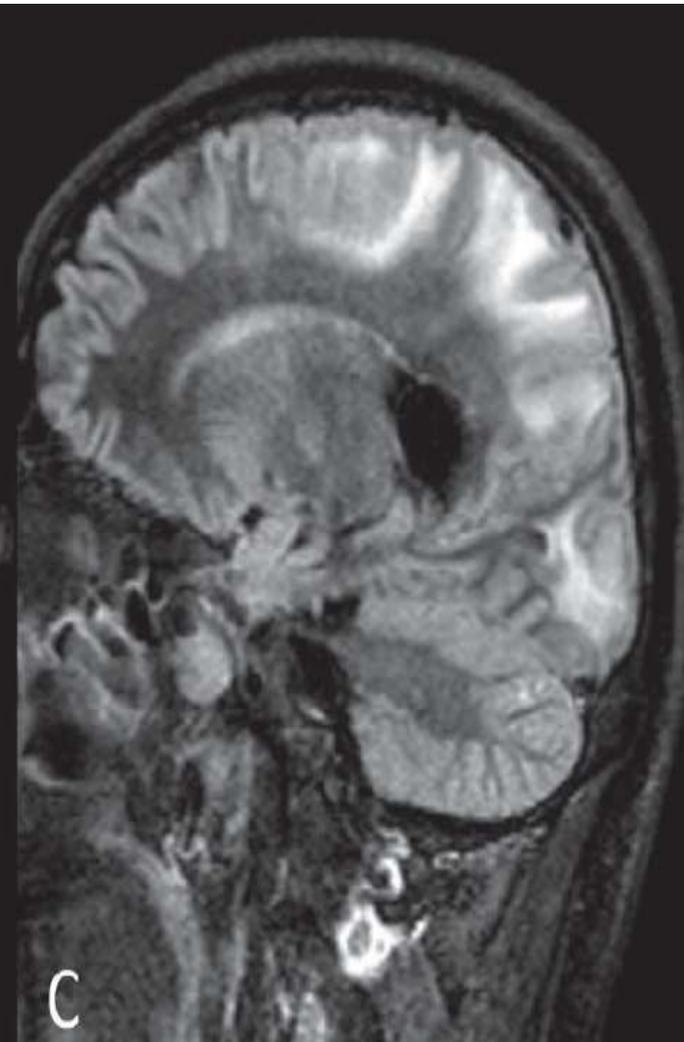
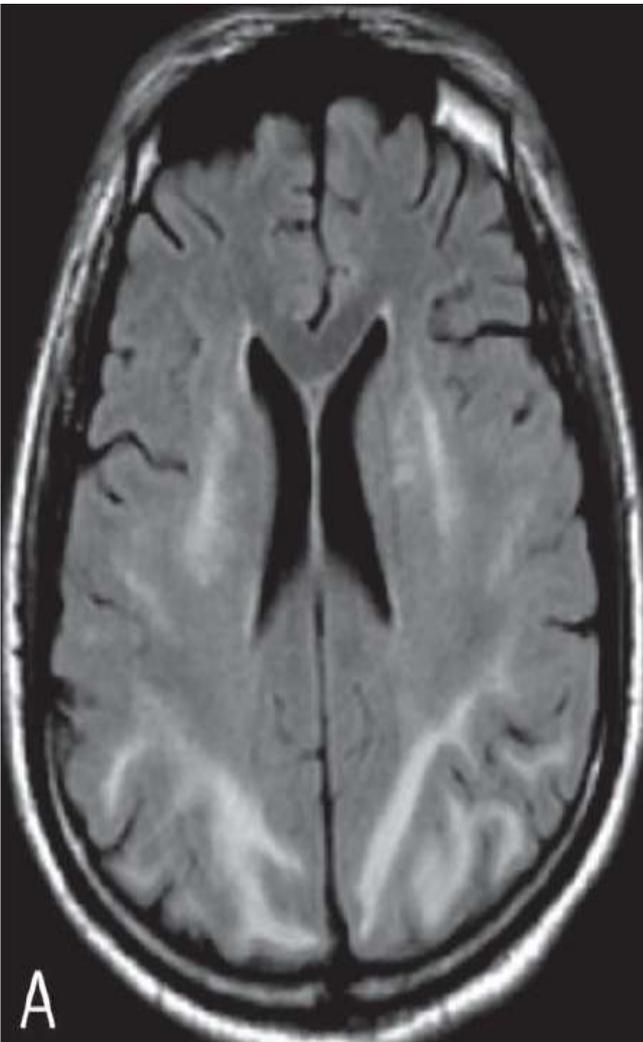
❖ **Neuropaludisme :**

☞ **Fatal in 10–20% of affected patients, causing 300,000–500,000 deaths each year**

Sheehy SH. Clin Evid 2011

- ☞ **Sortie du coma rapide chez l'enfant (1-2 j), plus lente chez l'adulte (2-4 j ou plus)**
- ☞ **Sans séquelles habituellement chez l'adulte (< 5%)**
- ☞ **10 % de séquelles neurologiques chez l'enfant, dont la moitié seulement régresse en 6 mois**

Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuro-malaria



➤ **Post-malaria neurologic syndrome (PMNS): Encéphalomyélite**

Mohsen AH, Postmalaria neurological syndrome: A case of acute disseminated encephalomyelitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000

➤ **Troubles cognitifs**

Carter JA, *Persistent neurocognitive impairments associated with severe falciparum malaria in Kenyan children. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005

John CC, Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment. *Pediatrics* 2008
Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2010

➤ **Épilepsie séquellaire**

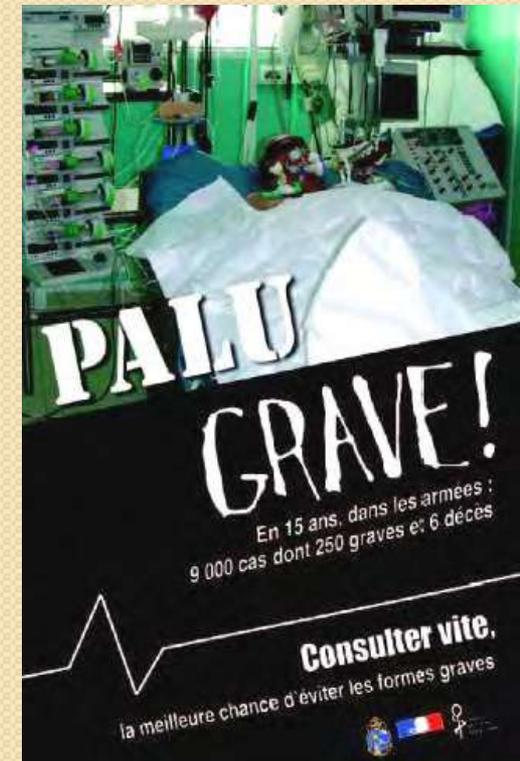
Carter JA, Developmental impairments following severe falciparum malaria in children. *Trop. Med. Int. Health* 2005
Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2010

Facteurs associés au décès en USI , 400 patients

N	OR (95%CI)	P value
<u>Age (per 10-year increment)</u>	1.72 [1.28–2.32] ,	0.0004
<u>Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)</u>	1.32 [1.20–1.45] ,	0.0001
<u>Parasitemia (per 5% increment)</u>	1.41 [1.22–1.62] ,	0.0001

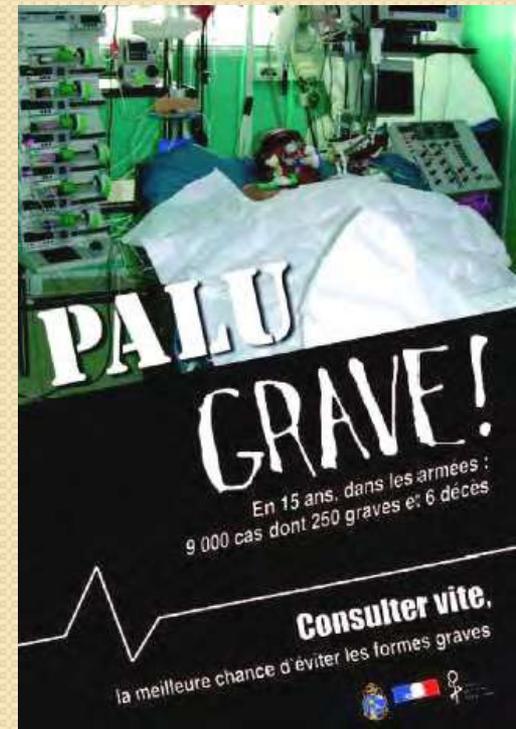
Qui hospitaliser en réanimation ?

- **Adulte : au moins 1 critère de gravité (surtout si valeur pronostique ++/+++)**



Prise en charge

- **But**: *guérison radicale*
- **Moyens**
destruction de *tous les parasites de l'organisme*
- **VIV**: concentrations plasmatiques *rapides et efficaces*
- **Difficultés** :
Souches chloroquino-résistantes et multirésistantes



Les Antipaludiques

Quinoléines:

☛ Amino-4-quinoléines :	☛ Amino-8-quinoléines :	☛ Amino-alcools :
chloroquine, amodiaquine	primaquine, tafénoquine	Quinine méfloquine halofantrine luméfantrine

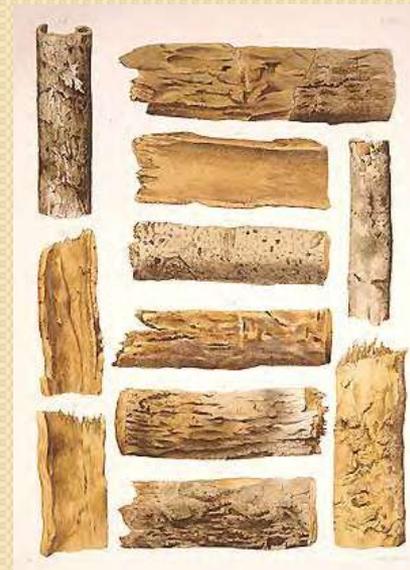
QUININES

Quinine, QUINIMAX[®]

- amp à 125 et 500 mg, IM ou IV
- Posologie en quinine-base ++

Quinine dihydrochloride

- amp de 2 ml
- Quinine base: 600 mg



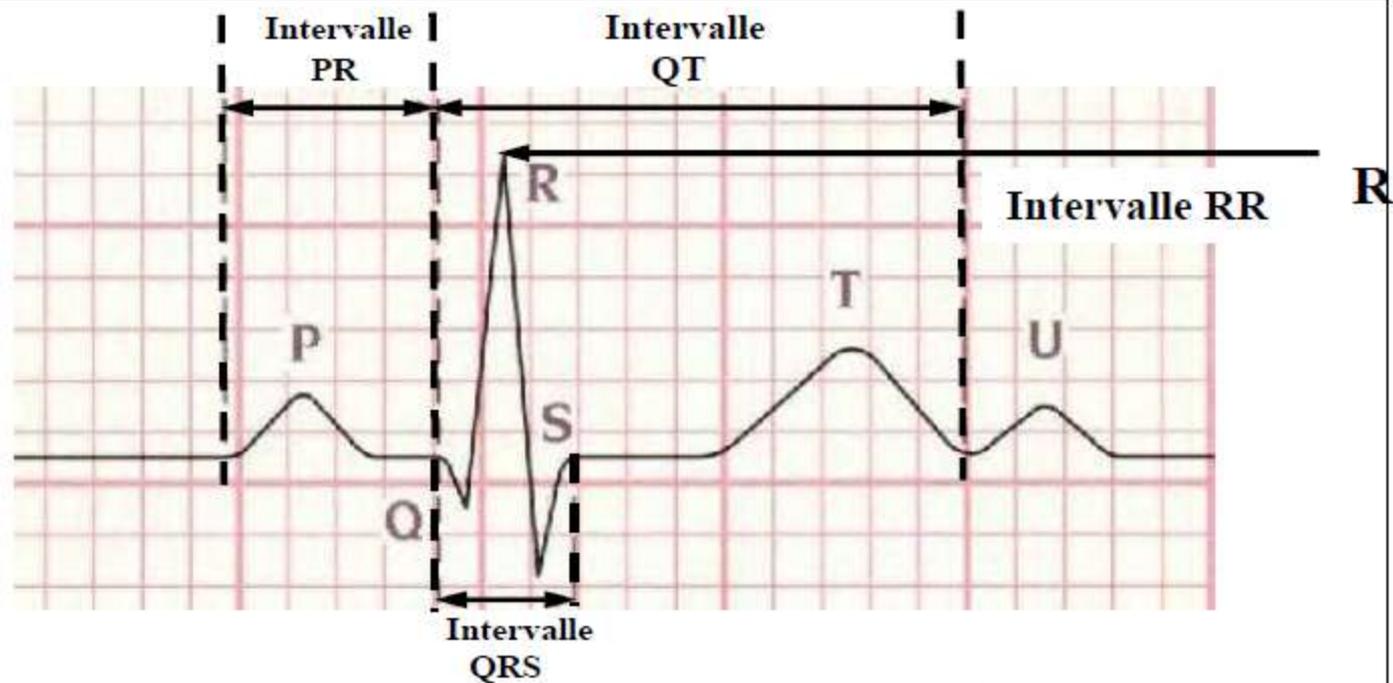
Modalité thérapeutique

- **Quinine** : antipaludique schizonticide de référence
- **Dose de charge recommandée chez l'adulte**
16 mg/kg perfusée en 4 h dans SG 5 ou 10%
- **Dose d'entretien 24mg/kg/24 h débutée 4 h après la fin de la dose de charge**

Quand ne pas faire la dose de charge ?

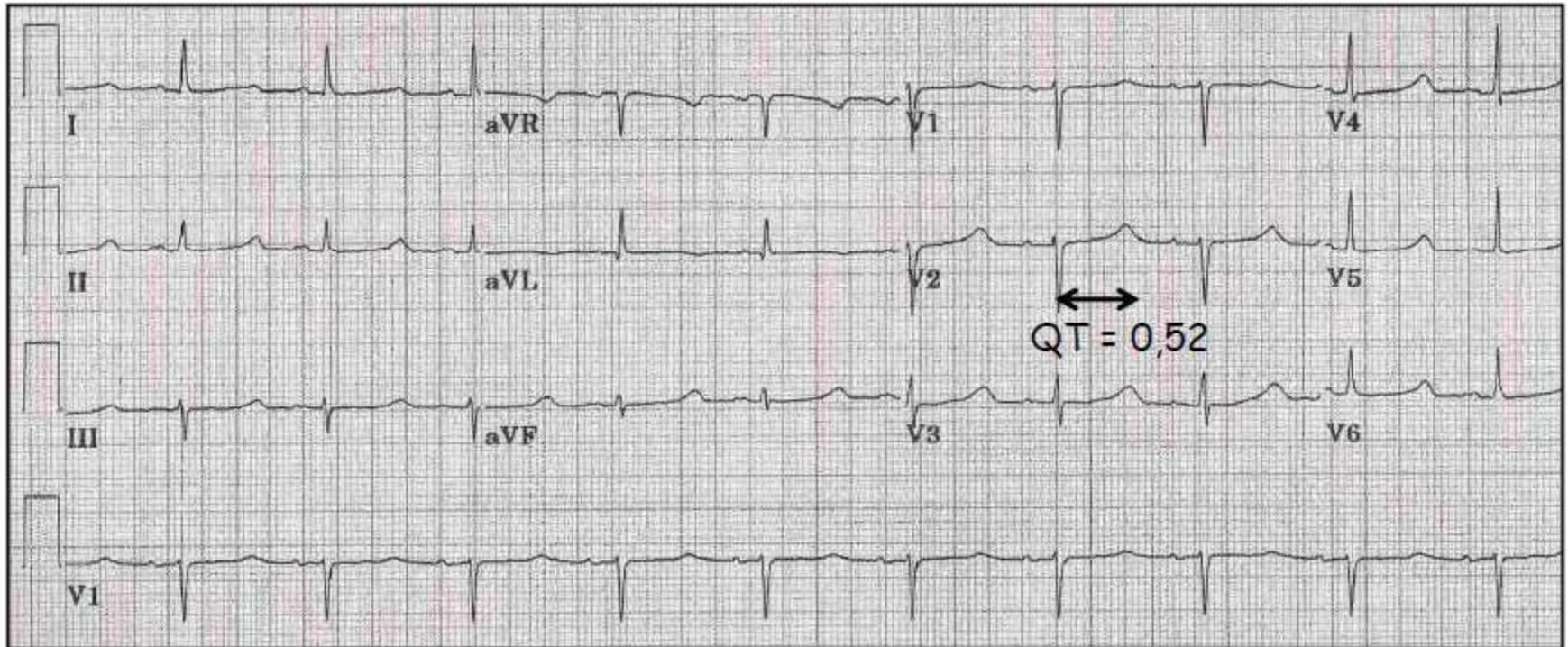
- **Prise de quinine**
- **Halfan* à dose curative**
- **Lariam* à dose curative**
- **QT allongé > 25 %**

Calcul du QT



QT corrigé (QTc) donné par la formule de Bazett $QTc = QT / \sqrt{RR}$
QTc allongé : chez l'homme > 450 msec ;
chez la femme > 470 msec
on considère le QTc à risque si QTc > 500 msec

QT long



$$QT_c = 0,52 / \sqrt{RR} = 0,52 / 0,916 = 0,57 = QT_c \text{ long}$$

Surveillance

Quininémie

quotidiennement pendant au moins 72 h
Seuil 10-12 mg/L (toxicité si > 15 mg/L)

Surveillance ECG

QRS, QTc quotidiennement durant toute la durée du ttt

Glycémie

toutes les heures pendant la dose de charge, puis ttes 4 h

Parasitémie

J3, J7, J28

Adaptations posologiques !!!

- ↓ la dose de 30 % à partir de J3 si insuffisance rénale

White NJ. *New Engl J Med* 1996

- ↓ la dose de 50 % à partir de la 2ème perfusion si insuffisance hépatique !!!!

White NJ. *New Engl J Med* 1996

- Relais *per os* dès que possible
- Durée totale du ttt : 7 jours

- Artemether-lumefantrine (Coartem*)
- Dose (1,5/9 mg/kg 2 fois/j)
4cp 2x/j pendant 4 jours



Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group (N White) Lancet 2005; 366: 717-25 (27 août)

•Résultats:

Réduction de 34,7% de la létalité, $p=0,0002$

Tolérance artésunate bonne, quinine hypoglycémie (RR=3,2 $p=0,009$)

•Conclusion: preuve indiscutable de la supériorité de l'artésunate IV dans l'accès grave.

ATU depuis mars 2011 en France, Malacef® (formes graves).

Ttt symptomatique des défaillances viscérales et surveillance

➤ Correction rapide d'une hypoglycémie

- Curatif : **G 30%** : 1 ml/kg en bolus ou glucagon
- → Préventif : **G 10%**
- → Tendance à la récurrence → contrôles fréquents de la glycémie

➤ Assistance respiratoire

- **VMC**
- **Sédation, analgésie** : hypnotique + morphinique
- **Curarisation si SDRA**

➤ Prévention de l'oedème cérébral, correction d'une hyponatrémie

➤ ttt anti-convulsivant préventif non recommandé++

- **Équilibration H-E et Nut**
Expansion volémique
Pas d'albumine
Nad si état de choc

- **Traiter une complication:**
Pneumopathie d'inhalation

exsanguino-transfusion non justifiée

corticothérapie à but anti-œdémateux non recommandée

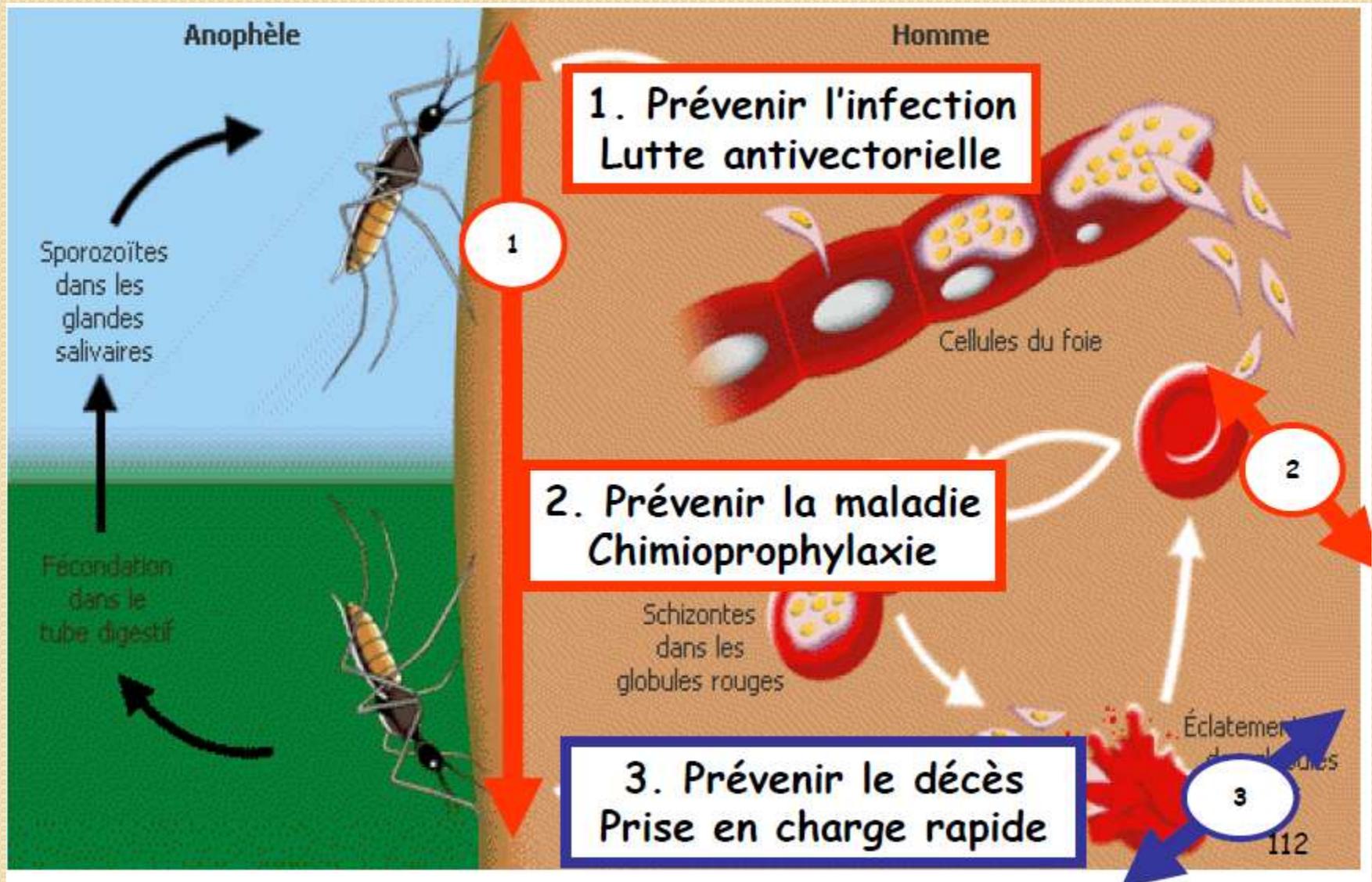
Place des antibiotiques

- **Association avec la quinine**
- **Provenance géographique : zone où la sensibilité de *P. f.* à la quinine est diminuée --péninsule indochinoise
-forêt amazonienne**
- **Doxycycline 100 mg IV/ 12 h**
- **Clindamycine 10 mg/kg IV/ 8 h**

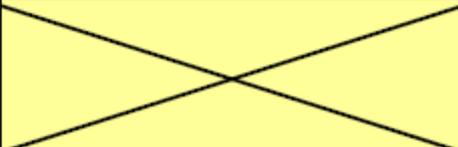
Prévention

Objectif : réduire la morbidité et la mortalité liées à *P. falciparum*

Prévention du paludisme : 3 actions



Chimioprophylaxies antipaludiques (adultes)

pays de destination	adulte	femme enceinte	durée
groupe 1	chloroquine (Nivaquine®) 100mg/j		séjour + 4 sem. après
groupe 2	chloroquine + proguanil 100 mg/j 200 mg/j (Nivaquine®+ Paludrine®) ou Savarine®		séjour + 4 sem. après
	atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg Malarone ® : 1 cp/j	atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg Malarone ® : 1 cp/j	séjour + 1 sem. après <i>durée limitée à 3 mois consécutifs</i>
groupe 3	méfloquine 250 mg Lariam ® : 1 cp/semaine		10 j avant + séjour + 3 sem. après
	doxycycline 100mg/j		séjour + 4 sem. après

Conclusion

- **Mortalité du palu grave 20-30%.**
- **Parasite : *P. falciparum* « severe falciparum malaria »**
- **Gravité : non reconnu et non traité → décès en 72 h**
- **Urgence +++ : après un séjour en zone d'endémie : fièvre + S. de gravité**
- **→ frottis-goutte épaisse ou test rapide**
- **Hospitalisation en réanimation est la règle**
- **Quinine IV**
- **Dérivés de l'artémisinine (IV si non en relais per Os)**
- **Traitement symptomatique+**