

## Le paludisme grave

Philippe Corne

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Gui de Chauliac



# Déclaration de conflits d'intérêts

- aucun

- Paludisme d'importation
- Adulte
- Diagnostic biologique posé
- Formes graves
- Prise en charge initiale (24-48 premières heures)

# Situation en France métropolitaine

- 4500 cas de paludisme d'importation/an (estimation CNR en 2007 et 2008)
- Environ 4% de formes graves
- Forme grave = *Plasmodium falciparum*
- Séjour en Afrique sub-saharienne (>90%), retour depuis < 1 mois
- 4,4 décès pour 1000 cas ( $\approx$  20 décès/an)
- Mortalité en réanimation = 10,5%

# Populations à risque

- Âge
- Absence d'immunité
- Grossesse
- Immunodépression
- Chimio prophylaxie absente ou inadéquate (>70%)
- Retard diagnostique (+ 1-2 j / forme non grave)
- Susceptibilité de l'hôte ?

# Causes de décès

Table 3. Clinical data for 96 patients with fatal malaria, 1996–2003, France

Clinical data	No. travelers (%)
Initial symptoms	
Fever	80 (83.3)
Mental status changes	45 (46.9)
Jaundice	24 (25)
Diarrhea	18 (18.7)
Respiratory symptoms	13 (13.5)
Coma	11 (11.5)
Vomiting	9 (9.4)
Convulsions	6 (6.2)
Lethargy	5 (5.2)
Cough	4 (4.2)
Shock syndrome	4 (4.2)
Severity criteria* during clinical course	
Renal failure	70 (72.9)
Shock syndrome	60 (62.5)
Cerebral malaria	55 (57.3)
Acute respiratory distress syndrome	44 (45.8)
Acidosis	36 (37.5)
Disseminated intravascular coagulation	30 (31.2)
Pulmonary edema	12 (12.5)
Scleral icterus	11 (11.5)
Convulsions	9 (9.4)
Other conditions	
Nosocomial infection	24 (25)
Cardiac failure	49 (51)
Cerebral edema	10 (10.4)

\*Severity criteria according to World Health Organization, 2000.

- Décès précoces
  - oedème cérébral
  - choc réfractaire, défaillance multiviscérale
  - décompensation co-morbidités
- Décès tardifs
  - défaillance multiviscérale (fibrose pulmonaire post-SDRA)
  - infections nosocomiales

# Critères de gravité OMS 2000

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
?	<b>Prostration</b>	+++
++	<b>Troubles de la conscience</b> (score de Glasgow modifié* < 10)	++
+++	<b>Détresse respiratoire</b> (respiration de Kussmaul)	+
++	<b>Convulsions multiples</b>	+
+++	<b>Etat de choc</b> (PAS < 80 mmHg + signes périphériques d'insuffisance circulatoire)	+
+++	<b>Œdème pulmonaire</b> (radiologique)	+
++	<b>Saignement anormal</b> (clinique)	+
+	<b>Ictère</b> (clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L)	+++
+	<b>Hémoglobinurie</b>	+
+	<b>Anémie sévère</b> (hémoglobine < 5 g/dL, hématoците < 15%)	+
+++	<b>Hypoglycémie</b> (glycémie < 2,2 mmol/L)	++
+++	<b>Acidose</b> (pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L)	++
+++	<b>Hyperlactatémie</b> (lactates veineux plasmatiques > 5 mmol/L)	++
++	<b>Hyperparasitémie</b> (parasitémie ≥ 4% chez le non immun)	+
++	<b>Insuffisance rénale</b> (créatininémie > 265 µmol/L + diurèse < 400 ml/j)	+++

\* Le score de Glasgow modifié maximal est de 14 au lieu de 15 par suppression de l'*item* "réponse motrice non orientée à la douleur"

# The Clinical Spectrum of Severe Imported *Falciparum* Malaria in the Intensive Care Unit

## Report of 188 Cases in Adults

Fabrice Bruneel, Laurent Hocqueloux, Corinne Alberti, Michel Wolff, Sylvie Chevret, Jean-Pierre Bédos, Rémy Durand, Jacques Le Bras, Bernard Régnier, and François Vachon

### Caractéristiques à l'admission en réanimation

Paramètres	Survivants (n=83)	Décédés (n=10)	p
Score de Glasgow	14	6	< 0,001
Ventilation mécanique	25%	80%	0,001
Température la + élevée, °C	39,0	40,1	0,01
pH	7,41	7,14	< 0,001
Lactatémie, mmol/L	3,2	13,0	0,0006
Hémoglobine, g/dL	8,5	8,7	0,7
Leucocytes, /mm <sup>3</sup>	9 500	15 400	0,08
Plaquettes, /mm <sup>3</sup>	34 000	18 000	0,01
Taux de prothrombine, %	66	41	0,002
Créatininémie, µmol/L	240	364	0,09
Glycémie, mmol/L	6,0	5,7	0,4
Bilirubinémie, µmol/L	53	153	0,01
Parasitémie, %	3,5	18,2	0,02

# The Clinical Spectrum of Severe Imported *Falciparum* Malaria in the Intensive Care Unit

## Report of 188 Cases in Adults

Fabrice Bruneel, Laurent Hocqueloux, Corinne Alberti, Michel Wolff, Sylvie Chevret, Jean-Pierre Bédos, Rémy Durand, Jacques Le Bras, Bernard Régnier, and François Vachon

### Critères de gravité à l'admission en réanimation

Critères	Survivants (n=83)	Décédés (n=10)	p
Prostration, %	16	2	1
Coma, %	30	90	< 0,001
Convulsions, %	2	0	1
Etat de choc, %	15	80	< 0,001
Œdème pulmonaire, %	6	50	< 0,001
Saignement anormal, %	23	30	0,7
Ictère, %	51	90	0,02
Hémoglobinurie, %	1	0	1
Anémie sévère, %	8	10	1
Hypoglycémie, %	4	0	1
Acidose, %	13	80	< 0,001
Hyperparasitémie, %	41	78	0,07
Insuffisance rénale, %	48	70	0,3

# Critères de gravité Consensus 2007-08

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	<b>Toute défaillance neurologique incluant :</b> -obnubilation, confusion, somnolence, prostration -coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	<b>Toute défaillance respiratoire incluant :</b> -si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg -si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn -signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	<b>Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> -pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire -patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle -signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	<b>Convulsions répétées</b> : au moins 2 par 24h	+
++	<b>Hémorragie</b> : définition purement clinique	+
+	<b>Ictère</b> : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	+

# Critères de gravité Consensus 2007-08

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+	<b>Anémie profonde</b> : hémoglobine < 7 g/dl, hématicrite < 20%	+
+	<b>Hypoglycémie</b> : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	<b>Acidose</b> : -bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L -ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	<b>Toute hyperlactatémie</b> : -dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L	++
+	<b>Hyperparasitémie</b> : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	<b>Insuffisance rénale</b> : -créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine >17 mmol/L -et diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation	+++

# Critères de gravité

- Lactates > N : risque de paludisme grave x 36 (van Genderen PJ. J Travel Med 2005)
- Ictère et hyperparasitémie (> 4%)
  - critères les + fréquemment notés
  - souvent isolés
  - aggravation secondaire chez certains patients sous traitement efficace (Corne P. Path Biol 2004 ; Badiaga S. J Emerg Med 2005)
  - valeur pronostique ?
  - valeurs seuils ?
- Insuffisance rénale aiguë
  - isolée : bon pronostic (Bruneel F. Am J Respir Crit Care Med 2003)
  - associée à d'autres défaillances : mauvais pronostic

# Prise en charge initiale

- Traitement antiparasitaire
- Prise en charge des défaillances viscérales
- Traitements adjuvants

# Traitement antiparasitaire

- Quinine IV
- Artémisinine :
  - artéméther
  - artésunate
- Antibiotiques :
  - doxycycline
  - clindamycine

# Traitement antiparasitaire : quinine

- 1<sup>ère</sup> intention en France
- Quinimax® (posologie exprimée en alcaloïdes-base)
- Contre-indications :
  - fièvre bilieuse hémoglobinurique
  - allergie
  - troubles de la conduction
- Dose de charge :
  - ↓ fièvre + rapidement, ↑ vitesse de la clearance parasitaire. Mortalité ? Séquelles ? (Lesi A. Cochrane Database Syst Rev 2004)
  - si critère de gravité mais peser bénéfice risque si parasitémie <10% ou ictère isolé
- Contre-indications à la dose de charge :
  - traitement antérieur par quinine (< 2 j) ou par Lariam® ou Halfan® (< 12 h)
  - allongement QTc > 25%

# Traitement antiparasitaire : quinine (protocole)

- Vecteur = G10%
- Dose de charge : 16 mg/kg sur 4 h
- Attendre 4 h
- Entretien : 24 mg/kg/j
  - 8 mg/kg sur minimum 4 h x 3/j
  - ou en continue
- Obèse (> 120 kg) :
  - dose de charge maxi 1500 – 1800 mg
  - dose d'entretien maxi 2500 – 3000 mg/j

# Traitement antiparasitaire : quinine (surveillance)

- **Quininémie :**
  - controversée
  - objectif 10 à 12 mg/l (fin de perf si discontinuée)
  - toxicité si  $> 20$  mg/l (mais ... fraction libre)
  - à H8 et x 1/j (au minimum 1 fois à H72)
  - indispensable si insuffisance rénale et / ou hépatique
- **ECG :**
  - avant ttt puis x 1/j
  - monitoring ECG pendant la dose de charge
  - allongement du QTc si quininémie  $> 15-20$  mais non corrélée
  - patients à risque (âgés, cardiopathie, hypoK+, ...)
  - stop quinine si allongement QTc  $> 25\%$
- **Glycémie :**
  - /h durant la dose de charge
  - /4 h durant la durée du ttt IV

# Traitement antiparasitaire : artémisinine

## ■ Artémether :

- vs quinine au Vietnam (560 patients) : mortalité id, - d'hypoglycémie (Hien TT. N Engl J Med 1996)
- méta-analyse vs quinine (7 études, 1919 patients) : ↓ mortalité dans sous groupe des adultes (Trans R Soc Trop Med Hyg 2001)
- ATU
- IM 3,2 mg/kg J1 puis 1,6 mg/kg/j J2 à J6/J8
- pas de neurotoxicité
- indications : allergie quinine, fièvre bilieuse hémoglobinurique, troubles de la conduction, zone de quinino-R, formes suraiguës?

## ■ Artésunate :

- vs quinine en Asie (1461 patients) : ↓ mortalité 15% vs 22% (Lancet 2005)
- recommandé en 1<sup>ère</sup> intention par l'OMS
- IV 2,4 mg/kg/8 h J1 puis 2,4 mg/kg/j J2 à J6/J8
- non disponible en France (groupe de travail Afssaps)

# Traitement antiparasitaire : antibiotiques

- En association avec la quinine
- Doxycycline (100 mg /12 h) chez l'adulte
- Clindamycine (10 mg/kg/8 h) chez l'enfant et la femme enceinte
- Si suspicion de souche de sensibilité diminuée à la quinine (jungles d'Amazonie et d'Extrême Orient)
- Pas de preuve

# Défaillance neurologique

- Un coma peut survenir brutalement durant les 48-72 premières heures, même si le traitement est bien conduit
- Surveillance ++++
- Si aggravation brutale de l'état de conscience : rechercher en premier une hypoglycémie
- Penser à une méningite bactérienne associée

# Défaillance neurologique

- Sédation par midazolam + morphinique
- Mesures de protection cérébrale habituelles
- Mannitol en cas d'œdème cérébral : non évalué chez l'adulte
- Traitement anti-convulsivant préventif systématique : non recommandé (Meremikwu M. Cochrane Database Syst Rev 2002)
- Incidence des convulsions infra-cliniques ? Intérêt de l'EEG systématique ou continu ?
- Traitement curatif des convulsions : benzodiazépines et phénobarbital (fosphénytoïne contre-indiquée avec quinine)

# Défaillance neurologique

- Imagerie (TDM, IRM) :
  - Anormale 30-40% (Am J Respir Crit Care Med 2003) :
    - hypersignaux substance blanche
    - hématome
    - infarctus
    - oedème cérébral
    - prise de contraste méningée
  - Indications :
    - signes neurologiques focalisés
    - aggravation mal comprise des troubles de conscience
    - coma inexpliqué au delà du 5ème jour
    - séquelles neurologiques
- Monitorage de la pression intracrânienne (PIC) contre-indiqué
- Intérêt du doppler transcrânien ?

# Défaillance hémodynamique

- Recommandations des états septiques graves
- Remplissage vasculaire par cristalloïdes et/ou colloïdes. Intérêt de l'albumine ? (Akech S. PLoS Clin Trials 2006)
- Amines vasopressives = noradrénaline (profil hémodynamique le plus souvent hyperkinétique)
- Hémissuccinate d'hydrocortisone : non évalué
- Protéine C activée : souvent contre-indiquée (plaquettes souvent  $< 30\,000/\text{mm}^3$ , hémorragies)
- Hémocultures + antibiothérapie précoce probabiliste à large spectre (C3G, pipéracilline-tazobactam...) : co-infection bactérienne présente dans 30 à 50% (bactériémies et pneumonies) (Bruneel F. Am J Respir Crit Care Med 2003)

# Défaillance respiratoire

- Complication plutôt tardive
- Multifactorielle :
  - altération de la membrane alvéolocapillaire par *P. falciparum*
  - pneumopathie d'inhalation
  - pneumonie bactérienne (communautaire ou nosocomiale)
  - remplissage excessif
  - hypoalbuminémie
  - dysfonction ventriculaire gauche
- Prise en charge ventilatoire non spécifique  
(recommandations de la prise en charge du SDRA)

# Défaillance rénale

- Insuffisance rénale aiguë oligoanurique par nécrose tubulaire aiguë multifactorielle
- « Relance » de la diurèse par remplissage agressif et/ou furosémide intraveineux et/ou faibles doses de dopamine non recommandés (Day NP. Crit Care Med 2000)
- Mise en place précoce d'une épuration extra-rénale (HD ou HDF > DP) (Wilairatana P. Am J Trop Med Hyg 1999 ; Phu NH. N Engl J Med 2002)
- Hypophosphorémie fréquente

# Défaillance hématologique

- Transfusions de CGR indiquées selon les recommandations
- En cas d'hémorragie associée à une CIVD, transfusion de plasma frais congelé recommandée
- En cas de thrombopénie, transfusion de plaquettes indiquée lors d'un saignement significatif. En l'absence d'hémorragie, transfusion à discuter au cas par cas pour des thrombopénies  $< 10$  à  $20\ 000/\text{mm}^3$

# Traitements adjuvants

- Exsanguino-transfusion :
  - controversée
  - cas, petites séries, 1 méta analyse (Riddle MS. Clin Infect Dis 2002)
  - non recommandée
- Chélateurs du fer
- Corticothérapie à forte dose
- Cyclosporine
- EPO (Kaiser K. J Infect Dis 2006)
- Pentoxifylline
- N-acetyl cystéine (Dondorp. Crit Care Med 2009)
- Anti-TNF

# Conclusions

- Urgence médicale
- Diagnostic précoce des formes graves (critères de gravité, « sens clinique »)
- Bonne utilisation de la quinine IV
- Artésunate IV ?
- Prise en charge optimale des défaillances d'organes
- Prise en charge précoce des formes non compliquées +++
- Prévention +++



## RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

# Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*

Révision 2007-2008 de la Conférence de consensus 1999

[http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2007-paludisme-court.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-court.pdf)  
[http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf)