

COLLEGE DE MALADIES INFECTIEUSES MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

CAS CLINIQUE N° 6

Séminaire « Pathologies infectieuses émergentes
et ré-émergentes» FMT Décembre 2013

Trifi A. Abdellatif S.
REA MED CHU LA RABTA

OBSERVATION:

- **Mr. BAA 54 ans.**
- **Profession: ingénieur en télécommunication**
- **Dernière mission en Allemagne**
- **Retour en Tunisie pour vacances**
- **45 PA, dyslipidémique**

- **Admis pour:**
“ Fièvre à 39°+ EDC+ Dlrs Thoraciques ”



L'EXAMEN A L'ADMISSION:

- **Malade conscient.**
- **EG altéré , Frissons, GAD 1.1g/l**
- **Ictère cutanéomuqueux intense.**
- **HMG + SMG**
- **Pression artérielle a 80/45 mm Hg.**
- **FC 90 bpm**



A LA BIOLOGIE:

- **Pancytopenie: GB 1340 Ets/mm³ (PNN 560, L 680)**
- **Hb: 6,2 g/dl NCNC**
- **Pq 6000 Ets/mm³**
- **CRP 240mg/l**
- **Urée: 1.1g/l, Créatinine: 22mg/l.**
- **ASAT/ALAT: 51/78 mg/l**
- **Bil T 93 mg/l, Bil conj 75 mg/l.**
- **LDH 732 mg/l,**



A LA BIOLOGIE:

GDS (AA):

- pH= 7,30
- PaCO₂= 38
- PaO₂=99
- HCO₃⁻ = 17



QUELLE EST VOTRE CAT EN URGENCE?

- 1) Expansion volémique
- 2) ECG + enzymes cardiaques
- 3) ETT
- 4) HC
- 5) TCD
- 6) Echographie abdominale



QUELLE EST VOTRE CAT EN URGENCE?

- 1) Expansion volémique
- 2) ECG + enzymes cardiaques**
- 3) ETT**
- 4) HC
- 5) TCD
- 6) Echographie abdominale

- **FDR C-V ++**
- **dIrs T brutales**
- **EDC**



- **ECG: sous décalage ST en ASA**
- **Troponines 1^{er} pt 0.8 2^{ème} pt 1.2**

 **SCA ST- trop+**

- **ETT: ↗ PR,
Hypokinésie antéroseptale
PAPS 45 mmHg**
- **Coro à faire après stabilité HD+**



CAT:

- O2 ttt
- Amines vasoactives: noradrénaline 2 mg/H
- Statines
- Pas d'anti coagulation ni d'antiagg Pq vu la thrombopénie profonde et le risque de saignement++



Evolution:

Sur le plan coronarien:

- Correction de la TA → sevrage NAD
- ↘ Dlrs T
- ↘ sous dec ST
- ↘ trop



Evolution:

Par ailleurs:

- **Persistance de la fièvre: 39° 40°**
- **Persistance des anomalies biologiques:**
 - **SIB**
 - **Pancytopenie**
 - **Ice rénale**
 - **Cholestase**
 - **Acidose métabolique**



QUE PENSEZ VOUS?



○ À la reprise de l'interrogatoire:

• Séjour au Kameroun de 3 mois (retour 9 jours avant l'admission)

• Chimio prophylaxie mal conduite par Laréam



QUEL EST VOTRE DG?

- 1) Hémopathie
- 2) Leptospirose
- 3) Fièvre bilieuse hémoglobininurique
- 4) Fièvre typhoïde
- 5) Paludisme grave

- ✓ Notion de fièvre au retour d'une zone d'endémie!
- ✓ Signes biologiques



QUEL EST VOTRE DG?

- 1) Hémopathie
- 2) Leptospirose
- 3) Fièvre bilieuse hémoglobininurique
- 4) Fièvre typhoïde
- 5) **Paludisme grave**

- ✓ **Notion de fièvre au retour d'une zone d'endémie!**
- ✓ **Signes biologiques**



Test de CONFIRMATION DC?

- 1) Ponction Lombaire
- 2) Ponction Sternale +/-BOM
- 3) Goutte épaisse + Frottis sanguin
- 4) Hémoculture
- 5) Parasitémie



Test de CONFIRMATION DC?

- 1) Ponction Lombaire
- 2) Ponction Sternale +/-BOM
- 3) Goutte épaisse + Frottis sanguin**
- 4) Hémoculture
- 5) Parasitémie**

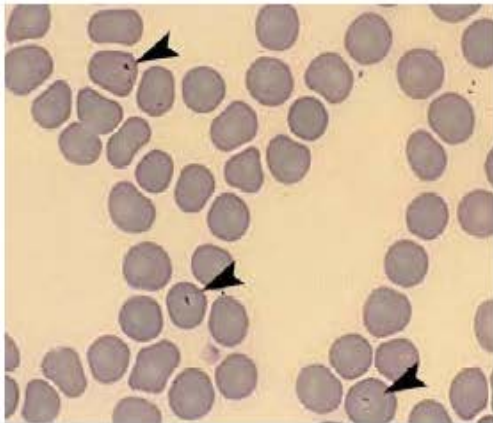
✓ **frottis-goutte épaisse systématique**



RECHERCHE DE PALUDISME

- **Méthodes directes**

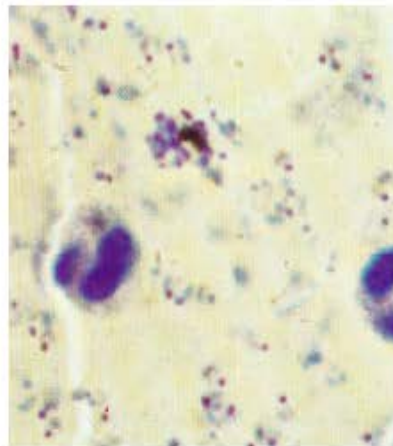
Frottis sanguin



Seuil de détection

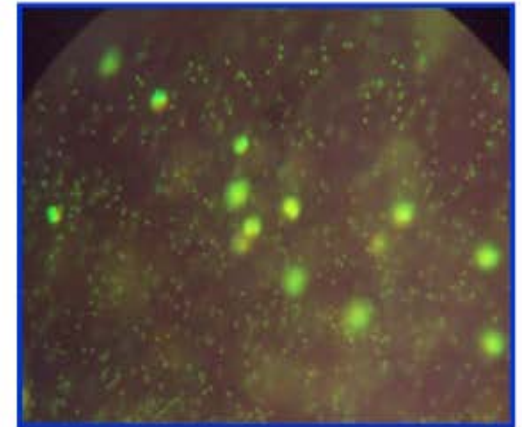
100 à 200 HPM

Goutte épaisse



20 HPM

QBC-test
(acridine orange)



5 HPM

- **Méthodes indirectes**

Détection Ag (HRP2)

PCR

*Répéter si
négatif*

Test rapide sur bandelette(TDR)

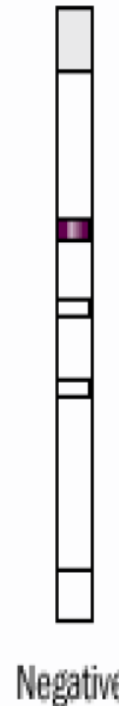
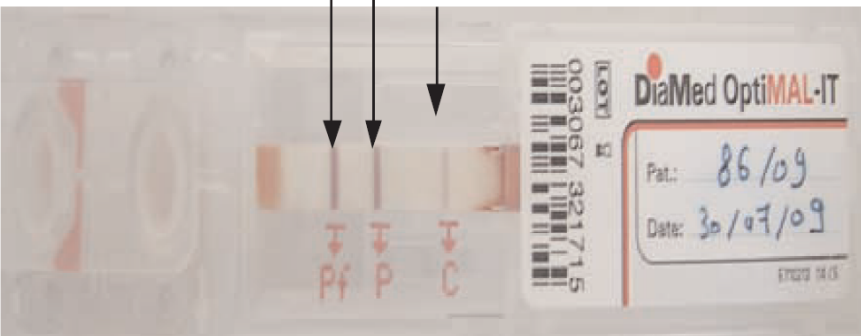
- Recherche d'antigène soluble circulant:
 - Ag HRP2 : spécifique de *P. falciparum*
 - Ag pLDH / aldolase : communs aux 4 espèces
 - Peuvent rester + après épisode aigu, jusqu'à 14 J pour le test ICT



Bande spécifique de l'espèce *Plasmodium falciparum*

Bande spécifique du genre *Plasmodium*

Bande de contrôle interne



Negative



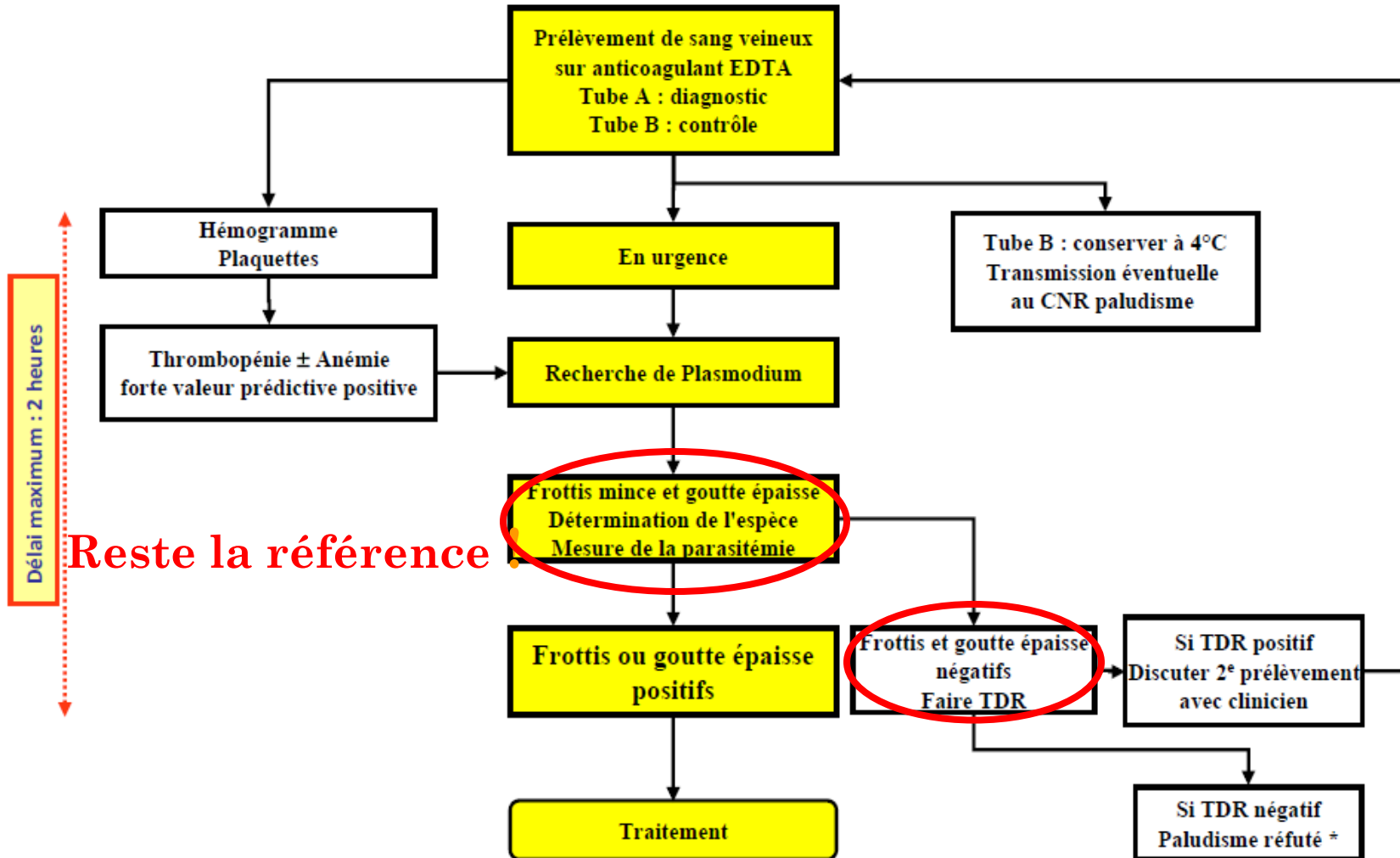
Non-falciparum
malaria



Pure or mixed infection
with *P. falciparum*

Fig. 4 : Frottis sanguin coloré au Giemsa

Algorithme du diagnostic biologique du paludisme



* Répéter l'examen sanguin si suspicion clinique persistante

- Goutte épaisse
- Frottis sanguin

- Positifs a *Plasmodium Falciparum*
- *Parasitémie 20%*



ENUMERER LES CRITERES DE GRAVITE?

- 1- Hypotension (Ice coronarienne aigue)
- 2-Pancytopenie
- 3-Ictère+Cholestase
- 4-Insuffisance rénale aigue
- 5-Acidose métabolique (hyperlactatémie)
- 6-Parasitémie > 4%.

Palu grave: au moins 1 de ces critères de la Révision de la Conférence de Consensus 2007



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

Révision de la Conférence de Consensus juin 2007

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

Devant les anomalies hématologiques :

- Pancytopenie
- ↗ LDH,



EX. COMPLÉMENTAIRES?

- 1) **Férritinémie**
- 2) **TG**
- 3) **TCD+RAI**
- 4) **Ponction sternale**

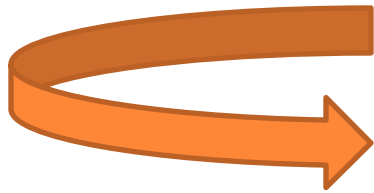


EX. COMPLÉMENTAIRES?

- 1) **Férritinémie**
- 2) **TG**
- 3) **TCD+RAI**
- 4) **Ponction sternale**



- **Ferritinémie 2345microg/l ↗**
- **TG 3.39mmol/l ↗**



P° Sternale



Myélogramme:

- **Hyperplasie mégacaryocytaire, présence de nombreux éléments histiocytaire d'allure bénigne avec des aspects d'hémophagocytose**
- **Absence d'infiltration lymphomateuse ou blastique.**
- **Au total thrombopénie d'origine périphérique signe d'activation macrophagique.**

 **Sd d'activation macrophagique:
SAM**



SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

- Ensemble de signes cliniques et biologiques liés à l'activation histiocytaire du système réticuloendothélial,
- Conduisant à une phagocytose anarchique des éléments figurés du sang et des précurseurs médullaires par les cellules de la lignée monohistiocytaire.



- On distingue des formes primaires et des formes secondaires.

- Les II aires:

 - **Lymphomes,

 - ** Maladies auto-immunes,

 - **Médicaments (chimiothérapie,

 - **vaccination BCG),

 - **Infection virale, bactérienne,
parasitaire ou fongique.

- Très rare au cours du paludisme mais la persistance de la fièvre ou d'anomalies hématologiques malgré un ttt adéquat doit le faire évoquer +++



Dg retenu:

- **Palu grave compliqué:**

- 1) **d'un SCA**

- **Explication: baisse du flux coronarien par séquestration des GR parasités (Coro à froid Nle)**

- 2) **d'un SAM**



TTT anti Paludique? (forme grave de l'adulte)

Molécules et schémas recommandés?

- 1) Quinine: dose de charge 16 mg/kg perfusée en 4 h dans SG 5 ou 10% relayé par dose d'entretien 24mg/kg/24 h 4 h après la fin de la dose de charge**
- 2) Artémether IM 3,2 mg/kg 2 x/j le premier jour puis 1,6 mg / kg IM 1x/j les 4 jours**
- 3) Artésunate (MALACEF®) 2,4 mg/kg IV en bolus à H0, 12, 24 H, 48H, 72H puis une fois par jour**
- 4) AS peros pendant 7j**



TTT anti Paludique? (forme grave de l'adulte)

Molécules et schémas recommandés?

- 1) Quinine: dose de charge 16 mg/kg perfusée en 4 h dans SG 5 ou 10% relayé par dose d'entretien 24mg/kg/24 h 4 h après la fin de la dose de charge
- 2) Artémether IM 3,2 mg/kg 2 x/j le premier jour puis 1,6 mg / kg IM 1x/j les 4 jours
- 3) Artésunate (MALACEF®) 2,4 mg/kg IV en bolus à H0, 12, 24 H, 48H, 72H puis une fois par jour
- 4) AS peros pendant 7j



TTT ANTI PALUDIQUE (FORME GRAVE DE L'ADULTE)

Ttt antipaludique « idéal » :

- Parasiticide (et non parasitostatique),
- Action rapide,
- Agissant sur ttes les formes parasitaires,
- Utilisable par VV (au moins initialement),
- Une (PK/PD) favorable
- Une bonne tolérance,
- Induisant le moins possible d'émergence de résistance,
- Une fabrication selon des bonnes pratiques,
- Un coût acceptable.



- ✓ **Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al (2010) Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. Lancet 376:1647–57**
- ✓ **Sinclair D, Donegan S, Lalloo DG (2011) Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Database Syst Rev (3): CD005967**
- ✓ **Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, et al (2011) Intravenous artesunate for severe malaria in travelers, Europe. Emerg Infect Dis 17:771–7**
- ✓ **Teuscher F, Gatton ML, Chen N, et al (2010) Artemisinin-induced dormancy in Plasmodium falciparum: duration, recovery rates, and implications in treatment failure. J Infect Dis 202:1362–8**
- ✓ **Morch K, Strand O, Dunlop O, et al (2008) Severe malaria and artesunate treatment, Norway. Emerg Infect Dis 14:1816–8**
- ✓ **Bartoloni A, Tomasoni L, Bartalesi F, et al (2010) Combined intravenous treatment with artesunate and quinine for severe malaria in Italy. Am J Trop Med Hyg 83:274–6**
- ✓ **Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al (2009) Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med 361:455–67**



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

L'AS répondait à ces critères, notamment une action sur toutes les formes parasitaires, particulièrement sur les formes jeunes, à la différence de la Q qui agit surtout sur les formes matures.

De ce fait, l'AS est susceptible de diminuer la séquestration parasitaire, car les formes jeunes ne peuvent cytoadhérer à l'endothélium, puisqu'elles n'ont pas encore pu acquérir de molécules

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



En pratique, modalités d'utilisation:

- L'idéal est de débiter d'emblée le traitement de l'accès palustre grave par l'AS IV
- Si l'AS IV n'est pas disponible dans l'heure, débiter le traitement classique par la Q IV.
- On pourra ensuite prendre le relais par l'AS IV si la Q est débutée depuis moins de 24 heures.



- **En Tunisie:**
- **AS IV non disponible**
- **Forme orale : association Artemether-lumefantrine (Coartem*)**



NOTRE CAT

- Quinine (Quinimax) IV, avec une dose de charge de 16mg/kg relayée par une dose d'entretien de 24mg/kg pendant 72h.
- Relais 4eme au 7éme jours artemether + lumefantrine (coartem) per os à la dose de 4cp/j. (1,5/9 mg/kg 2 fois/j)



SURVEILLANCE DU TRAITEMENT?

- 1) Fct rénale
- 2) ECG.
- 3) La NFS
- 4) Glycémie.
- 5) Parasitémie.



SURVEILLANCE DU TRAITEMENT?

- 1) Fct rénale
- **2) ECG.**
- 3) La NFS
- **4) Glycémie.**
- **5) Parasitémie.**



SURVEILLANCE

Quininémie

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

Surveillance ECG

QRS, QTc quotidiennement durant toute la durée du ttt

Glycémie

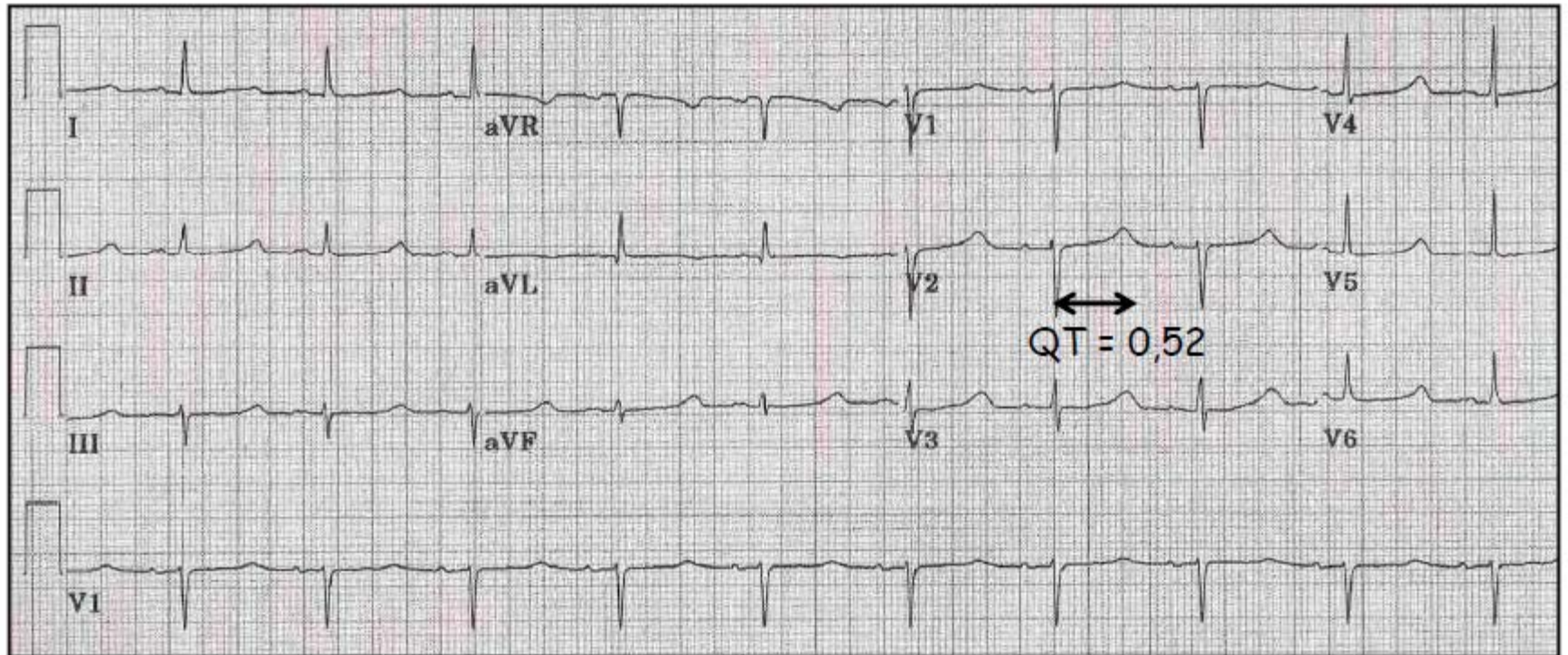
toutes les heures pendant la dose de charge, puis /4 h

Parasitémie

J3, J7, J28



QT long



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

+ TTT IMMUNOMODULATEUR DU SAM

- Ig.
 - Cytostatiques tels l'étoposide.
 - La plasmaphérèse.
 - Anti TNF alpha.
-
- Notre CAT : immunothérapie a été instaurée par immunoglobulines humaines polyvalentes à la dose de 400mg/kg/j pendant 5jours.



○ Evolution :

- Favorable avec apyrexie obtenue au bout de 4 jours,
- Normalisation progressive des lignées sanguines ainsi que de la fonction rénale et hépatique.
- Pas de récurrence d'angor
- Parasitémie J3 8%, J7 <1%
- J10: il a repris l'avion vers l'Allemagne

