

# **Prise en charge du paludisme grave et compliqué**

**Séminaire du DESC « Maladies Tropicales »  
Janvier 2006. Bégin.**

**Pr. E. Pichard**

**Faculté de Médecine d'Angers**

**Institut Fédératif Français de Médecine Tropicale  
et de Santé Internationale**



## Délais cliniques des accès de paludisme d'importation à compter du jour de retour en France (CNREPIA 1999-2001 ; N = 9 376)

Délais	Accès graves		Accès simples		Mann Whitney
	Médiane	Moyenne ± ET	Médiane	Moyenne ± ET	
Apparition des symptômes	5,0	6,75 ± 10,03	5,0	7,77 ± 15,28	NS
		-17 +54		-30 +323	
Diagnostic	11,0	12,62 ± 14,41	10,0	13,17 ± 16,79	NS
		0 – 184		0 – 330	
Recours	4,0	5,81 ± 12,49	3,0	5,39 ± 9,82	0,0018
		0 – 184		0 – 286	



## Accès graves (CNREPIA : 1999-2001)

Effectif total d'accès à *P.falciparum* 9 376

Effectif des accès simples 8 844

Effectif des accès graves 297  
(3,16 %)



## Accès palustres graves à *P. falciparum*

CNREPIA 2000 (N = 85)

Formes graves dès l'admission :	29 (34,1 %)
Aggravations post-admission :	56 (65,9 %)
Décès (dont 2 en moins de 8 h) :	12 (14,1 %)
Hospitalisation :	1- 42 jours (8,9 ± 8,0 ; 6,5)
dont en USI :	1- 30 jours (5,2 ± 6,2 ; 3,5)
Densité parasitaire :	0,01-60 % (13,5 ± 15,0 ; 7,5)
Délais symptômes :	9,0 ± 11,6 (8,0)
Délais diagnostic :	14,2 ± 11,0 (12,0)
Délais recours :	4,9 ± 7,9 (4,0)



## Létalité des accès graves (CNREPIA : 1999-2001)

Effectif des accès graves	297 (3,16 %)
dont décès	32
% de cas du total des accès à <i>Plasmodium falciparum</i>	0,34 %
% de létalité des accès graves	10,77 %

# Mortalité mondiale du paludisme

- **R.E.H. OMS 1997:**  
population exposée : 2,3 milliards (41% du monde),  
300 à 500 millions de cas de paludisme par an  
(90% en Afrique tropicale),  
**1,5 à 2,7 millions de morts** (1 million d'enfants < 5 ans)
- **Snow RW et al. Bull. OMS, 1999 :**  
évaluation de la mortalité, de la morbidité...**en Afrique :**  
220 millions de cas en 1995, **1 million de mort**  
(75% enfants < 5 ans),  
en 10 ans 3000 cas de séquelles neurologiques  
et 19 000 nouveaux infectés par le VIH après transfusion



## Paludisme d'importation : décès déclarés au CNREPIA selon le pays de contamination

### 2000 : 12 Décès déclarés

- ❖ 2 Mali
- ❖ 1 Burkina Faso
- ❖ 2 Sénégal
- ❖ 2 Côte d'Ivoire
- ❖ 1 Benin
- ❖ 1 Cameroun
- ❖ 1 Gabon
- ❖ 1 Afrique du Sud
- ❖ 1 Madagascar

### 2001 : 10 Décès déclarés

- ❖ 1 Niger
- ❖ 1 Burkina Faso
- ❖ 1 Mali
- ❖ 1 Guinée
- ❖ 2 Côte d'Ivoire
- ❖ 2 Togo (1 Togo; 1 Togo-Ghana)
- ❖ 1 Cameroun
- ❖ 1 Guinée Équatoriale

***Tous « caucasiens »  
Aucune conduite prophylactique correcte***

# Paludisme grave, paludisme compliqué, neuropaludisme (accès pernicioeux)

**Groupes à risque** : sujets non immuns

- nourrissons, enfants
- femmes enceintes
- migrants venant d'une zone non endémique  
(expatriés revenant au pays après plusieurs mois, touristes,  
travailleurs émigrés, urbains allant en milieu rural en Asie)

**Parasite** : *P. falciparum* (« severe falciparum malaria »)

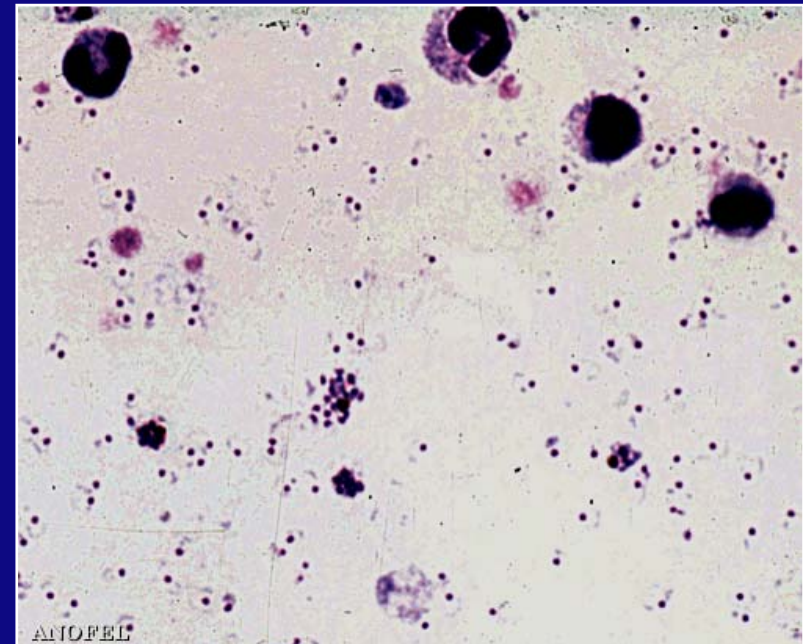
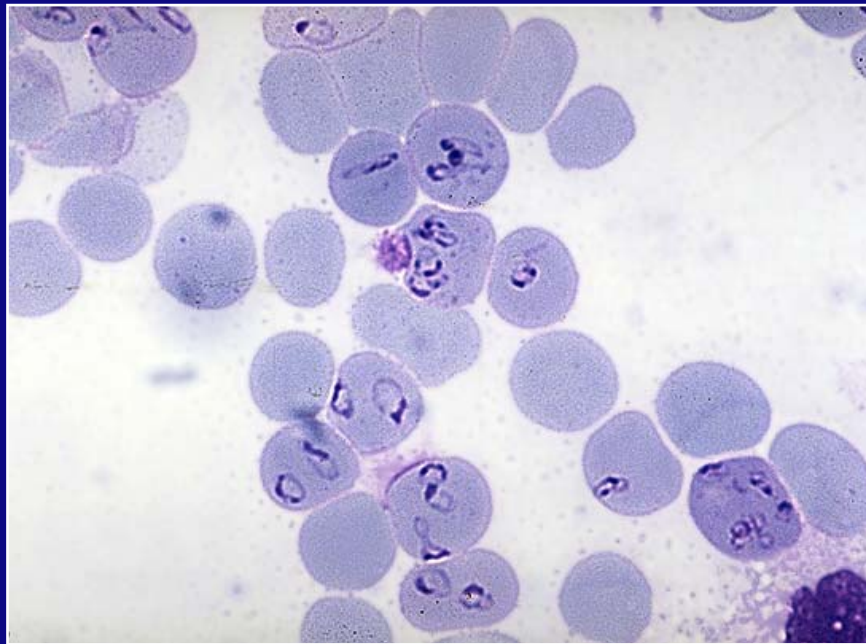
**Gravité** : non reconnu et non traité → décès en 72 heures

**Urgence +++** : après un séjour en zone d'endémie : fièvre + s. de gravité  
→ frottis-goutte épaisse ou test rapide → réanimation

# Espèces plasmodiales

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
Répartition	Afr. Noire ++ <b>Asie Sud-Est</b> Am. latine	Asie Inde Moy-orient Am.lat. Car.	Petits foyers cosmopolites	Afrique Noire
Incubation	7-15j	15j-x mois	21j- x années	15j- x mois
Longévité	< 1 an	2-5 ans	20-50 ans	2-5 ans
Fièvre apériodique	+	+	+	+
Fièvre tierce	±	+	-	+
Fièvre quarte	-	-	+	-
<b>Accès grave</b>	<b>+</b>	-	-	-
Parasitémie maxi.	80%	1-2%	1%	1-2%
GR parasités	tous stades	réticulocytes	GR âgés	réticulocytes
Rechutes	-	+	+	+
		reviviscence		reviviscence
Hypnozoïtes	-	+	-	+
			rechutes sang.	
Resistances TTT	.+++	+	-	-

## Diagnostic : frottis - goutte épaisse

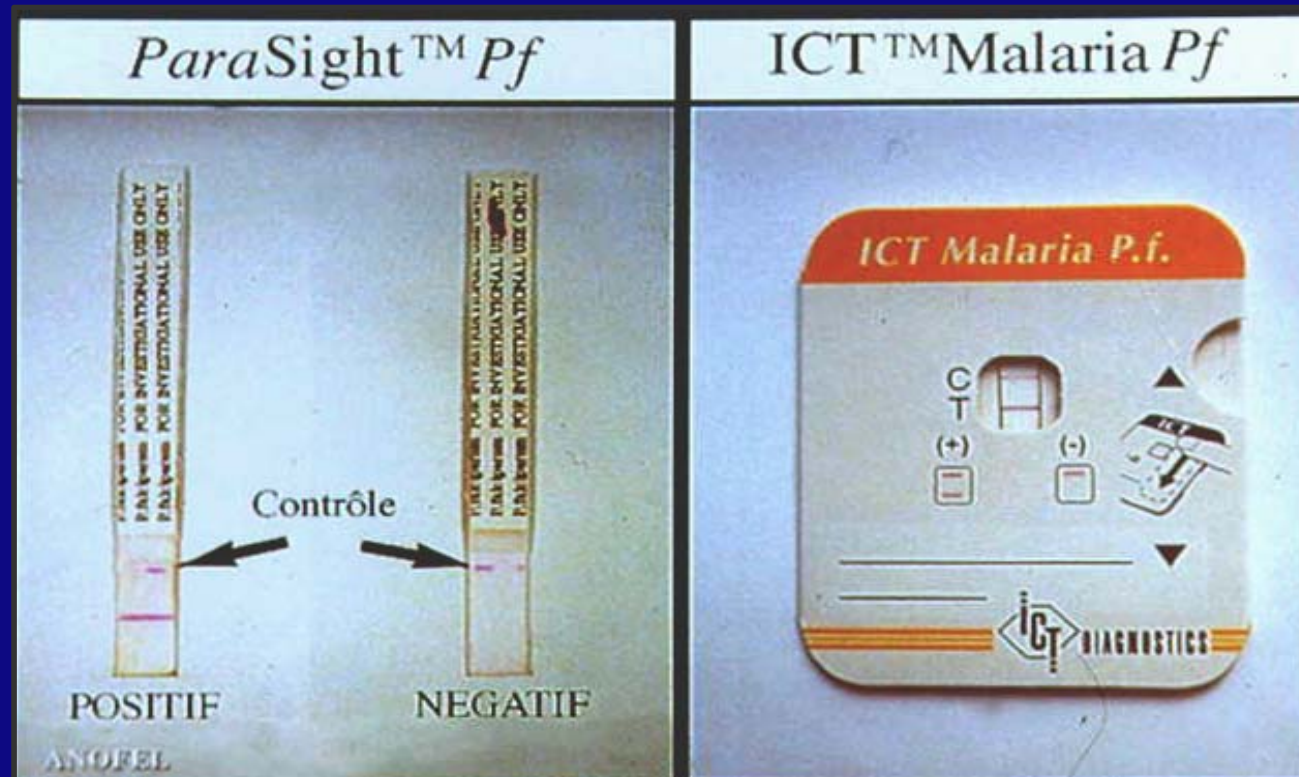


**Parasitémie en % de GR parasités ou parasites/ $\mu$ L**

**Pigment malarique dans + de 5% des PNN : mauvais pronostic**

# Diagnostic rapide du paludisme

HRP-2 : *P.falciparum*



pLDH : *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*

# Physiopathologie (1)

## Cyto-adhérence des GR parasitées

### - à l'endothélium vasculaire

-récepteurs endothéliaux : points d'attache des GR parasités

- ICAM-1 (intercellular molecule adhesion), protéine CD-36
- thrombospondine, sélectine-E, CSA (chondroïtine sulfate A)
- VCAM-1 (vascular cell molecular adhesion),

-knobs : protrusions de la membrane érythrocytaire parasitée

- antigènes plasmodiaux : pf EMP, HRP (histidine rich protein)
- protéine RESA (ring erythrocyte surface antigen)

### - aux autres GR parasités

### - aux GR sains : phénomène de rosettes

- agglutination des GR parasités autour des GR sains.
- obstruction des capillaires profonds
- séquestration des GR

## Physiopathologie (2)

### Cascades de cytokines :

- TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) des macrophages  
→ fièvre et œdème cérébral, lésions viscérales, NO  
élévation corrélée au pronostic
- interleukines 1, 2, 3, 10 ; interféron gamma ; GMCSF

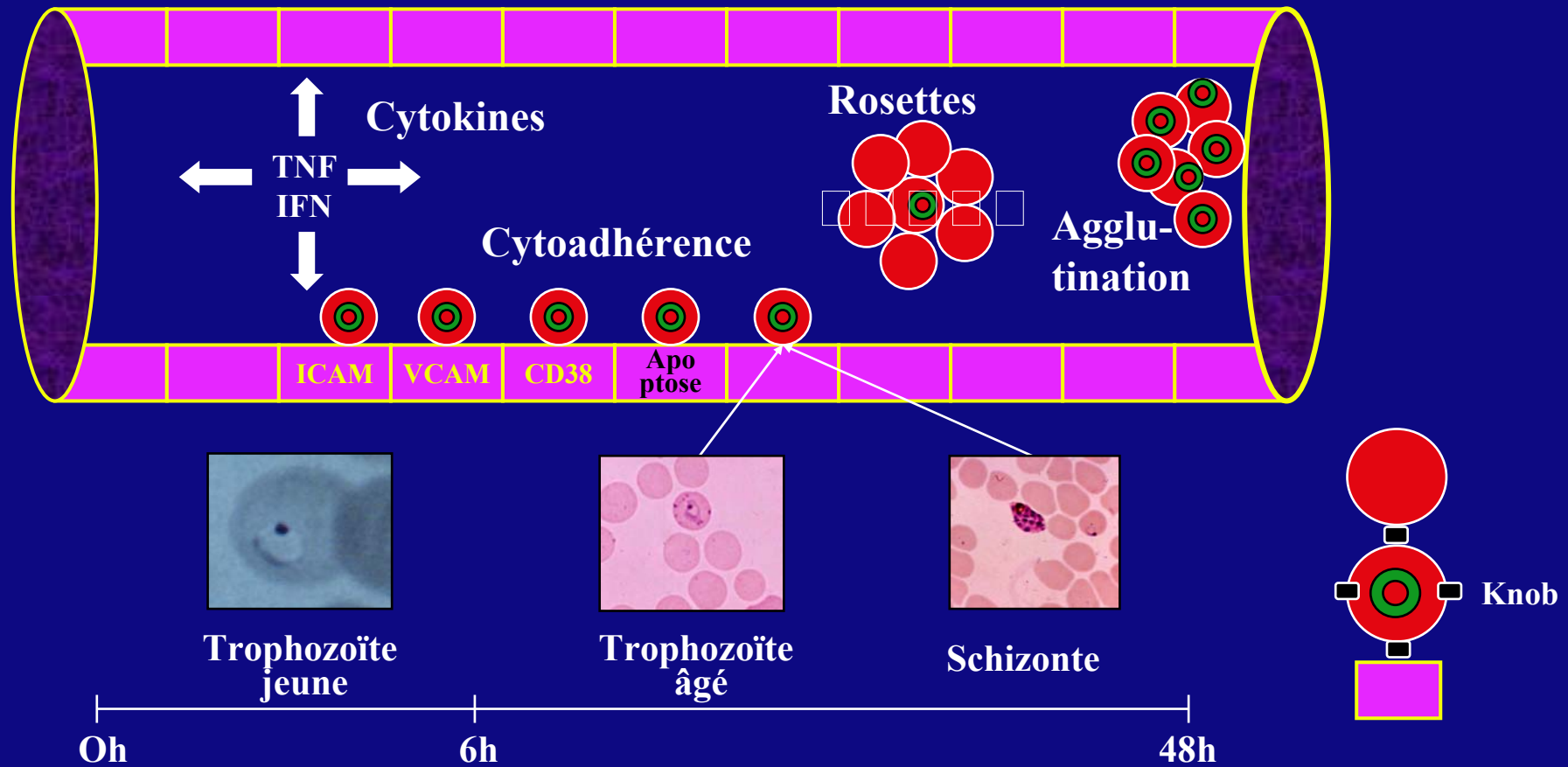
### Facteurs parasitaires :

- virulence de la souche + inoculum -
- niveau de chimiorésistance
- capacité de cytoadhérence

### Facteurs humains :

- niveau de prémunition
- facteurs génétiques (hémoglobinopathies)
- éventuelles coinfections

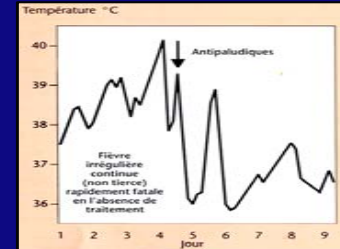
# Physiopathologie du paludisme grave



# Paludisme grave :

## critères majeurs OMS 1990

## critères OMS 2000



OMS 1990*	OMS 2000**
<ul style="list-style-type: none"> <li>• coma vrai (Glasgow <math>\leq</math> 9)</li> <li>• anémie grave (Hb &lt; 5 g/dL)</li> <li>• IRA (créatinine &gt; 265 <math>\mu</math>mol/L)</li> <li>• OAP</li> <li>• hypoglycémie &lt; 2,2 mmol/L</li> <li>• collapsus (PAS &lt; 70 mm Hg)</li> <li>• saignement spont. et/ou CIVD</li> <li>• convulsion général. répétées</li> <li>• acidémie et/ou acidose pH &lt; 7,25 et/ou HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> &lt; 15 mmol/L</li> <li>• hémoglobinurie macroscopique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prostration (Glasgow &lt; 15 et &gt; 9)</li> <li>• coma vrai (Glasgow <math>\leq</math> 9)</li> <li>• anémie grave</li> <li>• OAP (radiologique)</li> <li>• collapsus cardiovasculaire</li> <li>• saignement anormal</li> <li>• convulsions répétées</li> <li>• respiration acidosique</li> <li>• ictère</li> <li>• hémoglobinurie macroscopique</li> </ul>

\*WHO. Severe and complicated malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 1990; 84 (supl. 2) : 1-65

\*\*WHO Severe and complicated malaria, 3rd ed Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000; 94 (suppl 1): 1-90

# Signes de gravité d'un paludisme grave à *P.falciparum* chez l'adulte et l'enfant OMS 2000 (1)

Chez un sujet le plus souvent fébrile, porteur de formes asexuées du *Plasmodium* à l'examen de sang  
 Évaluée sur une échelle de + à +++ ; +/- indique une faible valeur pronostique ou une survenue peu fréquente.  
 Observations dans les pays tropicaux, chez les autochtones.

Valeur pronostique		Manifestations cliniques ou résultats de laboratoire	Fréquence	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+	?	Prostration	+++	+++
+++	+	Trouble de la conscience	+++	++
+	++	Convulsions répétées	+++	+
+++	+++	Détresse respiratoire (acidose respiratoire)	+++	+
+++	+++	Œdème pulmonaire (radiologique)	+/-	+
+++	+++	Collapsus circulatoire (choc)	+	+
+++	+	Saignement anormal	+/-	+
++	+	Ictère	+	+++
+	+	Hémoglobinurie	+/-	+

# Signes de gravité d'un paludisme grave à *P.falciparum* chez l'adulte et l'enfant (2)

Chez un sujet le plus souvent fébrile et porteur de formes asexuées du *Plasmodium* à l'examen de sang

Valeur pronostique		Manifestations cliniques ou résultats de laboratoire	Fréquence	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+	+	Anémie grave	+++	+
+++	+++	Hypoglycémie	+++	++
+++	+++	Acidose	+++	++
+++	+++	Hyperlactatémie	+++	++
+/-	++	Hyperparasitémie ( > 5% ? )	++	+
++	++	Insuffisance rénale	+	+++

# Formes graves du paludisme d'importation

Données à l'admission	Total (N =79)	Vivants (N = 70)	Décédés (N = 9)
Caucasiens	73%	70%	100%
Non immuns	80%	79%	89%
Retard thérapeutique (j)	5 (0-10)	5 (0-10)	5 (4-7)
IGS II	35 (8-107)	33 (8-76)	86 (32-107) p < 0,001
Glasgow	13 (3-15)	13 (3-15)	6 (3-13) p < 0,001
<b>Coma</b>	<b>41%</b>	34%	89% p < 0,001
Choc	22%	14%	78% p < 0,001
Acidose	20%	13%	78% p < 0,001
OAP	10%	6%	44% p < 0,001
<b>Insuffisance rénale</b>	<b>53%</b>	51%	67%
Saignement/CIVD	23%	21%	33%
Anémie profonde	8%	7%	11%
Hypoglycémie	4%	4%	
Convulsions	1%	1%	
Hémoglobinurie	0%	0	
Nombre de critères > 3	23%	16%	78% p < 0,001
Parasitémie (%)	11,2 ± 14,8	10,1 ± 15	16,7 ± 13,2
Bilirubine >50 µmol/L	54%	50%	89%
Température > 40°C	24%	21%	44%

D'après F. Bruneel et al . In : Paludisme grave. J.M. Saissy ed. Arnette. Paris. 2001.

**Propositions d'évaluation de la pertinence des critères de  
l'OMS 1990 concernant le paludisme d'importation de l'adulte  
Bruneel et al. 2001**

Valeur pronostique	Critères	Fréquence
+++	Coma	+++
+++	Acidose métabolique	+ à ++
+++	Etat de choc	+ à ++
+++	OAP-SDRA	+
+ à ++	Insuffisance rénale	+++
+	CIVD-saignement	+ à ++
+	Anémie profonde	+
+	Hypoglycémie	+
++	Convulsions répétées	+
+	Hémoglobinurie	+
+	Hyperparasitémie > 5%	++
+	Ictère ou bilirubine > 50µmol/L	+++

# Application des critères de sepsis au paludisme

## SIRS

Réponse inflam. systémique à infection bactérienne, virale, parasitaire ou fongique

=

Accès palustre simple



## Sepsis sévère

Sepsis + défaillance d'un ou plusieurs organes

=

Paludisme grave



## Choc septique

Sepsis + hypoTA réfractaire au remplissage nécessitant des drogues vasoactives

=

Forme algide de paludisme

D'après J.M. Saissy et al . In : Paludisme grave. Arnette. Paris. 2001.

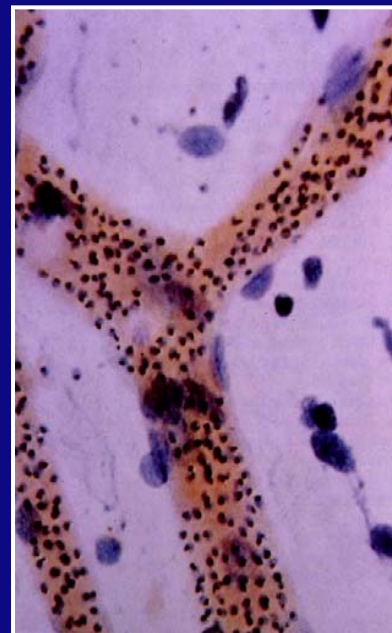
# Paludisme cérébral (neuropaludisme)

**Définition :** adulte et enfant > 5 ans : score de Glasgow  $\leq 9$   
(OMS 2000) enfant < 5 ans : score de Blantyre  $\leq 2$   
+ formes asexuées circulantes de *P.falciparum*  
+ éliminer une autre cause de coma  
coma persistant + de 30 mn après une crise convulsive

**Anatomie :** veinules/capillaires cérébraux obstrués par GR contenant des trophozoïtes matures/schizontes de *P. falciparum*



- séquestration des formes matures ( $\neq$  parasitémie)
- rosettes et  $\downarrow$  plasticité des GR
- cytokines
- œdème et HIC (enfant)
- ± fièvre, anémie, hypoglycémie, urémie,
- ± acidose, hypoxémie, hyponatrémie, sepsis



# Neuropaludisme

**Trouble de la conscience** → quinine en urgence et réanimation

**Coma** : enfant > adulte (39% des palu graves chez non immuns)

- pas de signes focaux
- PL normale
- TDM normale
- FO : ± hémorragie/œdème
- mortalité fonction du stade et des atteintes viscérales (non immun)
- totalement réversible
- séquelles rares (enfant > adulte)

Chercher hypoglycémie  
et méningite (enfant)

**Crises convulsives généralisées** (enfant/fièvre/hypoglycémie)

## Score de Glasgow (adultes/grands enfants)

		Cotation
<b>Yeux ouverts</b>	spontanément	4
	pour parler	3
	à un stimulus douloureux	2
<b>Meilleure réponse verbale</b>	juste	5
	confuse	4
	choix des mots inapproprié	3
	sons incompréhensibles	2
	aucune	1
<b>Meilleure réponse motrice</b>	exécution des ordres	6
	localisation du stimulus douloureux	5
	<i>(flexion à la douleur : retrait normal)*</i>	<i>(4)*</i>
	flexion à la douleur : rép. anormale	3
	extension à la douleur	2
	aucune	1
	<b>Total</b>	<b>3-15 (3-14)</b>

*\* Item supprimé dans le score de Glasgow modifié*

## Score de Blantyre (enfants < 5 ans)

		<b>Cotation</b>
<b>Mouvements des yeux</b>	<b>dirigés (suit le visage de la mère)</b> <b>non dirigés</b>	<b>1</b> <b>0</b>
<b>Réponse verbale</b>	<b>appropriée</b> <b>inappropriée ou gémissement</b> <b>aucune</b>	<b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>Meilleure réponse motrice</b>	<b>localisation du stimulus douloureux</b> <b>retrait du membre à la douleur</b> <b>réponse non spécifique ou absente</b>	<b>2</b> <b>1</b> <b>0</b>
	<b>Total</b>	<b>0-5</b>

# Poumons

- $\pm 10\%$  de paludisme grave d'importation (Bruneel et al. Med Mal Infect 1999)
- Grossesse > adulte > enfant
- Dyspnée d'acidose (enfant)
- Surcharge hydrosodée (rein)
- Choc septique, infection pulmonaire (immunodéprimés)
- Défaillance multiviscérale ++ (IR + coma + choc)
- Oedème lésionnel (cytoadhérence, afflux de PNN, RL, CK) = SDRA :  
*infiltrats + PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$  200 mmHg + PAPO  $\leq$  18 mmHg*  
facteur majeur de mortalité (4/12 Gachot et al.. Rev Prat 2001)
  - → **quinine ou artémisinines**
  - → **ventilation mécanique en pression positive**
  - → **adaptation des apports hydrosodés**



# Cœur-vaisseaux

- **Fréquent :** hypovolémie (fièvre, pertes, acidose, anémie) → **remplissage**
- **Exceptionnel :** troubles du rythme, malgré la quinine
- **Possible :** toxines bactériennes de surinfection (immunodépression, ischémie splanchnique) → **antibiotiques**
- **Rare et grave :** choc “septique” de la forme algide  
PAs < 80 mm Hg + s. périph. d’insuf. circul.  
→ **réfractaire au remplissage**



# CIVD

- **Infraclinique (8 à 25% des formes graves) sans valeur péjorative**
- **Choc + hémorragie (5% des formes graves)**
- **Adulte > enfant**
- **Souvent associée à sepsis (BGN)**
- **CK (TNF- $\alpha$ )  $\rightarrow$  lésions endothélium  $\rightarrow$  activation thrombine  $\rightarrow$  CIVD**
- **Ag positif : plaquettes  $\downarrow$ , fibrinogène  $\downarrow$ , facteurs II V VII+X $\downarrow$ , ATIII**  
 $\downarrow$   
**complexes solubles +, PDF  $\uparrow$ , D-dimères  $\uparrow$**
- **□ □ différentiel : fibrinolyse primitive, insuffisance hépatique**  
 **$\rightarrow$  PFC, héparine contre-indiquée**







# Foie

- **Hépatomégalie :** œdème et infiltrat sinusoides, EP, VCL  
hypertrophie ç de Küppfer + pigment malarique  
hépatocytes indemnes
- **Ictère (bili > 50 µmol/L)** 32-63% chez non immuns  
signe de gravité chez adulte non immun  
mixte : BRBC : forme grave, trouble de conjugaison  
: BRBL : hémolyse
- **Cytolyse** modérée
- **IHC-TP** exceptionnelle forme fulminante malarique  
risque de surdosage de quinine □ dosage quininémie  
(diminution 1/2 dès 2<sup>ème</sup> perfusion si ictère ?)  
artémether : pas de modification

# Parasitémie

- **5%  $\neq$  250 000 parasites/ $\mu$ L**
- **Faible relation entre parasitémie périphérique (trophozoïtes jeunes) et tissulaires (schizontes cytoadhérentes)**
- **Critère de gravité chez non immun :  $\geq$  4% de GR parasités**
- **Parasitémie chez paludisme grave d'importation en France (Bruneels 1999) :**
  - tous paludisme graves (N = 79) :  $11,2 \pm 14,8$**
  - vivants (N = 70) :  $10,1 \pm 15$**
  - décédés (N = 9) :  $16,7 \pm 13,2$**
- **Augmentation fréquente dans les 24h suivant début de la quinine**
  - Contrôle J3 (échec) et J7(rechute précoce)**

## Diagnostic différentiel

- méningites et méningo-encéphalites (ponction lombaire)
- fièvre typhoïde (hémocultures)
- dengue (sérologie)
- septicémies BGN (hémocultures)
- leptospirose ictéro-hémorragique (PL, sérologie)
- borrélioses (frottis sanguin, sérologie)
- rickettsioses (sérologie)
- viroses respiratoires (grippe, SRAS)
- hypoglycémie +++ (bandelette)

... mais associations possibles

→ **frottis-goutte épaisse systématique**

# Diagnostic d'un ictère chez le voyageur

## Maladies :

Hépatites virales

Hépatites toxiques

Arboviroses

Leptospirose

Borréliose

Angiocholite

Septicémie à *C. perfringens*

## Mécanisme

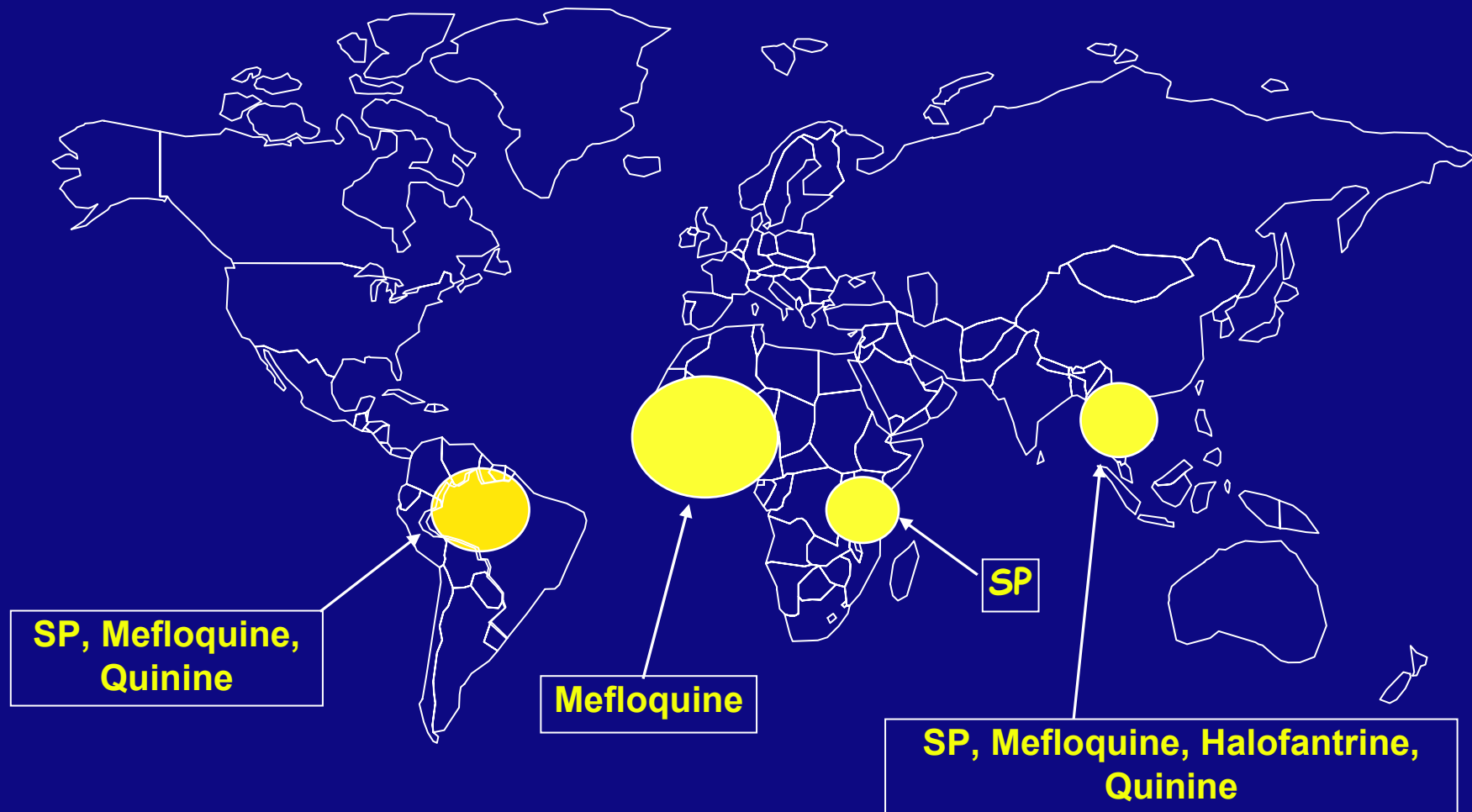
Hémolyse aiguë « pernicieuse » : forte parasitémie, autres signes de gravité

Hémolyse aiguë du déficit en G6PD : amino-8-Q, dosage enzymatique

Fièvre bilieuse hémoglobinurique : faible parasitémie, amino-alcool, Hburie



# Résistance aux antipaludiques autres que la chloroquine



# Quinine

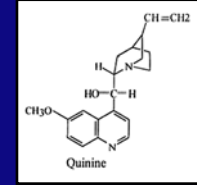
## Posologie exprimée en quinine base et alcaloïdes base ++

10 mg de sels = 8,3 mg de base
--

- Formiate de quinine : Quinoforme<sup>®</sup>  
ampoules de 2 ml **quinine base = 219 mg/mL**
- Dichlorhydrate de quinine PCH  
ampoules de 10 ml  
à 1% **quinine base : 8,17 mg/mL**  
à 3% **quinine base : 24,5 mg/mL**
- Alcaloïdes de quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine  
Quinimax<sup>®</sup>  
ampoules de 1, 2 et 4 ml **alcaloïdes base = 125 mg/mL**  
**quinine base = 120 mg/mL**  
*comprimés* **alcaloïdes base = 500 mg/cp**  
**quinine base = 480 mg/cp**
- Chlorhydrate de quinine : Quinine<sup>®</sup> Lafran  
*comprimé 250 mg* **quinine base = 204 mg/cp**  
*comprimés 500 mg* **quinine base = 409 mg/cp**



# Caractéristiques de la quinine (2)



- Nécessite action sur au moins 3 cycles parasitaires (3 x 48h)

→ durée de ttt de 7j

- Allonge l'espace QT aux doses thérapeutiques sans troubles du rythme

→ arrêt si > 25%

- Hyper insulinémiante : hypoglycémie (enfants ++, femmes enceintes +++)

→ perfusion G5/G10

- Toxicité si surdosage

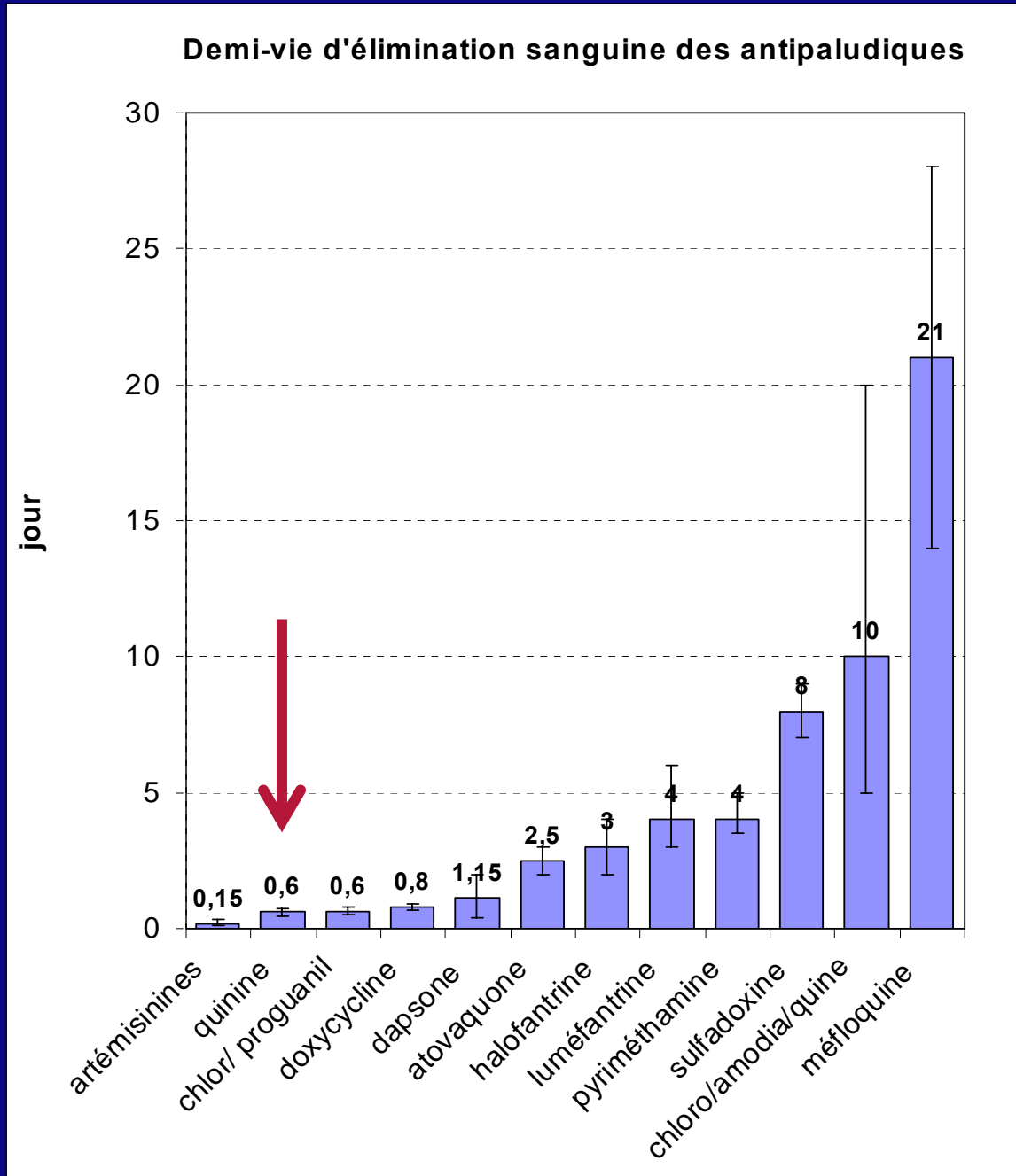
→ dosage de la quininémie

convulsions  
coma  
oto/occulotoxicité  
collapsus  
tbles conduction  
tbles rythmes

efficace : > 10 mg/L  
idéal : 12-15 mg/L  
toxique : > 20 mg/L

- CI : astémizole, allergie, antécédent de FBH

**Pharmacocinétiques :  
coordonnées ou  
complémentaires ?**



# Pharmacocinétique de la quinine au cours d'accès graves selon la dose, avec ou sans dose de charge.

d'après WHITE NJ et al. 1983

Quininémie  
mg/L

Dose de  
quinine

16

14

12

10

8

6

4

2

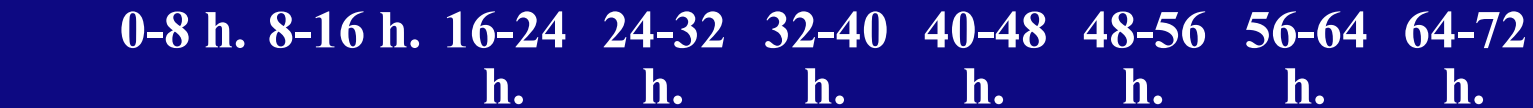
0

0-8 h. 8-16 h. 16-24 h. 24-32 h. 32-40 h. 40-48 h. 48-56 h. 56-64 h. 64-72 h.

◆ 4mg/  
kg/8h

■ 8mg/  
kg/8h

▲ 16mg/  
kg/1  
puis  
8mg/  
kg



## Dose de charge : comparaison entre 2 modalités de traitement initial d'accès graves au Cameroun

(Fargier JJ, Louis FJ, Cot M et al. Lancet 1991; 338: 296-7)

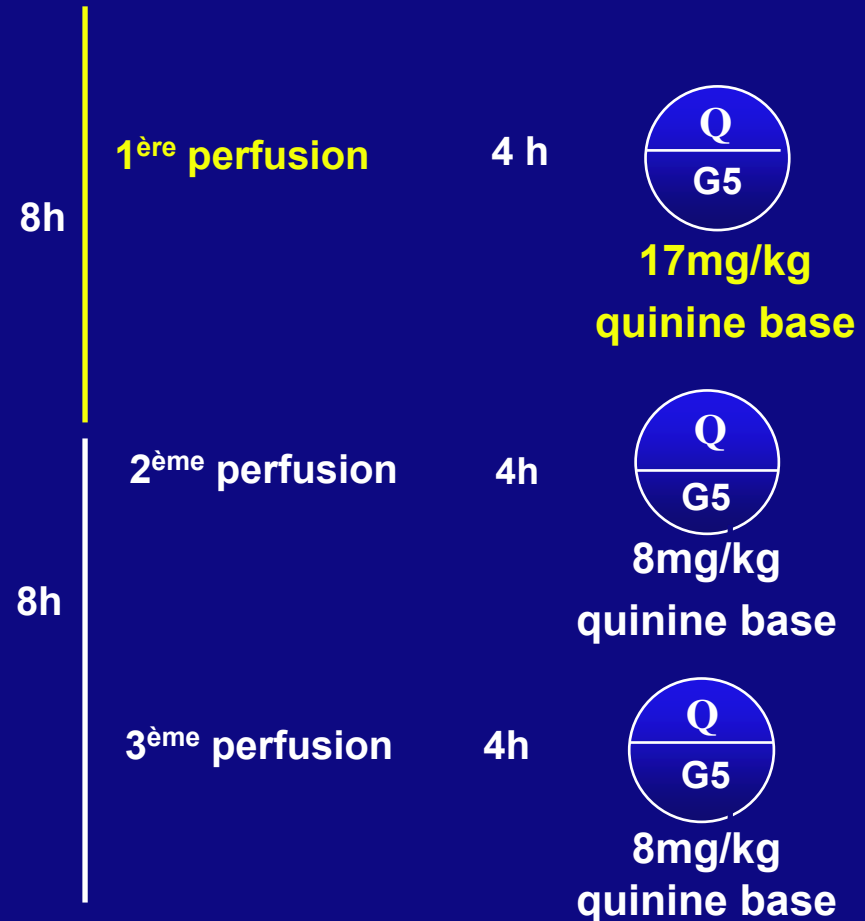
	Quinine IV		<i>P</i> *
	Dose de charge	Pas de dose de charge	
Age moyen (ans)	24,2	22,1	ns
Température rectale à l'admission (°C)	39,8	39,8	ns
Score de Glasgow à l'admission	8,6	8,8	ns
Durée du coma avant l'admission (h)	10,0	10,2	ns
Durée du coma après le début du traitement (en heures)	6,8	13,0	0,003
Temps de négativation de la parasitémie (h)	40,8	52,2	0,05

\*Test de Mann-Whitney

# Traitement d'un paludisme grave

## Modalités d'administration de la quinine avec 1<sup>ère</sup> dose de charge

- 3 perfusions par jour d'une durée de 4 h, à 8 h d'intervalle, dans du sérum glucosé à 5%
- **Dose de charge à la 1<sup>ère</sup> perfusion : 17 mg/kg**
- Puis 8 mg/kg par perfusion, toutes les 8 h, jusqu'à ce que la voie orale soit possible.  
(± 3 jours)



## Relais de la quinine IV

- Quinine PO : 24 mg/kg en 3 prises/j, durée totale : 7j
- Amino-alcool 12 h après la fin de perfusion de quinine :
  - Méfloquine (Lariam<sup>®</sup> cp 250mg) PO : 24 mg/kg en 1j (3-2-1 cp/8h)
  - Halofantrine (Halfan<sup>®</sup>) PO : 24 mg/kg en 1j (2-2-2 cp/6h)  
sous surveillance ECG
- Atovaquone + proguanil (Malarone<sup>®</sup>) PO : 2cp 2 fois/j x 3j
- Pas de reprise de la chimioprophylaxie

**Contrôle de parasitémie : J3 et J7**

# Antimalariques associés à la quinine

~ Si provenance de zone où *P. falciparum* a une sensibilité diminuée à la quinine (S-E asiatique, bassin amazonien)

- Evite les rechutes > réduit la charge parasitaire initiale

- Doxycycline :

(Vibraveineuse®, Vibramycine®  
hors AMM) :

100 mg x 2/j IV puis PO x 7j

- Clindamycine :

(Dalacine® hors AMM) :  
10 mg/kg/j en 3 prises/j IV  
puis PO x 5j

Rapport de réduction parasitaire *in vivo*  
parasitémie initiale/parasitémie à 48h  
(d'après N.J White 1997) :

- Artémisinines, artésunate, artémether :  $10^3$ - $10^5$
- Amino-4-quinoléines, halofantrine :  $10^2$ - $10^4$
- Quinine, méfloquine, S-P :  $10$ - $10^3$
- Antibiotiques antipaludiques : 5-10

# Alternatives à la quinine IV

## Artémether (Paluther<sup>®</sup>) IM : artémisinine

- Schizonticide actif sur formes jeunes (anneaux) et matures (cytoadhérence)
- Gamétocytocide (transmission)
- Réduit parasitémie + vite que quinine mais même pronostic
- Ampoules IM 40 mg (0,5 ml) et 80 mg (1 ml)
- ATU nominative : - échec quinine à J3
  - rechute à J7- CI à quinine
  - résistance à la quinine (?)
- Cmax : 1-16h
- 1/2 vie élimination : 14-16h
- 2 x 1,6 mg/kg/j puis 1,6mg/kg/j x 5 j
- Pas de surdosage

# Artésunate (AS) versus quinine (Q) pour le traitement du paludisme grave à *P.falciparum*

Groupe SEAQUAMAT Lancet 2005; 366: 717-25

Q → *taux de mortalité stable, effets secondaires*  
Artémether → *pas meilleur que Q*  
AS → *action rapide sur trophozoïtes jeunes*

- Essai ouvert randomisé (03-05) multicentrique : Inde, Bangladesh, Myanmar, Indonésie : 1461 patients 2 sexes > 2 ans HRP2 + avec accès grave (OMSr)
- AS : IV G5% 2,4 mg/kg 0, 12 et 24h puis 1fois/j puis PO 2 mg/kg/j (T = 7j)  
vs sels de quinine : IV G5% 20 mg/kg puis 10 mg/kg x 3/j puis PO (T = 7j)  
± 200 mg de doxycycline PO
- Frottis (parasitémie) et biologie essentielle
- Intention de traiter : mortalité, effets secondaires, séquelles...

# Résultats

**Mortalité AS : 15% vs Q : 22%**

**Réduction de mortalité : 34,7% (IC 95% 18,5-47,6% ; p = 0,0002)**

**RR hypoglycémie sous quinine : 3,2 (1,3-7,8; p = 0,009)**

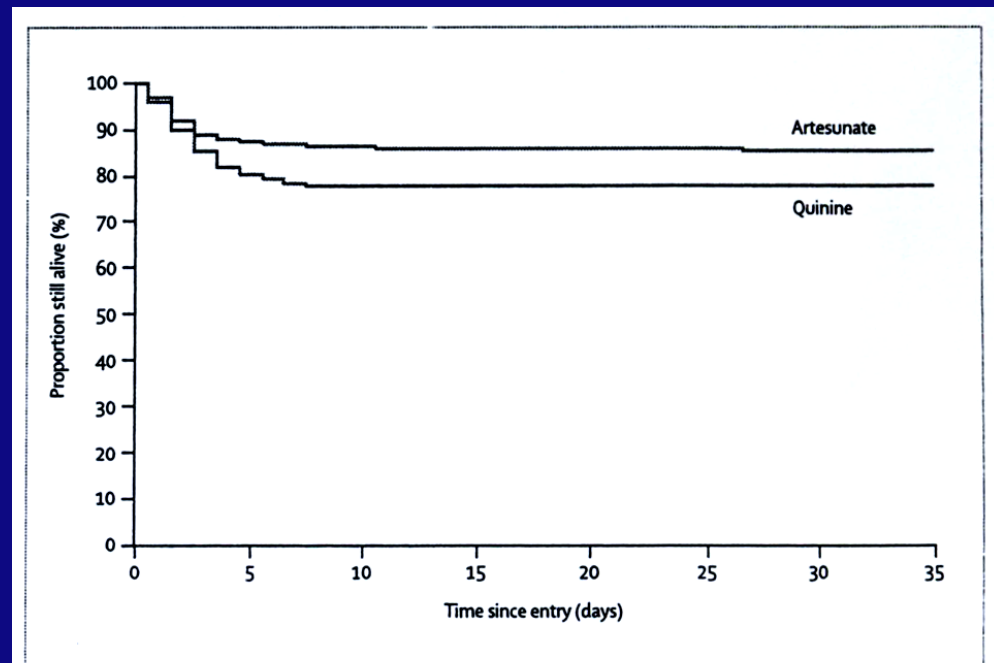
**Avantage de l'AS surtout :**

- si hyperparasitémie > 10%  
(action sur parasites jeunes  
et ↓ séquestration)
- après le 1<sup>er</sup> jour

**Pas de différence entre AS et Q  
pour complications et séquelles**

**Mais essai en zone de :**

- faible transmission
  - paludisme instable
- et peu d'enfants (< 15 ans : 13%)**



**Survival curve of in-hospital mortality**

Patients either died in hospital or were discharged well, so all deaths included. To construct plot survival time of all discharged patients was set to 35 days.

**→ AS vs Q chez des enfants africains avec paludisme grave ?**

# Prise en charge des complications

## **Hyperpyrexie**

réfrigération, paracétamol, anticonvulsivants

## **Convulsions**

injection IM de phénobarbital (enfant 10mg/kg)  
ou IM/IR de diazépam (enfant : 0,15mg/kg IM)

## **Anémie**

transfusion sanguine

## **Hypoglycémie**

perfusion glucosé à 30% puis 5% ou 10%

## **Déshydratation**

perfusion de solutés isotoniques

## **Collapsus**

remplissage : sang, plasma, dextrans ; dopamine

## **Insuffisance rénale**

compensation de l'hypovolémie, épuration extra-rénale

## **Tr. métaboliques**

perfusion de solutés isotoniques, oxygène, ventilation

## **OAP**

réduire perfusions, transfusion lente, furosémide, ventilation

## **Hémorragies CIVD**

transfusion de sang frais, facteurs coag., plaquettes ; vit. K

# Traitements non recommandés

- Corticoïdes
- Exsanguino-transfusion
- Héparine
- Anticorps anti-TNF
- Pentoxyfylline
- Dextran
- Immunoglobulines polyvalentes
- Chélateurs du fer
- Antibiothérapie prophylactique

# Paludisme grave : évolution traité

- **Défavorable** : par surinfection bactérienne, choc, défaillance multiviscérale dans : 20 à 30 % des cas en zone tropicale  
10 à 15 % des cas en France
- **Favorable** : sortie du coma rapide chez l'enfant (1-2 jours), plus lente chez l'adulte (2-4 jours ou plus)
- Sans séquelles habituellement chez l'adulte
- 10 % de **séquelles neurologiques chez l'enfant**, dont la moitié seulement régresse en 6 mois

# Paludisme grave chez la femme enceinte

## Gravité pour la mère

formes graves plus fréquentes :

- anémie sévère (Pf et Pv)
- hypoglycémie
- OAP
- infections associées

## Gravité pour l'enfant

- avortement
- mortinatalité
- prématurité
- faible poids de naissance

- USI, monitoring utérin et fœtal, PVC
- quinine (non abortive), transfusion, glucosé
- CI : artémisinines (1<sup>er</sup> trimestre), cyclines

# 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?

*pas de troubles de la vigilance*

*parasitémie faible ou nulle*

*hémoglobinurie*

*insuffisance rénale*

→ diurèse forcée

→ dialyse

→ transfusion

## Conclusion

- réduction du temps entre 1<sup>ers</sup> symptômes et diagnostic
- réduction du temps entre diagnostic et traitement
- traiter un paludisme prouvé
- hospitalisation en réanimation
- prévoir et prévenir les complications
- observer les protocoles validés
- multiplier les formations concernant la prévention

→ **réduction de la mortalité**

# Bibliographie

- Paludisme grave. JM Saissy ed. Arnette. Paris. 2001.
- Gachot B. et al. Paludisme grave. *Rev Prat* 2001 ; **51** : 638-43.
- WHO Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94** (suppl 1) : 1-90.
- Danis M et al. Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. *Med Trop* 2002 ; **62** : 214-218.
- 12<sup>ème</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P.falciparum*. *Med Mal Infect* 1999 ; **29** (suppl 2) : 104-8.
- Bruneel F et al. Paludisme d'importation à *P.falciparum*. Quelle est la pertinence des critères de gravité de l'OMS, *Med Mal Infect* 1999 ; **29** (suppl. 3) : 345-55.
- Malaria. Parasite biology, pathogenesis and protection. IW Sherman ed. ASM Press Washington 1998.
- White NJ. The treatment of malaria. *N Engl J Med* 1996 ; **335** : 800-6.