

## 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<br>(n=83) | Décédés<br>(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<br>(n=83) | Décédés<br>(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><br>-obnubilation, confusion, somnolence, prostration<br>-coma avec score de Glasgow < 11   | +++       |
| +++       | <b>Toute défaillance respiratoire incluant :</b><br>-si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg<br>-si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn<br>-signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires  | +         |
| +++       | <b>Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :</b><br>-pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire<br>-patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle<br>-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, hémocrite < 20%  | +         |
| +         | <b>Hypoglycémie</b> : glycémie < 2,2 mmol/L   | +         |
| +++       | <b>Acidose</b> :<br>-bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L<br>-ou acidémie avec pH < 7,35<br>(surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L) | ++        |
| +++       | <b>Toute hyperlactatémie</b> :<br>-dès que la limite supérieure de la normale est dépassée<br>- <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> :<br>-créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine >17 mmol/L<br>-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)