

## CHAPITRE

# 50

## Paludisme grave

### Introduction

- I. Quand évoquer le diagnostic de paludisme ?
- II. Quels examens complémentaires demander en urgence ?
- III. Comment reconnaître une forme grave ?
- IV. Quels traitements d'urgence administrer sans délai ?

### Situations de départ

- 44 Hyperthermie/fièvre.
- 262 Prise en charge d'un accès palustre.

### Item, hiérarchisation des connaissances

#### Item 170 – Paludisme

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Prévalence, épidémiologie	Accéder aux sources d'information concernant les zones d'endémie	
A	Diagnostic positif	Connaître les circonstances imposant la recherche d'un paludisme	Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire
A	Diagnostic positif	Diagnostiquer un accès palustre chez l'adulte et chez l'enfant	
A	Identifier une urgence	Savoir identifier un accès palustre grave	Connaître les signes de gravité cliniques et biologiques (cf. RPC 2017) : anémie, thrombopénie, créatininémie, bilan hépatique
B	Définition	Connaître les grandes	Principales espèces, modes de

		généralités sur les Plasmodium	transmission, principaux éléments du cycle
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic	Goutte épaisse ou recherche d'ADN + frottis sanguin pour identification d'espèce et parasitémie
<b>A</b>	Prise en charge	Connaître les principes généraux de la prise en charge	Connaître les critères de non-hospitalisation et les critères d'hospitalisation
<b>A</b>	Prise en charge	Connaître le traitement d'un accès palustre simple*	Connaître les traitements de première ligne
<b>B</b>	Suivi et évolution	Connaître les principes de la surveillance d'un accès palustre simple*	Cf. conférence de consensus 2017
<b>B</b>	Prise en charge	Connaître le traitement et les principes de la surveillance d'un accès palustre grave	Savoir que l'artésunate est le traitement de référence de l'accès grave. Connaître les effets secondaires (anémie hémolytique à J15), les modalités de surveillance de la parasitémie
<b>A</b>	Prise en charge	Connaître les principes de la prévention antivectorielle*	Sources d'information pour une prévention du paludisme
<b>A</b>	Prise en charge	Connaître les principes de la protection médicamenteuse*	Molécules disponibles et leur utilisation, sources d'information

## Introduction

**A** Le paludisme, première cause de décès par infection parasitaire dans le monde, est dû à un protozoaire du genre *Plasmodium*. Chez l'Homme, cinq espèces sont responsables de la maladie : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les principales zones d'endémie palustre sont l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est, l'Inde et le nord de l'Amérique du Sud

(zone intertropicale). Plus de 90 % des 228 millions de cas par an et des 405 000 décès surviennent en Afrique subsaharienne, majoritairement chez des enfants de moins de 5 ans. On compte 4 000 à 5 000 cas par an en France métropolitaine, dont 12 % de formes graves et 10 à 20 décès. Cette pathologie reste donc d'actualité. L'émergence récente de *P. knowlesi* en Asie du Sud-Est, espèce initialement cantonnée aux singes, témoigne cependant de l'évolution possible du parasite responsable de cette infection, appelant ainsi à la vigilance. De plus, l'émergence de souches résistantes aux dérivés de l'artémisine en Asie du Sud-Est et l'implantation urbaine de certains anophèles (par le passé cantonnés aux zones rurales) sont aussi source d'inquiétude et donc de surveillance et de recherches par l'OMS.

En France, cette infection est une maladie principalement d'importation (voyageurs en zone d'endémie). Ses manifestations se développent soit sur place en zone d'endémie, soit surtout au retour du voyage. Cela concerne dans 30 % des cas des voyageurs occasionnels et dans 70 % des cas des migrants ayant perdu une partie de leur protection immunitaire. Cette dernière est plutôt appelée pré-munité qu'immunité, car elle nécessite une exposition permanente pour être maintenue. La protection conférée est par ailleurs imparfaite. Le paludisme accidentel est anecdotique, survenant sporadiquement principalement autour des aéroports en lien avec l'importation d'anophèles infectants.

*Plasmodium* est un parasite avec un réservoir humain. Le vecteur est l'anophage femelle, moustique silencieux piquant principalement la nuit. Les manifestations cliniques de l'accès simple sont liées à un cycle parasitaire complexe, symptomatique lors de la phase asexuée de ce cycle chez l'Homme, durant laquelle se produit une lyse érythrocytaire des hématies parasitées les plus matures (schizontes). Cette hémolyse est alors cyclique, toutes les 48 à 72 heures, à l'origine de la classique cyclicité des symptômes. La **grande majorité des formes graves** sont à rapporter à *P. falciparum*. La virulence de *P. vivax* semble cependant avoir augmenté ces dernières années. Ces accès palustres graves (anciennement appelés « pernicieux ») se présentent sous la forme d'une atteinte neurologique isolée (neuropaludisme) ou d'atteintes multiviscérales. Le paludisme et, a fortiori, ses formes graves justifient donc un diagnostic et un traitement d'urgence dans une structure adaptée (USIP, réanimation).

## Vignette clinique

Monsieur D., 38 ans, consulte au service d'accueil des urgences de votre hôpital en raison d'une fièvre à plus de 39 °C évoluant depuis la veille, sans autre symptôme. À l'interrogatoire, vous apprenez que le patient est revenu il y a 4 jours d'un voyage en Côte d'Ivoire de 3 semaines. Il présente comme seul antécédent une hypertension artérielle essentielle traitée par une monothérapie dont il a oublié le nom.

À son arrivée aux urgences :

- les paramètres vitaux sont les suivants : PA 154/87 mmHg, FC 105 bpm, SpO<sub>2</sub> 96 % en air ambiant, température 39,4 °C ;
- l'examen clinique retrouve un patient prostré, somnolent mais réveillable (Glasgow 14, Y3, V5, M6), et présentant un ictère cutanéomuqueux. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le diagnostic de paludisme est rapidement évoqué devant cette **fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie**. Un frottis sanguin et une goutte épaisse sont réalisés, confirmant rapidement (< 2 heures) le diagnostic de paludisme à *P. falciparum*. La parasitémie est évaluée à 6 %.

Le *bilan biologique* est par ailleurs le suivant :

- anémie à 8,9 g/dL, normocyttaire et régénérative ;
- thrombopénie à 80 G/L ;
- fonction rénale conservée : créatininémie 67 µmol/L et urée sanguine à 4,2 mmol/L ;
- hyperbilirubinémie à 51 µmol/L ;
- gazométrie artérielle normale avec une lactatémie à 1,2 mmol/L.

Le diagnostic de **paludisme d'importation avec critères de gravité cliniques et biologiques** est ainsi retenu :

- atteinte neurologique : prostration, somnolence ;
- ictère clinique et biologique.

La prise en charge initiale du patient consistera en :

- un transfert en unité de **soins intensifs** devant la présence de **signes de gravité** ;
- l'initiation en urgence d'un traitement par **artésunate** par voie intraveineuse.

## I. Quand évoquer le diagnostic de paludisme ?

Le diagnostic d'accès palustre répond à un dogme simple :

« **Toute fièvre au retour d'une zone endémique doit faire évoquer un paludisme.** »

De manière encore plus large, retenez que :

« **Tout symptôme inexplicable au retour d'une zone d'endémie doit faire éliminer un paludisme.** »

Les zones d'endémie correspondent grossièrement aux zones intertropicales : Afrique subsaharienne, le bassin amazonien, l'Inde et l'Asie du Sud-Est. Il est possible de se référer à des bases de données plus précises permettant d'analyser le risque de manière pondérée en fonction des zones réellement visitées (circuits urbains *versus* ruraux, altitude) et des activités effectuées. La principale source française est le numéro thématique du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, dont les recommandations au voyageur sont actualisées tous les ans, consultable et téléchargeable en ligne. Les services dotés d'une consultation de médecine des voyages ont parfois recours à des bases plus spécialisées.

Le diagnostic sera d'autant plus plausible que le patient n'aura pas pris de prophylaxie antipalustre — attention, l'inverse n'est pas vrai : la prise même scrupuleuse d'une prophylaxie antipalustre adéquate n'élimine en aucun cas le diagnostic.

### Périodes d'incubation

Les périodes d'incubation sont variables selon les espèces. La période d'incubation est relativement courte pour *P. falciparum* : en règle d'au moins 7 jours à 2 mois, soit en moyenne 15 jours. Elle peut être plus longue pour les autres espèces, de l'ordre de plusieurs mois, voire années.

Au cours de l'accès simple, la fièvre et les frissons sont rythmés par les cycles de l'hémolyse des hématies parasitées. Les descriptions historiques rapportaient une périodicité de la symptomatologie, donnant ainsi lieu à une fièvre dite récurrente, survenant tous les 2 (fièvre tierce en lien avec *P. falciparum*) à 3 jours (fièvre quarte en lien avec les autres espèces plasmodiales). Cette périodicité est en réalité rarement retrouvée en pratique clinique. Cette fièvre s'accompagne volontiers de frissons, de céphalées et d'arthromyalgies, pouvant ainsi mimer un syndrome pseudogrippal. Il faut avoir en tête ce piège diagnostique, particulièrement en période d'épidémie grippale durant l'hiver.

D'une façon plus générale, le paludisme peut se présenter sous de nombreuses formes :

- altération de l'état général : **asthénie**, anorexie ;
- atteinte neurologique : **céphalées**, troubles de la vigilance (de la somnolence au coma) ;
- atteinte digestive : **diarrhée**, nausée/vomissement, douleurs abdominales aspécifiques (particulièrement chez l'enfant), qui peuvent tromper le clinicien en l'orientant vers une diarrhée du voyageur, une gastro-entérite, voire une fièvre typhoïde/paratyphoïde ;
- arthralgies, myalgies ;
- hépatosplénomégalie, classique mais inconstante, concernant surtout les formes chroniques (paludisme viscéral évolutif hors du champ de cette question).

Enfin, si le diagnostic de paludisme est évoqué, il convient d'en rechercher d'emblée les critères cliniques de gravité :

- toute anomalie neurologique ;
- toute anomalie respiratoire ;
- toute anomalie hémodynamique ;
- toute anomalie hémorragique ;
- ictère ;
- oligurie, anurie.

Les autres critères de gravité sont principalement biologiques. L'ensemble de ces paramètres sera repris et détaillé infra (cf. III).

#### Encadré 50.1

### Éléments de physiopathologie

C Les espèces du genre *Plasmodium* suivent deux grands cycles de développement :

- un cycle sexué dit vectoriel qui a lieu chez l'anophèle femelle ;
- un cycle asexué chez l'Homme.

On parle de cycle sporogonique chez le moustique, qui dure 2 à 3 semaines. Les sporozoïtes sont inoculés à l'Homme, hôte intermédiaire du parasite, lors du repas sanguin du moustique, ce qui déclenche le cycle asexué.

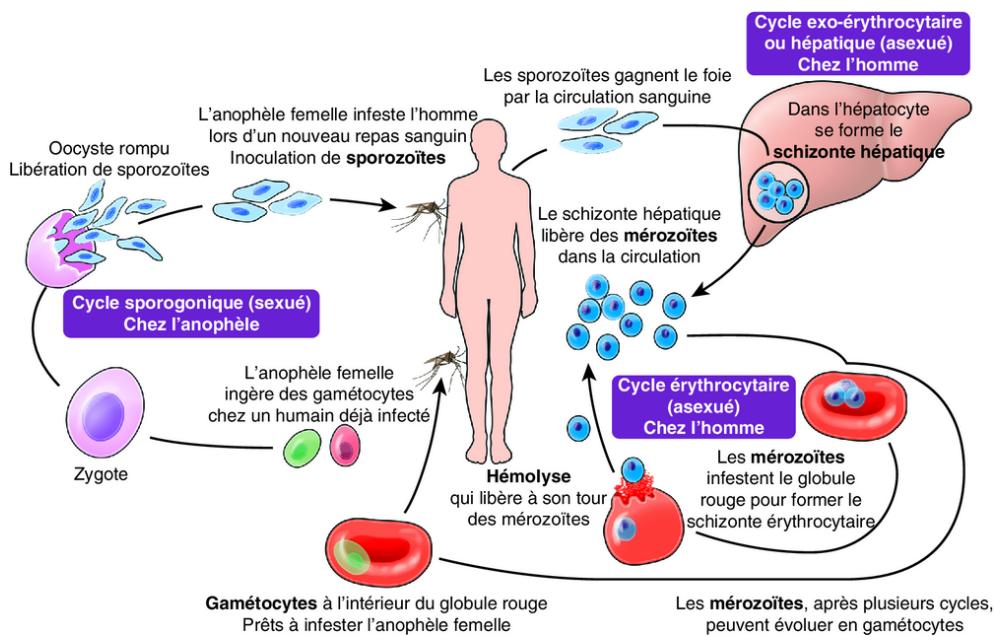
Le cycle asexué chez l'Homme se divise en deux grandes étapes (fig. 50.1) :

- une première **phase hépatique** est appelée schizogonie exo-érythrocytaire. Elle dure 5 à 7 jours pour *P. falciparum*, 10 à 15 jours pour les autres espèces. Après inoculation, les sporozoïtes envahissent le foie en moins d'une heure, pour y former le schizonte hépatique. Après maturation, celui-ci va libérer des merozoïtes dans le courant circulatoire sanguin ;
- une **deuxième phase au niveau des hématies**, dite de schizogonie érythrocytaire. Les merozoïtes hépatiques vont envahir les hématies où ils vont subir un nouveau processus de maturation (formes jeunes ou anneaux, puis trophozoïtes puis schizontes qui vont se lyser, aboutissant à la libération de nouveaux merozoïtes érythrocytaires). Cette libération est à l'origine d'une **lyse des globules rouges** et explique la **fièvre** et l'**anémie**. Après plusieurs cycles, certains merozoïtes vont se transformer en gamétoctyes, formes sexuées réingérées par un anophèle femelle à l'occasion d'un nouveau repas sanguin, qui vont aboutir à la formation de sporozoïtes, perpétuant ainsi le cycle parasitaire.

On note quelques disparités entre les *Plasmodium*. Les espèces *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* peuvent donner naissance lors du cycle hépatique à des hypnozoïtes, véritables formes dormantes du parasite, expliquant les périodes d'incubation parfois très longues observées avec ces espèces.

La gravité des accès à *P. falciparum* est due en partie à son tropisme pour les cellules endothéliales des capillaires viscéraux profonds, notamment ceux du système nerveux central, où le parasite effectue son cycle schizogonique érythrocytaire. Les erythrocytes parasités adhérent à l'endothélium vasculaire et les capillaires sont obstrués, aboutissant à des phénomènes anoxo-ischémiques en aval. On parle ainsi de cyto-adhérence (entre hématies parasitées et cellules endothéliales, entre hématies parasitées et hématies saines), aboutissant à une séquestration capillaire de nombreux amas cellulaires.

En parallèle au phénomène de séquestration capillaire, une réaction immunitaire complexe et une réponse inflammatoire intense déclenchées par l'hôte vont participer à la physiopathologie du paludisme grave. De plus, plusieurs polymorphismes génétiques protecteurs ou conférant une susceptibilité de l'hôte à l'infection ont été identifiés. L'un des plus emblématiques est la drépanocytose. Les hématies déformées confèrent une relative résistance à l'infection, ce qui peut expliquer la coexistence et la coévolution de cette hémoglobinopathie et du paludisme.



**Fig. 50.1. C Cycle parasitaire de Plasmodium chez l'anophèle et chez l'Homme.**

Toute fièvre ou symptomatologie évocatrice au retour d'une zone d'endémie = paludisme jusqu'à preuve du contraire.

Présentation protéiforme ++ (fièvre absente dans 10 % des cas).

## II. Quels examens complémentaires demander en urgence ?

Deux types d'examens sont nécessaires lors d'un accès palustre. D'une part, les examens microbiologiques indispensables pour confirmer le diagnostic et, d'autre part, ceux visant à préciser la gravité. Cette dichotomie est purement pédagogique et les examens complémentaires sont à demander dans le même temps.

### A. Confirmer l'infection palustre

Le diagnostic de paludisme d'importation repose sur l'association d'une **technique sensible (goutte épaisse ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide)** et d'un **frottis mince**.

La goutte épaisse analyse beaucoup plus de sang, ce qui en fait un test diagnostique sensible. Il s'agit de la méthode de référence mais la technique et la lecture sont délicates, et le lecteur doit être expérimenté. Elle ne permet pas le diagnostic d'espèce plasmodiale, ni l'évaluation de la parasitémie.

Le frottis a l'avantage d'être une technique rapide, permettant un diagnostic d'espèce et une évaluation quantitative de la parasitémie. La quantité de sang analysée est en revanche faible, ce qui explique pourquoi cette méthode est un peu moins sensible que la goutte épaisse.

La combinaison de ces deux tests permet ainsi un diagnostic rapide et fiable des accès palustres. Il s'agit d'une urgence diagnostique. Le résultat doit être rendu et téléphoné par le laboratoire **dans les 2 heures**.

Si la goutte épaisse n'est pas réalisable, une alternative diagnostique consiste en l'association d'un frottis mince et d'un test de diagnostic rapide (TDR). Toutefois, cette association n'a pas une sensibilité optimale et, en cas de premier résultat négatif, un deuxième contrôle est nécessaire 12 à 24 heures plus tard si le doute diagnostique persiste. Le TDR repose notamment sur la détection

de l'antigène HRP2, spécifique de *P. falciparum* et donc positif au cours de la quasi-totalité des formes graves de l'infection.

L'utilisation de la biologie moléculaire (PCR) est possible en première intention associée au frottis mince, mais actuellement elle est surtout utilisée en technique de recours, en cas de doute diagnostique persistant, particulièrement pour faire le diagnostic différentiel entre *P. falciparum* et *P. knowlesi* (intérêt essentiellement épidémiologique).

## B. Signes biologiques de paludisme et évaluation de la gravité

Le bilan biologique systématique devra comprendre :

- numération-formule sanguine ;
- ionogramme sanguin, glycémie, urémie, créatininémie ;
- bilan hépatique complet (ASAT, ALAT, PAL,  $\gamma$ GT, bilirubinémie totale et conjuguée) ;
- bilan d'hémolyse : bilirubine, LDH, haptoglobine ;
- gazométrie artérielle avec lactatémie.

Il est alors classique d'observer :

- une anémie à prédominance hémolytique (hyperbilirubinémie mixte, LDH élevées, haptoglobine basse), mais pouvant être arégénérative ;
- une **thrombopénie quasi constante** ;
- un syndrome inflammatoire avec CRP > 100 mg/L, mais avec leucocytose en règle normale. Ce biomarqueur ne fait donc pas la distinction entre infection bactérienne et accès palustre ; il en va de même pour la procalcitonine qui peut être élevée, y compris en l'absence de coinfection bactérienne ;
- cytolysé hépatique modérée (1,5 à 3 N).

## C. Attention aux diagnostics différentiels

Des hémocultures aérobies et anaérobies seront systématiquement réalisées.

Tout autre point d'appel infectieux clinique sera exploré (biologie et/ou imagerie). Des co-infections bactériennes communautaires peuvent s'associer aux accès palustres, notamment des pneumonies ou des bactériémies par translocation digestive. Elles sont beaucoup plus rares chez l'adulte que chez l'enfant, mais doivent être systématiquement envisagées, en particulier en cas d'état de choc.

Une hospitalisation pour un paludisme doit aussi être l'occasion d'interroger le patient sur d'éventuelles expositions au VIH, et peut amener à proposer une sérologie de dépistage.

- Faire le diagnostic et évaluer la gravité.
- Goutte épaisse : sensible mais pas de diagnostic d'espèce.
- Frottis : diagnostic d'espèce et parasitémie.
- Bilan biologique pour évaluation de la gravité.
- Attention aux diagnostics différentiels et associés (co-infection bactérienne ++).

## III. Comment reconnaître une forme grave ?

Il convient tout d'abord de différencier les critères d'hospitalisation en milieu conventionnel des critères de gravité justifiant une hospitalisation en USIP ou en réanimation.

## A. Critères d'hospitalisation

- Impossibilité d'avoir un diagnostic parasitologique fiable et rapide.
- Décompensation d'une comorbidité, grossesse, enfant, patient splénectomisé.
- Thrombopénie < 50 G/L, anémie < 10 g/dL, créatininémie > 150 µmol/L, parasitémie > 2 %. Il est important de noter que la thrombopénie étant quasi constante, **elle ne constitue pas un facteur de gravité** mais seulement un critère d'hospitalisation. Seul le retentissement hémorragique potentiel est considéré comme critère de gravité.
- Difficultés thérapeutiques : impossibilité de traitement par voie orale (vomissements), conditions socio-économiques défavorables...

En l'absence de ces critères, l'accès palustre simple pourra être traité en ambulatoire après une première prise orale du traitement curatif et quelques heures de surveillance aux urgences.

Néanmoins, dans le doute, tout accès palustre peut justifier d'une courte hospitalisation.

## B. Critères de gravité : le paludisme grave

Le paludisme grave est essentiellement dû à *P. falciparum*, de manière plus anecdotique pour le moment à *P. vivax* ou *P. knowlesi*.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini les critères de gravité du paludisme et des experts français les ont adaptés au paludisme d'importation. Au-delà de ces critères, il faut avoir en tête qu'**aucun accès dû à *P. falciparum* n'évolue vers la gravité s'il est rapidement traité dès les signes d'accès simple**. Les signes d'accès simple ne comportent que : fièvre, frissons, céphalées, myalgies, troubles digestifs. Tout symptôme supplémentaire doit donc être considéré comme un élément d'aggravation. Le tableau 50.1 indique les critères de gravité du paludisme d'importation à *P. falciparum* chez l'adulte (un tableau spécifique est disponible chez l'enfant : cf. référentiel de pédiatrie). La présence d'un seul de ces signes requiert une évaluation par un réanimateur, afin de débuter rapidement le traitement et d'orienter le malade en réanimation ou, en l'absence de détresse vitale, dans une unité de soins intensifs. Celle-ci devrait aussi accueillir, au moins pour les 24 premières heures, des malades sans signe de gravité mais dont les vomissements empêchent un traitement par voie orale, ainsi que certains patients à risque (âge > 65 ans, comorbidités, grossesse).

Le terme de neuropaludisme doit rester la dénomination réservée aux cas de monodéfaillance neurologique avec score de Glasgow < 11. Les troubles de conscience sont très fréquents, allant de la simple obnubilation au coma profond.

Une surveillance très régulière de l'état neurologique est indispensable, d'autant plus que l'état de conscience peut s'altérer dans les premières heures du traitement, même si celui-ci est bien conduit. Le recours à la ventilation mécanique ne doit pas être retardé (risque de pneumonie d'inhalation). Le pronostic des complications neurologiques étant difficile à prévoir, il conviendra de réaliser un scanner cérébral ou, au mieux si techniquement réalisable, une IRM permettant parfois d'identifier des lésions (ischémie, œdème ou hémorragie).

**Dans une population d'adultes non- ou pauci-immuns, les critères les plus fortement associés à un pronostic défavorable sont le coma, l'acidose métabolique, l'hyperlactatémie, l'état de choc, l'œdème pulmonaire et, à un moindre degré, l'insuffisance rénale et la parasitémie.**

**Tableau 50.1. A Critères de gravité du paludisme d'importation chez l'adulte.**

Critères	Commentaires
Défaillance neurologique	Obnubilation, confusion, somnolence, convulsion(s), coma (score de Glasgow < 11)
Défaillance respiratoire	Sans ventilation mécanique : $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ou $\text{SpO}_2 < 92\%$ en air ambiant ou fréquence respiratoire > 30/min Avec ventilation mécanique ou ventilation non invasive : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ Images radiologiques alvéolaires ou interstitielles
Défaillance circulatoire	Pression artérielle systolique < 80 mmHg avec signes périphériques d'insuffisance circulatoire Drogues vasoactives Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension
Hémorragie	Définition purement clinique
Ictère	Clinique ou bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$
Anémie profonde	Hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %
Hypoglycémie	Hypoglycémie < 2,2 mmol/L
Acidose	Bicarbonatémie < 15 mmol/L Ou : pH < 7,35 (attention dès que $\text{HCO}_3^- < 18$ )
Hyperlactatémie	Toute valeur > 2 mmol/L (a fortiori si > 5 mmol/L)
Hyperparasitémie	> 4 %
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ou urée sanguine > 20 mmol/L Diurèse < 400 mL/24 heures malgré réhydratation

### A Quiz 1

#### La prise en charge difficile ?

Monsieur A., 56 ans, consulte pour une altération de l'état général au retour d'un voyage au Togo.

**Antécédents :** diabète de type 2 non insulinoréquérant, insuffisance rénale chronique (créatininémie de base 135  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ).

**Cliniquement :** température 38,4 °C, FC 110 bpm, PA 140/76 mmHg, FR 20 cycles/min, SpO<sub>2</sub> 95 % en air ambiant, diurèse non quantifiée, conscience normale.

Le *bilan biologique* est le suivant : Hb 9,1 g/dL, plaquettes 42 G/L, PNN 7 G/L, CRP 220 mg/L, ionogramme sanguin et glycémie normaux, urée 15 mmol/L, créatininémie 220  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , ASAT et ALAT à 2 N, bilirubinémie totale 46  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ; gaz du sang artériels : pH = 7,34, PaO<sub>2</sub> 78 mmHg en air ambiant, PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg, bicarbonates 16 mmol/L, lactate 1,9 mmol/L.

Vous avez demandé deux séries d'hémocultures et un ECBU. La radiographie thoracique est normale. Le laboratoire vous appelle 1 heure après le prélèvement sanguin pour vous dire que le test de diagnostic rapide pour le paludisme est positif.

*Quelle information complémentaire demandez-vous au biologiste ? Comment et où prendrez-vous en charge le patient ?*

## A Quiz 2

### Le piège diagnostique...

Madame V., 52 ans, consulte pour une détresse respiratoire fébrile alors qu'elle revient à peine de ses vacances au Cameroun.

*Antécédents : asthme allergique, obésité modérée, diabète de type 2, dyslipidémie.*

*Cliniquement : température 39,2 °C, SpO<sub>2</sub> 86 % en air ambiant, FR 28 cycles/min, FC 120 bpm, PA 98/52 mmHg, sibilants diffus à l'auscultation, crépitants en base droite, auscultation cardiaque sans particularité, pas de signe d'insuffisance cardiaque ou d'hypoperfusion périphérique.*

*Examens complémentaires en urgence :*

- gaz du sang artériels (air ambiant) : pH = 7,42, PaO<sub>2</sub> 50 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 39 mmHg ;
- NFS : Hb 9,2 g/dL, plaquettes 78 G/L, GB 18 G/L (dont PNN 12 G/L) ;
- biochimie : créatinine 67 µmol/L, urée 7 mmol/L, pas de trouble ionique, pas de cytolysé hépatique, bilirubinémie totale à 37 µmol/L ;
- frottis-goutte épaisse : présence de *P. falciparum* avec parasitémie à 3 %.

*Vous faut-il des examens complémentaires supplémentaires ? Quels traitements débutez-vous ?*

## IV. Quels traitements d'urgence administrer sans délai ?

### A. En cas de défaillance d'organe

Comme vu précédemment, un accès palustre peut se présenter sous la forme d'une défaillance aiguë d'organe : un coma, une détresse respiratoire, un état de choc, une insuffisance rénale aiguë... Toutes ces manifestations doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique (cf. chapitres correspondants dans cet ouvrage). On soulignera cependant que le remplissage vasculaire, à effectuer en utilisant des cristalloïdes, doit être prudent, du fait d'une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant favoriser la survenue d'un œdème pulmonaire lésionnel ou l'aggraver.

### B. Traitement antipaludique

Les dérivés de l'artémisine (notamment l'artésunate IV) sont devenus les molécules de référence dans la prise en charge du paludisme grave, pour des raisons d'efficacité, de tolérance et de facilité d'utilisation. Cette efficacité supérieure de l'artémisine par rapport aux autres molécules, notamment la quinine, s'explique par une action sur toutes les formes (des plus jeunes ou anneaux au plus matures ou schizontes) du parasite, la quinine n'ayant une activité que sur les formes matures (trophozoïtes et schizontes).

Ce chapitre ayant pour vocation d'introduire le paludisme grave, nous ne traiterons pas la prise en charge de l'accès simple. Nous rappellerons simplement que le traitement repose en première intention sur une bithérapie par voie orale comprenant un dérivé de l'artémisine et une autre molécule de demi-vie longue (combinaison à base d'artémisine : artéméther-luméfantrine ou arténimol-pipéraquine).

**B** Le traitement de l'accès palustre grave repose quant à lui sur l'**artésunate** par **voie intraveineuse** : **2,4 mg/kg (3 mg/kg chez l'enfant < 20 kg) à H0, H12 et H24**. Les 3 premières doses IV sont obligatoires et le traitement sera poursuivi par voie IV ou per os selon l'état clinique et biologique du patient. Le nombre moyen de doses IV est de l'ordre de 3 à 4 (validé par la pratique), soit 48 heures de traitement complet. Toute persistance de critères de gravité doit faire prolonger le traitement par artésunate IV à concurrence de 7 jours complets (soit 9 doses). Le relais per os ne s'envisagera que chez un patient conscient, sans critère persistant de gravité, avec un transit fonctionnel. Le relais per os consiste en un traitement complet de première intention du paludisme

simple (soit 3 jours : d'arténimol-pipéraquine ou d'artéméther-luméfantrine), quel que soit le nombre de doses d'artésunate reçues. Ainsi, selon la gravité initiale et l'évolution, le traitement durera au minimum 4 jours (3 premières doses d'artésunate IV puis combinaison à base d'artémisine par voie orale pendant 3 jours) et au maximum 10 jours (9 doses d'artésunate IV sur 7 jours puis combinaison à base d'artémisine par voie orale ou sonde gastrique pendant 3 jours). L'artésunate IV est une molécule n'ayant pas encore obtenu son autorisation de mise sur le marché en France et est donc disponible sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative différée permettant d'avoir un stock de traitement de réserve.

La molécule est globalement bien tolérée (rares troubles digestifs, neutropénie et atteintes du bilan hépatique). Un des effets secondaires à connaître est l'**hémolyse retardée, pouvant survenir entre J8 et J30** suivant le début du traitement. Les principaux facteurs de risque d'hémolyse retardée sont le statut non immun du patient et une hyperparasitémie initiale.

L'administration de ce traitement nécessite donc une surveillance :

- NFS, réticulocytes, haptoglobine à J3, J7, J14, J21 et J28 ;
- frottis-goutte épaisse à J3, J7 et J28 ;
- ECG quotidien (allongement le plus souvent modeste du QT).

En cas d'indisponibilité de l'artésunate IV, le traitement par quinine IV reste un traitement efficace de l'accès palustre grave. Les patients doivent avoir un ECG avant la perfusion, du fait d'un risque d'allongement du QT. La quinine est administrée en IV à raison de 8 mg/kg sur 4 heures dans du G5 % ou du G10 %, toutes les 8 heures, sous surveillance scopée et contrôle de la glycémie, après une dose de charge de 16 mg/kg sur 4 heures suivie par un arrêt de 4 heures. La dose de charge est réalisée si le QT est normal et si le patient n'a pas déjà reçu de la quinine. L'imprégnation par cette molécule peut donner un cinchonisme (atteinte de la VIII<sup>e</sup> paire crânienne), associant troubles digestifs, céphalées, acouphènes et surdité. Ce tableau signe seulement un taux thérapeutique et non un surdosage. Les signes sont réversibles et ne doivent pas faire arrêter la quinine.

Pour l'anecdote, l'artémisine et la quinine, deux molécules qui permettent de traiter l'une des plus importantes maladies infectieuses dans l'histoire de l'humanité, sont des produits extraits de végétaux naturels : une plante de la famille de l'armoise, originaire de Chine pour la première, et l'écorce de quinquina originaire de l'Amérique du Sud pour la deuxième, à l'origine de la « poudre des jésuites ».

## C. Traitements associés

**A** Le paludisme peut être responsable de nombreuses altérations clinicobiologiques, dont certaines peuvent nécessiter une prise en charge en urgence, de façon contemporaine au traitement antipalustre :

- correction d'une hypoglycémie, qui peut participer à l'atteinte neurologique, par perfusion de soluté glucosé (G10 %, G30 %) ;
- transfusion de CGR en cas d'anémie mal tolérée ;
- transfusion plaquettaire en cas de thrombopénie profonde associée à des manifestations hémorragiques ;
- antibiothérapie en cas d'argument pour un sepsis/choc septique associé (co-infections possibles, notamment liées à une pneumonie ou à une translocation digestive).

On se méfiera aussi sur le plan hydroélectrolytique de l'hypophosphatémie, fréquemment rencontrée, car le phosphore est utilisé par le parasite.

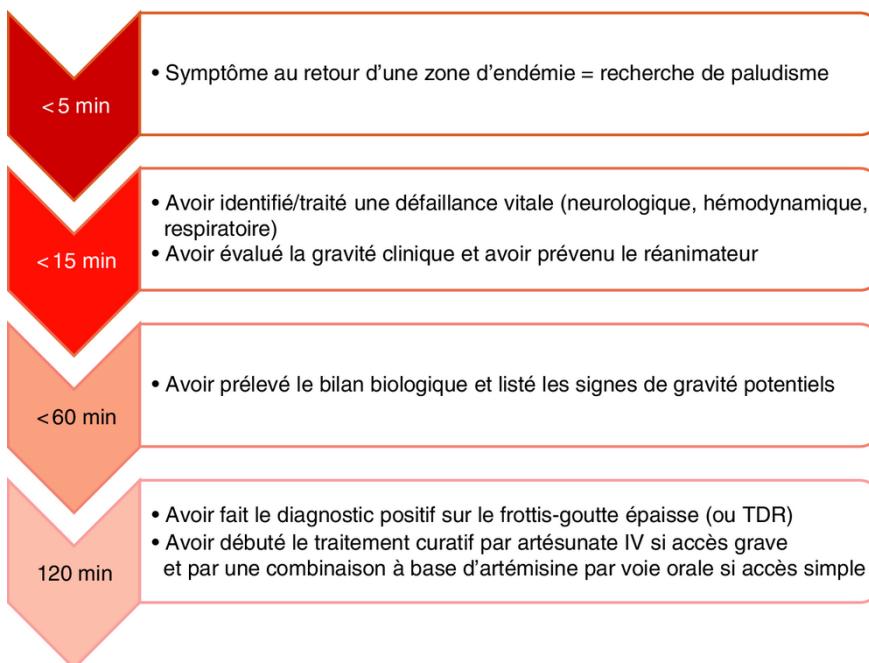
## Paludisme avec critères de gravité

- Admission en réanimation ou soins intensifs.
- Artésunate IV urgent (le commander en avance : ATU nominative différée).
- Si artésunate indisponible immédiatement : débuter quinine IV.
- Traitement symptomatique (remplissage prudent, l'œdème pulmonaire vient vite).
- Antibiothérapie si choc dans le doute d'une co-infection bactérienne (antibiothérapie probabiliste minimale : céphalosporine de troisième génération).

### Points de vigilance

- Toute fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire.
- Tout symptôme évocateur ou inexpliqué au retour d'un voyage en zone d'endémie est aussi un paludisme jusqu'à preuve du contraire.
- Le résultat du frottis et de la goutte épaisse doit être obtenu dans les 2 heures.
- Même en l'absence de défaillance d'organe évidente, la présence d'un seul des signes cliniques ou biologiques de gravité impose de solliciter l'avis du réanimateur.
- Le traitement curatif par artésunate IV est urgent et ne doit pas être différé.

### Tic-tac...



Enfin, on ne peut pas parler du paludisme sans évoquer la prévention (cf. référentiel d'infectiologie). Cette thématique sort du contexte de cet item. Nous rappellerons cependant qu'elle repose à la fois sur des mesures barrières antivectorielles (moustiquaire et répulsifs) et sur une chimoprophylaxie, dont la pertinence et les modalités se discutent en fonction des zones visitées et des activités effectuées.

## Réponses aux quiz

### Quiz 1

Monsieur A. présente un accès palustre certain à *P. falciparum* puisque le TDR est positif.

Quand le biologiste vous contacte, vous devez lui demander s'il a à sa disposition la parasitémie.

L'orientation du patient (service de médecine conventionnelle ou unité de soins intensifs) est difficile. S'agit-il vraiment d'un paludisme grave ? Il n'y a en effet pas de critère de sévérité très évident. Dans le doute, l'avis du réanimateur sera sollicité pour décider de la suite de la prise en charge. Il s'agit d'un patient fragile car présentant des comorbidités (diabète, insuffisance rénale). Il existe également une insuffisance rénale aiguë responsable d'une acidose métabolique. Même sans critère de gravité immédiatement présent, vous pouvez percevoir que ce patient a un risque d'évolution défavorable. Il pourra donc être surveillé pour une courte période en unité de soins intensifs.

Messages :

- Ne pas hésiter à demander un avis en cas de doute.
- Ne pas hésiter à hospitaliser quelques heures en USC pour surveillance rapprochée.

### Quiz 2

La patiente présente une fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie palustre. Ceci impose la réalisation d'un frottis et d'une goutte épaisse. Et, en effet, la patiente présente un accès palustre à *P. falciparum*.

Elle présente également un tableau de détresse respiratoire avec polypnée et hypoxémie à 50 mmHg. Ceci constitue un facteur de gravité, nécessitant l'avis d'un réanimateur et probablement un traitement par artésunate...

Mais la patiente n'a pas eu de radiographie thoracique ! Toute détresse respiratoire impose la réalisation d'un tel cliché, d'autant plus dans le contexte fébrile avec un foyer de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Les co-infections bactériennes communautaires sont possibles au cours des accès palustres. Par ailleurs, il n'est pas précisé si la patiente a eu des hémocultures qui sont ici fondamentales (diagnostics différentiels, co-infection bactérienne).

La radiographie révélera un foyer de condensation alvéolaire en base droite, motivant l'introduction d'une antibiothérapie en plus du traitement antipalustre, ainsi que la recherche d'une documentation microbiologique (cf. chapitre 24).

## Une situation clinique... Deux prises en charge

Monsieur N., 49 ans, consulte aux urgences pour une diarrhée évolutant depuis 72 heures. Il n'a pas d'antécédent particulier en dehors d'une appendicectomie dans l'enfance. Employé de rayon dans un supermarché, il vit en appartement avec son épouse et ses deux enfants. Il est originaire de Côte d'Ivoire et retourne régulièrement dans son pays d'origine (deux à trois fois par an).

Antoine est l'interne de garde qui le reçoit au service d'accueil des urgences. Il découvre alors un patient fébrile à 38,8 °C, stable sur les plans hémodynamique (PA 122/79 mmHg, FC 103 bpm) et respiratoire (FR 14 cycles/min, SpO<sub>2</sub> 98 % en air ambiant). Monsieur N. est par ailleurs parfaitement conscient et orienté et l'examen clinique est sans particularité.

Antoine demande un frottis-goutte épaisse à la recherche d'un paludisme ainsi qu'un bilan biologique « standard » :

- frottis-goutte épaisse positif à *Plasmodium falciparum* avec parasitémie à 5 % ;
- anémie à 9,8 g/dL, avec marqueurs d'hémolyse élevés ;
- thrombopénie à 120 G/L ;
- hyperbilirubinémie à 53 µmol/L ;
- ionogramme sanguin, fonction rénale et bilan hépatique sans particularité ;
- gazométrie artérielle normale ;
- lactatémie artérielle à 2,2 mmol/L.

## Où Antoine ne fait pas ce qu'il faut...

Le patient présente un accès palustre à *P. falciparum*. Il ne présente aucune défaillance d'organe dans l'immédiat et Antoine se décide donc à débuter un traitement antipalustre par voie orale et à hospitaliser son patient en service de médecine en raison de la NFS perturbée.

Antoine n'a pas eu la bonne attitude. Certes, il pose le bon diagnostic en confirmant l'accès palustre, mais son diagnostic de gravité est erroné. Monsieur N. présente en effet plusieurs critères de gravité biologiques (hyperparasitémie, hyperbilirubinémie, hyperlactatémie), justifiant un appel du réanimateur. En l'absence de traitement adapté à ces facteurs de gravité, l'accès palustre « simple » étiqueté par Antoine pourrait rapidement se compliquer...

## Où l'on peut faire confiance à Antoine

Antoine récupère rapidement les résultats : il s'agit d'un accès palustre à *P. falciparum*. Il n'existe pas de critère clinique orientant vers un accès palustre grave (pas de défaillance neurologique, circulatoire ou respiratoire, pas de stigmate hémorragique à l'examen clinique, pas d'ictère clinique). Antoine se concentre donc sur la biologie et identifie plusieurs facteurs de gravité : une parasitémie > 4 %, une hyperbilirubinémie > 50 µmol/L, une lactatémie > 2 mmol/L. Il contacte alors le réanimateur de garde qui, devant les éléments mis en avant par Antoine, fera hospitaliser Monsieur N. dans son service, afin que celui-ci bénéficie de la surveillance et de l'artésunate IV en urgence.

### Réponses aux quiz

#### Quiz 1

Monsieur A. présente un accès palustre certain à *P. falciparum* puisque le TDR est positif.

Quand le biologiste vous contacte, vous devez lui demander s'il a à sa disposition la parasitémie.

L'orientation du patient (service de médecine conventionnelle ou unité de soins intensifs) est difficile. S'agit-il vraiment d'un paludisme grave ? Il n'y a en effet pas de critère de sévérité très évident. Dans le doute, l'avis du réanimateur sera sollicité pour décider de la suite de la prise en charge. Il s'agit d'un patient fragile car présentant des comorbidités (diabète, insuffisance rénale). Il existe également une insuffisance rénale aiguë responsable d'une acidose métabolique. Même sans critère de gravité immédiatement présent, vous pouvez percevoir que ce patient a un risque d'évolution défavorable. Il pourra donc être surveillé pour une courte période en unité de soins intensifs.

Messages :

- Ne pas hésiter à demander un avis en cas de doute.
- Ne pas hésiter à hospitaliser quelques heures en USC pour surveillance rapprochée.

#### Quiz 2

La patiente présente une fièvre au retour d'un voyage en zone d'endémie palustre. Ceci impose la réalisation d'un frottis et d'une goutte épaisse. Et, en effet, la patiente présente un accès palustre à *P. falciparum*.

Elle présente également un tableau de détresse respiratoire avec polypnée et hypoxémie à 50 mmHg. Ceci constitue un facteur de gravité, nécessitant l'avis d'un réanimateur et probablement un traitement par artésunate...

Mais la patiente n'a pas eu de radiographie thoracique ! Toute détresse respiratoire impose la réalisation d'un tel cliché, d'autant plus dans le contexte fébrile avec un foyer de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Les co-infections bactériennes communautaires sont possibles au cours des accès palustres. Par ailleurs, il n'est pas précisé si la patiente a eu des hémodcultures qui sont ici fondamentales (diagnostics différentiels, co-infection bactérienne).

La radiographie révélera un foyer de condensation alvéolaire en base droite, motivant l'introduction d'une antibiothérapie en plus du traitement antipalustre, ainsi que la recherche d'une documentation microbiologique (cf. chapitre 24).

### e-learning CEMIR

La vidéo « Paludisme grave » est accessible par ce QR code :



## Entrainement

### A QROC 1

Un patient de 47 ans consulte aux urgences pour asthénie intense et frissons évoluant depuis 2 jours. Les paramètres vitaux à l'arrivée sont : pression artérielle 135/80 mmHg, fréquence cardiaque 90/min, SpO<sub>2</sub> 97 % en air ambiant, température 39,5 °C. À l'interrogatoire, vous apprenez qu'il est revenu d'un voyage au Sénégal il y a 4 jours. L'examen clinique est sans particularité hormis un ictère conjonctival franc.

Quelle est l'hypothèse diagnostique principale ?

.....

### A QRU 2

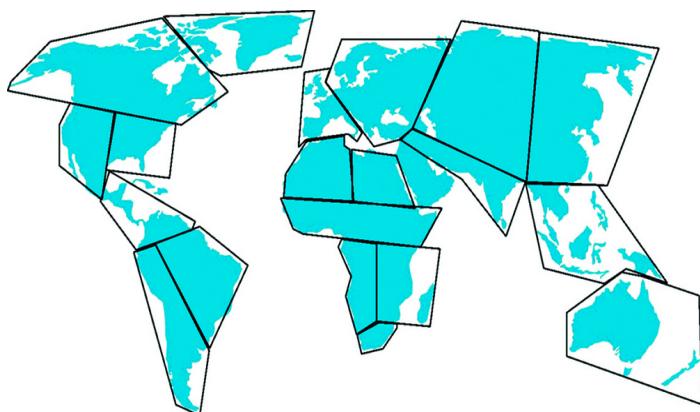
Vous évaluez aux urgences une patiente de 64 ans qui consulte pour fièvre et asthénie intense à 12 jours d'un retour de voyage au Kenya. Le frottis et la goutte épaisse confirment un paludisme à *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie de 6 %. Les paramètres vitaux sont normaux.

Comment orientez-vous cette patiente ?

- A retour à domicile
- B hospitalisation en unité de soins intensifs polyvalents ou réanimation
- C hospitalisation en salle de médecine
- D hospitalisation en hôpital de jour

### B ZAP 3

Sur cette carte, sélectionnez six zones d'endémie palustre.



**B QRPL 4**

Une patiente de 38 ans consulte aux urgences pour céphalées, fièvre à 39 °C et fatigue, une semaine après son retour d'un voyage à Madagascar. Le diagnostic de paludisme à *Plasmodium falciparum* est confirmé par le frottis et la goutte épaisse.

Parmi les propositions suivantes, quelles analyses biologiques prescrivez-vous pour chercher des critères de gravité (cinq propositions attendues) ?

- A lactates
- B  $\beta$ -hCG
- C hémoglobine
- D plaquette
- E temps de prothrombine
- F créatininémie
- G créatiniurie
- H bilirubinémie totale
- I ASAT, ALAT
- J gamma-GT
- K LDH
- L bicarbonatémie
- M PCO<sub>2</sub>
- N urémie
- O kaliémie

**B QRM 5**

Un homme de 35 ans est admis en réanimation pour un paludisme à *Plasmodium falciparum*, avec une parasitémie à 15 %. Il présente un trouble de conscience avec score de Glasgow à 5/15. Le lactate artériel est à 7 mmol/L et la pression artérielle à 120/70 mmHg.

Parmi les propositions thérapeutiques suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? [une ou plusieurs réponses exactes.]

- A remplissage vasculaire par 30 mL/kg de cristalloïdes
- B intubation orotrachéale et mise sous ventilation invasive
- C mannitol intraveineux
- D artésunate en intraveineux
- E quinine en intraveineux

*Les corrigés sont à retrouver page 956.*