

# **Un coma fébrile d'installation brutale chez une patiente de 19 ans**

M. Fortin & F. Barbier

DESC Réanimation Médicale

22/4/2006

## Bérangère N...., 19 ans, est admise en réanimation le 20 oct. À 19h, pour coma de survenue brutale ...

- En bonne santé, aucune plainte jusqu'à 72h avant,
- 17/10 - céphalées et asthénie
- 18/10 - 38°5 , diarrhée  
assiste à ses cours à la Fac.
- 19/10 - frissons, « fièvre » et myalgies diffuses  
Médecin : « grippe », bronchite ?  
Josacine + aspirine + Toplexyl
- 20/10 - Fac. le matin, fait des courses vers 15h  
retrouvée à 16h par sa sœur, sans connaissance,  
allongée sur un canapé, traces vomissement,  
- appel du SAMU

## Arrivée du SAMU, à 17h ....

- Coma faiblement réactif (SG = 6 ; Y2+M1+V3)
- Hypertonie et trismus, ROT vifs, RCP extension bilat, réaction retrait des mb inf., pupilles interméd – RPM+, pas de SD méningé,
- 38°C, FC 80, TA 110/60, ECG : RAS,
- Respire spt et OK, IOT/VA, SaO<sub>2</sub> 98%  
perfusée / Perfalgan
- Admise en réanimation vers 18h :
  - 37°-35.2°C (3h après), FC 75, TA 120/70
  - coma hypertonique, qqs mvts spt des mb inf., divergence ocul, Bab. Bilatéral,
  - sous VA 100%, PaO<sub>2</sub> 500

## 20/10 – J1 en réanimation ....

- vit avec sa sœur, parents en Bretagne, étudiante (espagnol),
- ATCD = 0, contraception orale, tabac ~ 1 p/j
- Voyages : 2002 Guatemala, 2003 Maroc
  - Mali (sud) du 8/09 au 4/10 (tourisme, seule ..)
  - épisode diarrhée fébrile à mi-séjour (cas isolé, traitement ?), piqûres insectes, pas de prophylaxie anti-palustre (coût ...)
- Retour à Paris le 4/10, rentrée universitaire normale le 5/10

# Les premières heures en réanimation ....

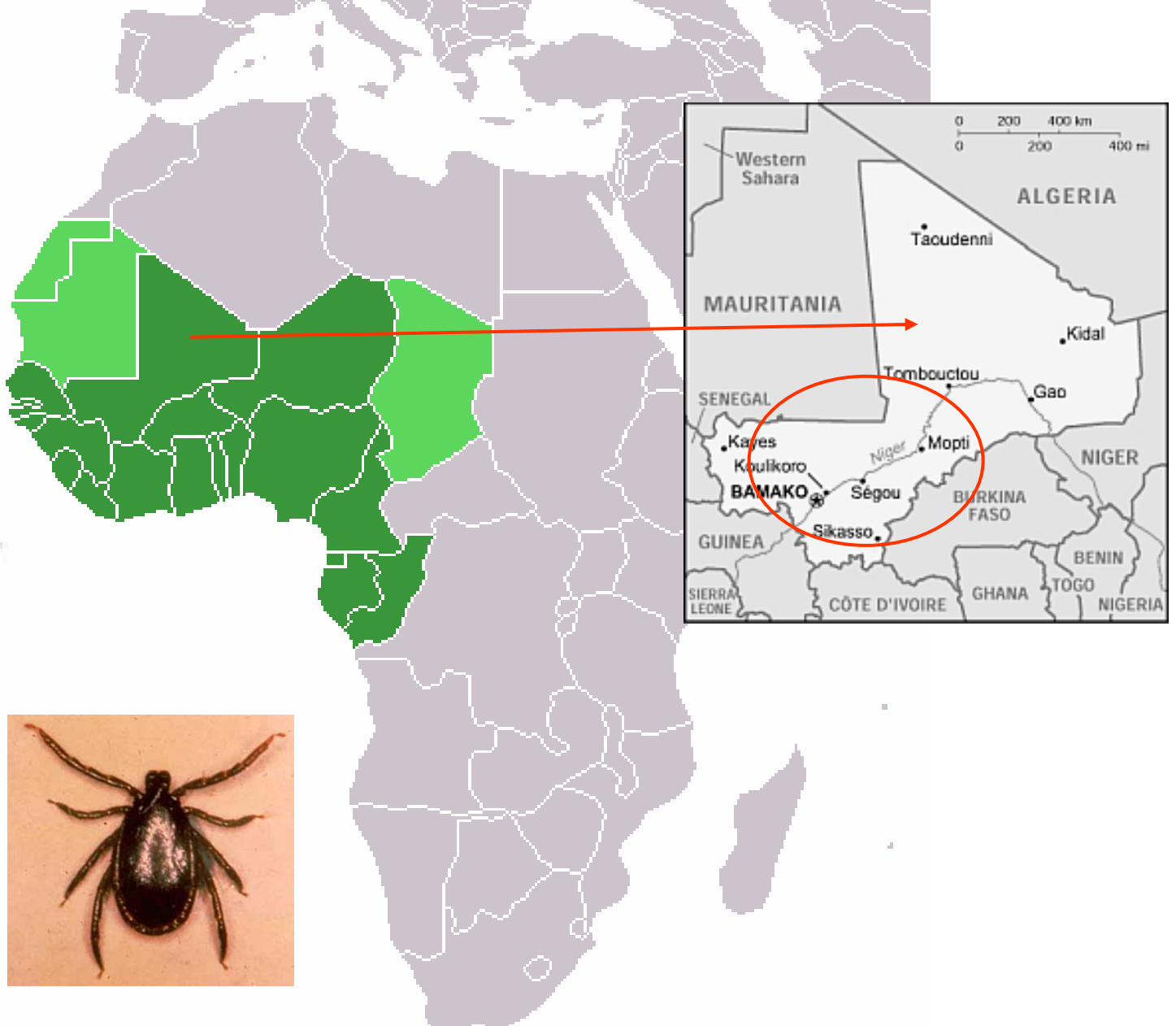
- entre 35.2 et 37.7°C, pas d'autres défaillances
- ex. clinique : RAS (abdomen, peau-muqueuses, aires gg, auscultation pulmonaire et ex. cardio-vasculaire ...)
- Hb 12.7, GB 5600-2500, PN 70%, L 3 à 400, Eo 150 à 400, Pq 49 0 43.000, TP 65%(V 53%), Fb 2.5, CSMF+, TCA nl,
- LDH 744-1510(<470), Hapto nle, rétic 0.5%, CPK 662 (<160), bil 18-25(<24), ASAT 47 ALAT 37-76(<56), PA et gammaGT nles, iono nl, créat 41-51, urée 4.5-5.2
- sous VA 30% ZEEP PH 7.47, PCO2 33, PO2 125, RA 24

**des examens à visée diagnostique sont effectués .....**

**A ce stade .... premières  
hypothèses diagnostiques ?**

# Premières hypothèses diagnostiques du Coma

- Infectieux
  - Parasite: Paludisme ? Retour du Mali
  - Viral: symptômes « grippaux »
  - Bactérien
  - Eliminer VIH pour orienter diagnostic
- Toxique: pas de notion de prise de substances illicites
- Ischémique
  - Thrombose veineuse cérébrale : tabac, contraceptifs
  - Vascularite
- Métabolique: sepsis, CIVD?
- Hémorragique: à éliminer
- Tumoral: à éliminer



**Les pays de l'Afrique de l'Ouest**

# Plasmodium selon la géographie

- P. Falciparum
  - Le plus fréquent
  - Afrique, Haiti, Amérique du Sud, Asie sud-est, Nouvelle Guinée
- P.Ovale
  - En recrudescence en Afrique de l'Ouest
- P. Vivax
- P. Malariae

# Paludisme: Résistance de la souche

- Sensible
  - Nord de l'Afrique
  - Amérique centrale au nord du Canal de Panama
  - Haiti
  - Middle East
- Résistant à la chloroquine
  - Majeure partie de l'Afrique
  - Une partie de l'Asie et de l'Amérique du Sud
  - Tt de choix = sulfonamide ou pyrimet
- Multirésistant possible
  - Amérique du Sud et Asie sud-est

# Premiers résultats biologiques

Hb = 12,7 g/dL

Plaquettes = 43000/mm<sup>3</sup>

GB = 5600 puis 2500/mm<sup>3</sup>

*PNN = 70%, PNE normaux*

*LC = 300-400/mm<sup>3</sup>*

Ionogramme normal

LDH = 1,8-3,5N, CPK = 4N

ALAT = 1-1,5N

Bilirubine = 18-25 μmol/L

ASAT, PAL, γGT normales

TP = 65% ( V = 53%)

TCA normal

I = 2,5 g/L, CSF +

Fonction rénale normale

*Créatininémie = 51 μmol/L*

*Urée = 5,2 mmol/L*

VAC, FiO<sup>2</sup> = 30%, ZEEP:

pH = 7,47, PaO<sup>2</sup> = 125, PaCO<sup>2</sup> = 33, RA = 24 mmol/L

# Première synthèse

- 19 ans, pas d'ATCD, J15 retour Mali (DS = 1 mois)
- Tableau neurologique brutal: coma profond, souffrance du TC, Sd tétra-pyramidal
- Fièvre transitoire
- Diarrhée transitoire
- Pas d'autre particularité clinique
- Thrombopénie, lymphopénie, CIVD débutante?
- Rhabdomyolyse
- Pas d'hémolyse franche, pas d'insuffisance rénale, pas de perturbation du BH

## Méningo-encéphalite virale

*HSV, entérovirus, primo-infection VIH*

Méningite bactérienne\*

Diarrhée à J-15



*SHU*



## Tableau d'encéphalite aiguë fébrile



**15 jours après un séjour  
d'un mois au Mali**

*Paludisme*

*Arbovirus*

*\*Méningocoque A ou C*

*Trypanosomiase*

*Encéphalite à tiques*



**Lymphopénie ⇒ SIDA ?**

*Cryptococcose*

*Tuberculose SNC*

*Toxoplasmose*



**CO + tabac**



*TPC*

Rhabdomyolyse, diarrhée,  
début suraigu, ex. clinique  
normal hors SNC, pas d'AH

## Méningo-encéphalite virale

*HSV, entérovirus, primo-infection VIH*

Méningite bactérienne\*

Diarrhée à J-15



*SHU*



## Tableau d'encéphalite aiguë fébrile



**15 jours après un séjour  
d'un mois au Mali**

*Paludisme*

*Arbovirus*

\**Méningocoque A ou C*

*Trypanosomiase*

*Encéphalite à tiques*



**Lymphopénie ⇒ SIDA ?**

*Cryptococcose*

*Tuberculose SNC*

*Toxoplasmose*



**CO + tabac**



*TPC*

**Rhabdomyolyse, diarrhée,  
début suraigu, ex. clinique  
normal hors SNC, pas d'AH**

# Première nuit en réanimation ....

- TDM (20/10 - 19h) doute (jeune fille de 19 ans ..) sur un œdème cérébral ?
- PL « difficile .. », 385 GR, 4 él., Pt 2.22, S 4.6  
(sera vérifiée à 48h : 95 GR, 4 él., Pt 0.6, S 3.9)
- EEG : très ralenti, irrégulier, souffrance cérébrale diffuse sévère, pas de signe en foyer ni d'activité critique,

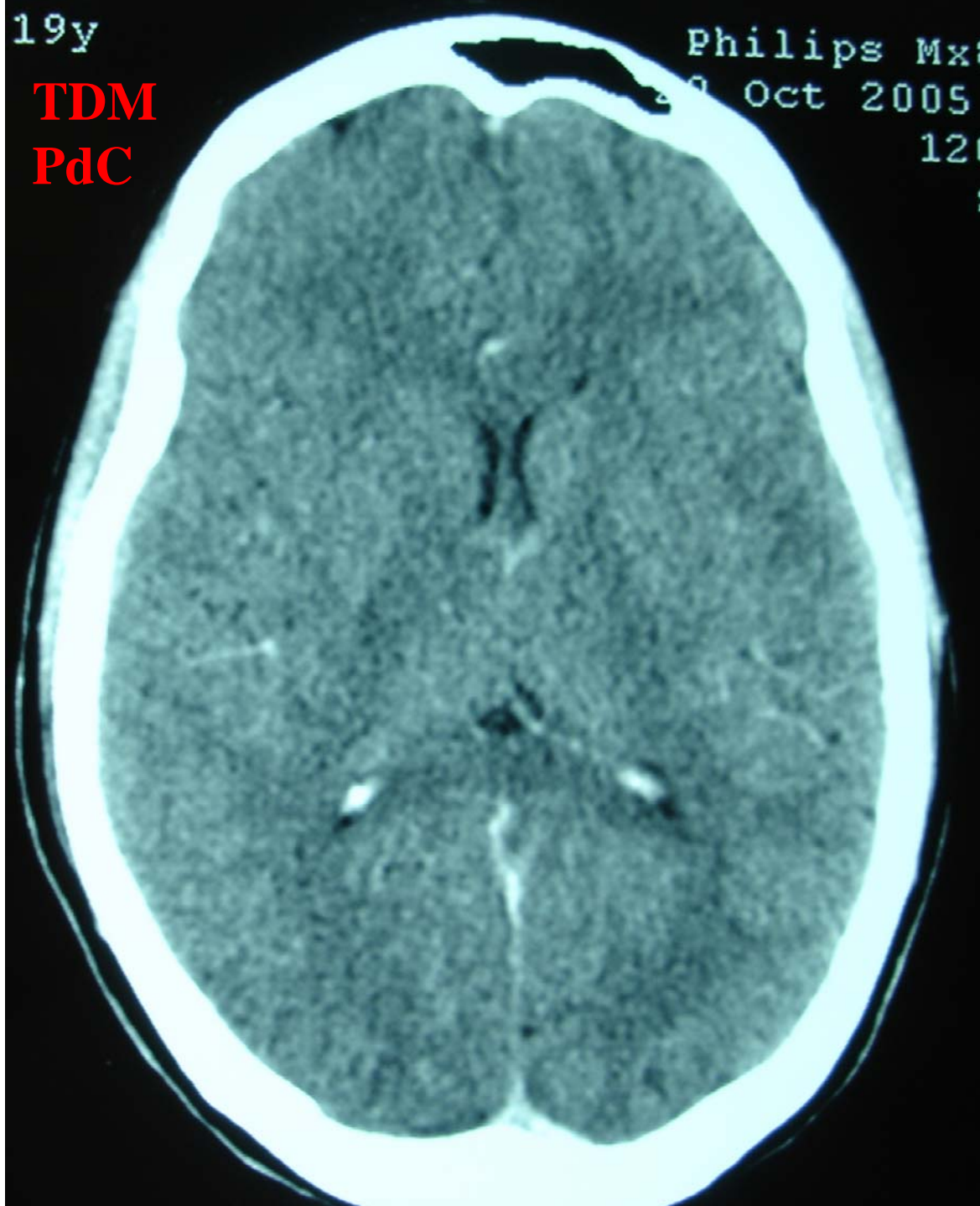
19y

**TDM**  
**PdC**

Philips Mx8

29 Oct 2005

120



# Synthèse à l'admission ....

- Jeune fille de 19 ans sans antécédents
- Installation brutale d'un coma profond avec troubles du tonus, Sd pyramidal et souffrance du tronc,
- Contexte infectieux modéré
- Leuco-neutropénie et thrombopénie (CIVD ?)
- 2 semaines après un voyage au Mali
- Suspicion d'œdème cérébral (??), sans méningite

**Hypothèses diagnostiques ?**  
**Examens à visée étiologique à**  
**demander en urgence ?**

# Hypothèses diagnostiques

- **Neuropaludisme: définition**
  - GCS < 11
  - Démonstration de parasitémie (P.falciparum asexué)
  - **Exclusion des autres causes de coma**
  - LCR souvent normal, <15 él, hyperprotéinorachie parfois
- **Tableau clinique associé**
  - Convulsions possibles (enfant surtout)
  - Divergence oculaire; trismus
  - Signes pyramidaux
  - Rigidité de décortication ou décérébration
  - Hémorragie rétinienne; parfois papilloedème

# LCR du neuropaludisme

TABLE 4. CSF Findings in CM and Acute Bacterial Meningitis

	CM (White <i>et al.</i> , 1987a; Newton, 1995)	Acute bacterial meningitis (Eross <i>et al.</i> , 1981; Bonadio, 1992)
Appearance	Clear	Cloudy
White cell count ( $\times 10^9/L$ )	$<100^1$	$>100$
neutrophils $>1 \times 10^9/L$	NR	99%
Opening CSF pressure (mm Hg)	1.8–7.1	15 (4–70)
Glucose (mmol/L)	2.0–5.6	$<1$ –3.8
$<2.2$ mmol/L	8%	81%
Lactate (mmol/L)	2.4– $>10$	3.9– $>10.0$
Protein (g/L)	0.39 (0–4.0)	1.3–3.0
$>0.45$ g/L	25%	60%

<sup>1</sup>CM is usually defined as  $<10$  white blood cells.

NR, not reported.

# Hypothèse diagnostique: paludisme sévère

- Choc
- Poumon
  - Œdème pulmonaire aigu
- Rein
  - Insuffisance rénale aiguë
  - Acidose lactique
- Foie
  - Hypoglycémie
  - Hyperbilirubinémie conjuguée
  - Asat/Alat > 3-5 N, prolongation du PT
- Hématologie
  - Anémie
  - Saignements; coagulopathie; CIVD environ 5 à 15 %
  - Thrombocytopénie isolée (non relié au pronostic)
- Blackwater fever associée à la quinine

# Autres hypothèses diagnostiques

- Méningo-encéphalite
  - Virale: Influenza, fièvre entérique, hépatite virale compliquée
  - Bactérienne: germes communs; salmonellose
  - Protozoaire
- Vascularite

# Examens à visée étiologique

- En urgence
  - Frottis goutte épaisse
  - Frottis mince (pigments détectables dans les leucocytes circulants pour pronostic)
    - A répéter aux 12 heures (la parasitémie peut fluctuer)
  - **Quantitative Buffy Coat (QBC)**
  - Détection antigène rapide pour *P. falciparum*
- Autres
  - Sérologies VIH, Hépatites
  - Recherche de virus sur le LCR
  - Culture du LCR en bactério
  - Bilan immunitaire pour vascularites

# Examens en urgence

**TDM cérébrale**

**Ponction lombaire**

**Frottis sanguin + goutte épaisse**

**Test rapide VIH**

**Electro-encéphalogramme**

# Diagnostic différentiel ...

- Infection du SNC
  - méningite bactérienne,
  - méningo-encéphalite virale (HSV1 ou autres virus Herpès, EBV, ourlien ..., VIH ..)
  - encéphalite post-infectieuse (ADEM, HAL ..) ??
- Coma non infectieux
  - toxique, post-anoxique –vosst, convulsion ..)
- Pathologie « du voyage » ...? Mali ....?
  - Paludisme, Typhoïde ...
  - Arbovirose, Leptospirose, Rickettsiose, Trypanosomiase, .... Rage ? ....?

# Life-Threatening Causes of Fever and Altered Mental Status in Travelers

---

Bacterial infection: acute bacterial meningitis, enteric fever, meningococemia

Viral infection: Japanese encephalitis, rabies, yellow fever, viral hemorrhagic fevers (Ebola, Marburg, Lassa)

Parasitic infection: African trypanosomiasis, *Plasmodium falciparum* malaria

# **TDM : œdème cérébral diffus ?**

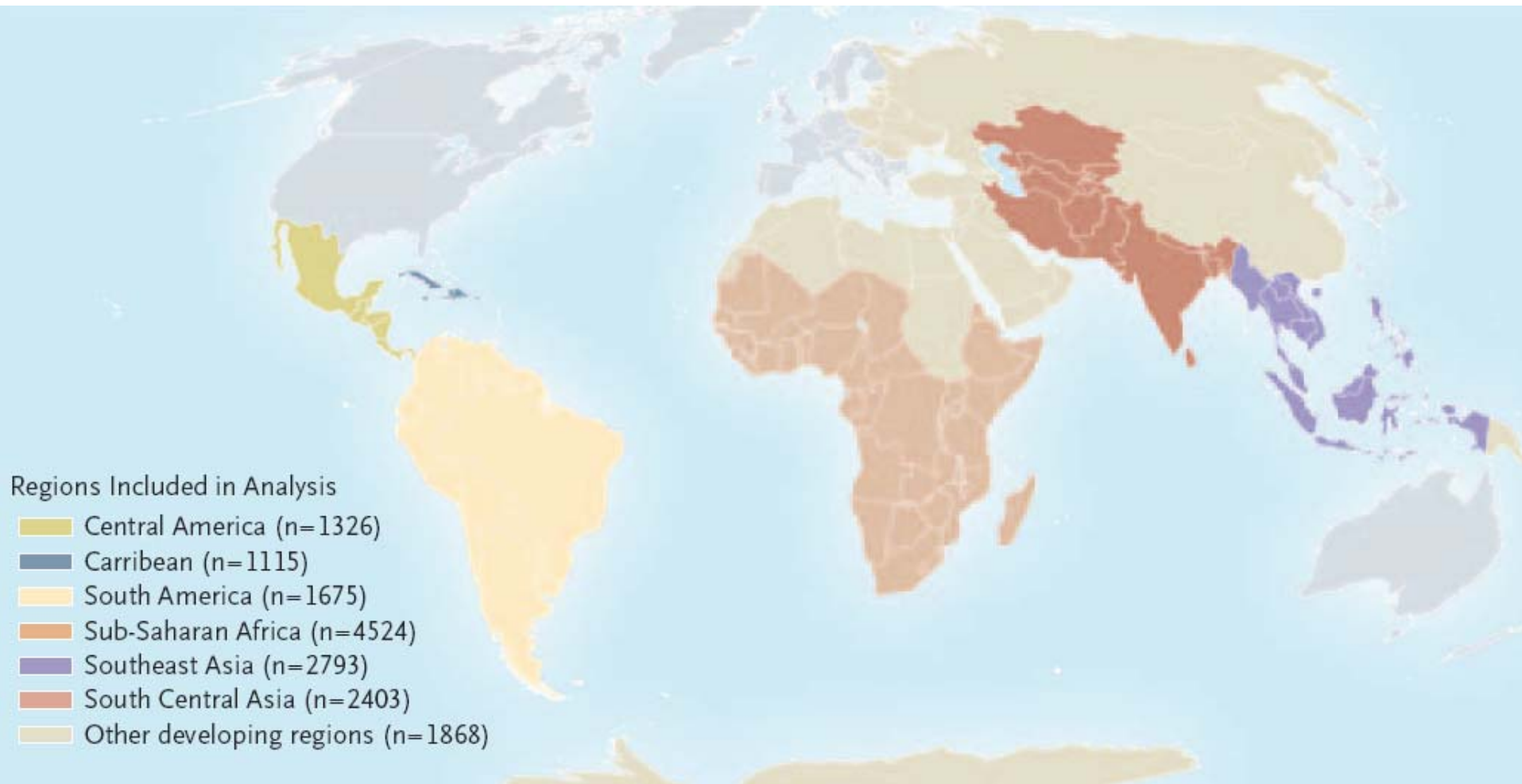
**PL : normale ....**

- Quels diagnostics encore possibles ?
  - paludisme
  - typhoïde
  - VIH , P.I aigue
  - ADEM
  - arboviroses
  - rickettsioses
  - F.H.V
  - trypanosomiase
  - rage

# Spectrum of Disease and Relation to Place of Exposure among Ill Returned Travelers

*(NEJM 2002;347:505)*

N Engl J Med 2006;354:119-30.



# Principales arboviroses ...

- **Toga(alpha)viridae** : Encéphal. Équine est, Chikungunya ...
- **Flaviviridae** : Dengue, fièvre jaune, West Nile, Encéph. Europ. à tiques, Encéph. Japonnaise ....
- **Bunyaviridae** : F.H Crimée Congo, Fièvre vallée du Rift, Hantavirus .....
- **Reoviridae** (Rotavirus ...) : Fièvre à tiques du Colorado, ....
- **Rhabdoviridae** (rage) : .....

**Arboviroses** : virus causes de zoonoses et transmis par des vecteurs (arthropodes hématophages) ~100 pathogènes pour l'homme !

- Épidémiologie selon réservoirs, vecteurs, géographie et climat (réchauffement climatique ...!), tropiques +++
- Arthropodes : moustiques, tiques, phlébotomes ....
- 5 types de virus : Togaviridae, Bunyav..., Flaviv..., Reov..., Rhabdov...,
- 5 grands syndromes : fièvre, « Dengue », fièvres hémorragiques, encéphalites, pneumopathies (en France, West Nile : midi, Encéph. Europ. à tiques : est)
- Afrique : West Nile, Dengue, Chikungunya (« dengue »)  
West Nile (encéphalite)

# Fièvres « hémorragiques » virales (FHV)

environ 12 maladies, de bénignes à mortelles ...!

- Arboviroses

moustiques : Dengue hémor., F.jaune, F vallée Rift,  
Chikungunya,

tiques : FH Crimée-Congo, ....

- Rongeurs : Lassa (Arenavirus), Hantavirus (Bunyav.),  
Argentine, Bolivie ....

- transmission ? : Ebola, Marburg (filovirus)

**mais bien d'autres diagnostics différentiels .....**



Dengue fever.

**Figure 2.** Linear petechial eruptions on the right arm of a 21-year-old woman who returned from travel in Sri Lanka. The petechial eruptions appeared immediately after the blood pressure cuff was deflated.

À côté des FHV « classiques » ....  
**don't forget .....**

- Hépatites « fulminantes » ...
  - Paludisme perniciosus
  - Typhoïde
  - Rickettsioses
  - Leptospirose
  - Peste .....
- et les « sepsis sévères » ..! méningococcies et autres..**

# Rickettsioses

famille Rickettsiaceae, 3 genres : Coxiella, Rickettsia, Ehrlichia

- 18 rickettsioses réparties en 3 groupes : Typhus, Fièvres boutonneuses (spotted), Fièvres des broussailles (scrub typhus),
- Epidémiologie selon réservoir, vecteur, climat (se renseigner !),
- BGN intra-C strictes, causes de zoonoses, transmises par arthropodes (poux, puce, tique, mite), et responsables de « vascularites »
- Incub.~ 5-7(1-10) jr, Sd grippal, résolutif +++, ou évoluant vers f.hémorragiques ou encéphalites, rash et escarre,
- Doxycycline (tétracycline)
- culture ....?, PCR, sérologie (IFA)
- Incidence au retour voyage ? (sous-estimée, à la « hausse » ?)

**Table 1. Current classification of rickettsioses and their estimated incidence among international travelers.**

Biogroup, disease	Species	Principal vectors	Geographic distribution	Incidence among travelers to areas of endemicity
Typhus				
Epidemic typhus	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Body lice	Central Africa, South America	Very rare
Murine typhus	<i>Rickettsia typhi</i>	Rat fleas	Tropical and subtropical areas worldwide	Occasional
Spotted fever				
Rocky Mountain spotted fever	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Dermacentor</i> and <i>Amblyomma</i> ticks	North and South America	Very rare
Mediterranean spotted fever <sup>a</sup>	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>Rhipicephalus</i> and <i>Haemaphysalis</i> ticks	Mediterranean and Caspian littorals, Middle East, Indian subcontinent, Africa	Occasional
Siberian tick typhus	<i>Rickettsia sibirica</i>	<i>Dermacentor</i> ticks	Northern Asia	Very rare
Unnamed	<i>Rickettsia sibirica mongolotimonae</i>	<i>Hyalomma</i> ticks	China, France, sub-Saharan Africa	No data
Queensland tick typhus	<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes</i> ticks	Eastern Australia	Very rare
Flinders Island spotted fever	<i>Rickettsia honei</i>	Ticks of several genera	Australia, Southeast Asia, northwestern North America	No data
African tick bite fever	<i>Rickettsia africae</i>	<i>Amblyomma</i> ticks	Sub-Saharan Africa, Caribbean	Common
Japanese spotted fever	<i>Rickettsia japonica</i>	Ticks of several genera	Japan	No data
Rickettsialpox	<i>Rickettsia akari</i>	Mouse mites	North and South America, Asia	No data
California flea rickettsiosis	<i>Rickettsia felis</i>	Cat fleas	Europe, North and South America, Africa, Asia	No data
Unnamed	<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	<i>Dermacentor</i> ticks	Eastern Asia	No data
Unnamed	<i>Rickettsia slovaca</i>	<i>Dermacentor</i> ticks	Southern and eastern Europe	No data
Unnamed	<i>Rickettsia helvetica</i>	<i>Ixodes</i> ticks	Central and northern Europe, Asia	No data
Unnamed	<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	<i>Hyalomma</i> ticks	Mediterranean littoral, Morocco, South Africa	Very rare
Unnamed	<i>Rickettsia parkeri</i>	<i>Amblyomma</i> ticks	United States	No data
Scrub typhus, scrub typhus	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Chigger mites	Southeast Asia, western Oceania	Occasional

<sup>a</sup> Including Astrakhan fever, Israeli tick typhus, and Indian tick typhus.

Mogens Jensenius,<sup>1</sup> Pierre-Edouard Fournier,<sup>2</sup> and Didier Raoult<sup>2</sup>



inoculation eschars

African tick bite fever



# Trypanosomiase africaine aiguë ...?

- pathologie rare ....
- Mali : faible endémicité ...
- formes aiguës : T.rhodesiense, Afrique de l'est (Afr Ouest, T.gambiense, chronique)
- méningite lymphocytaire
- adénopathies
- formes comateuses et brutales ....?  
thrombopénie

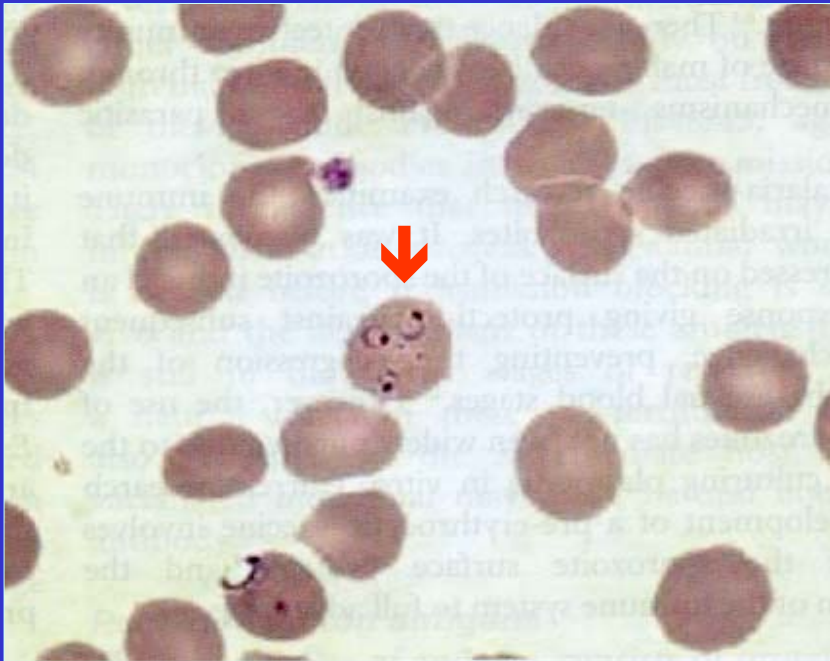
# Une « GE » est demandée ...

- 20/10 à 19h45 .....
- FM : **0,6% hématies parasitées** ...
- GE non lue,
- QBC positif
- aspect de *Plasmodium falciparum* .....

(GE goutte épaisse, FM frottis « mince »)

# Paludisme ?

- Frottis sanguin:

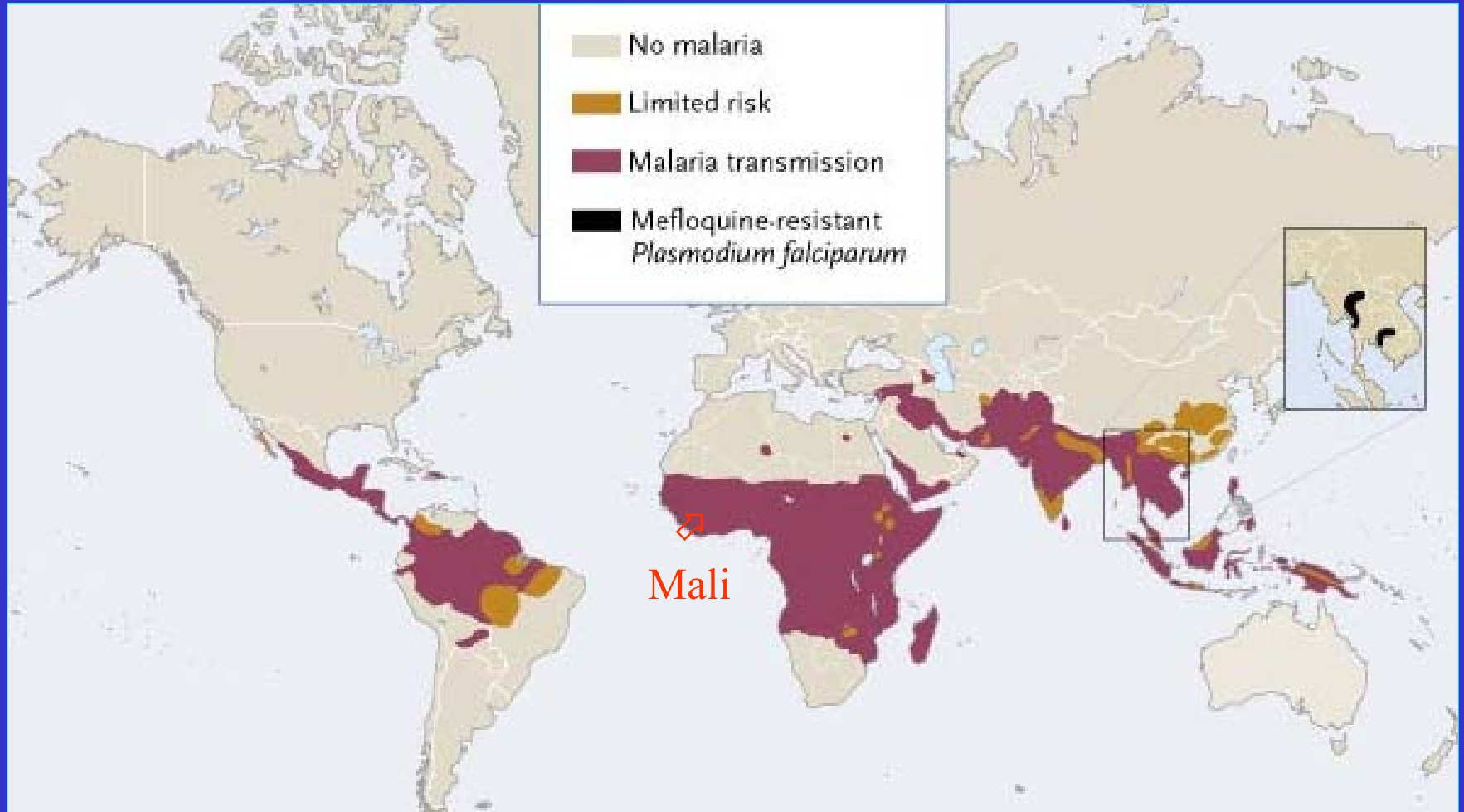


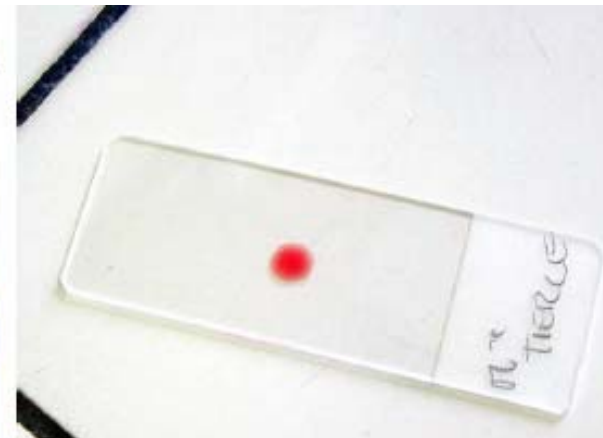
⇒ Parasitémie = 0,6%

⇒ *Plasmodium falciparum*

- GE non lue
- QBC® positif

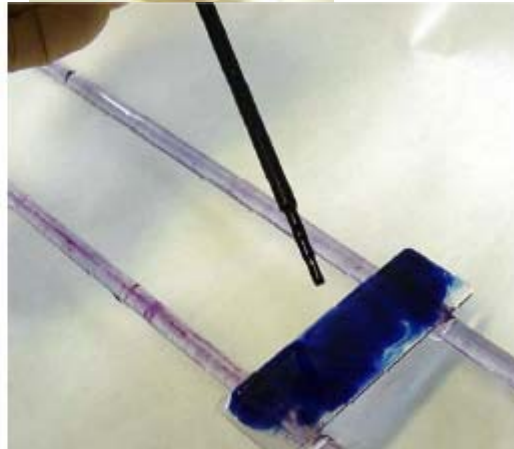
# *Plasmodium falciparum*: Zones d'endémie



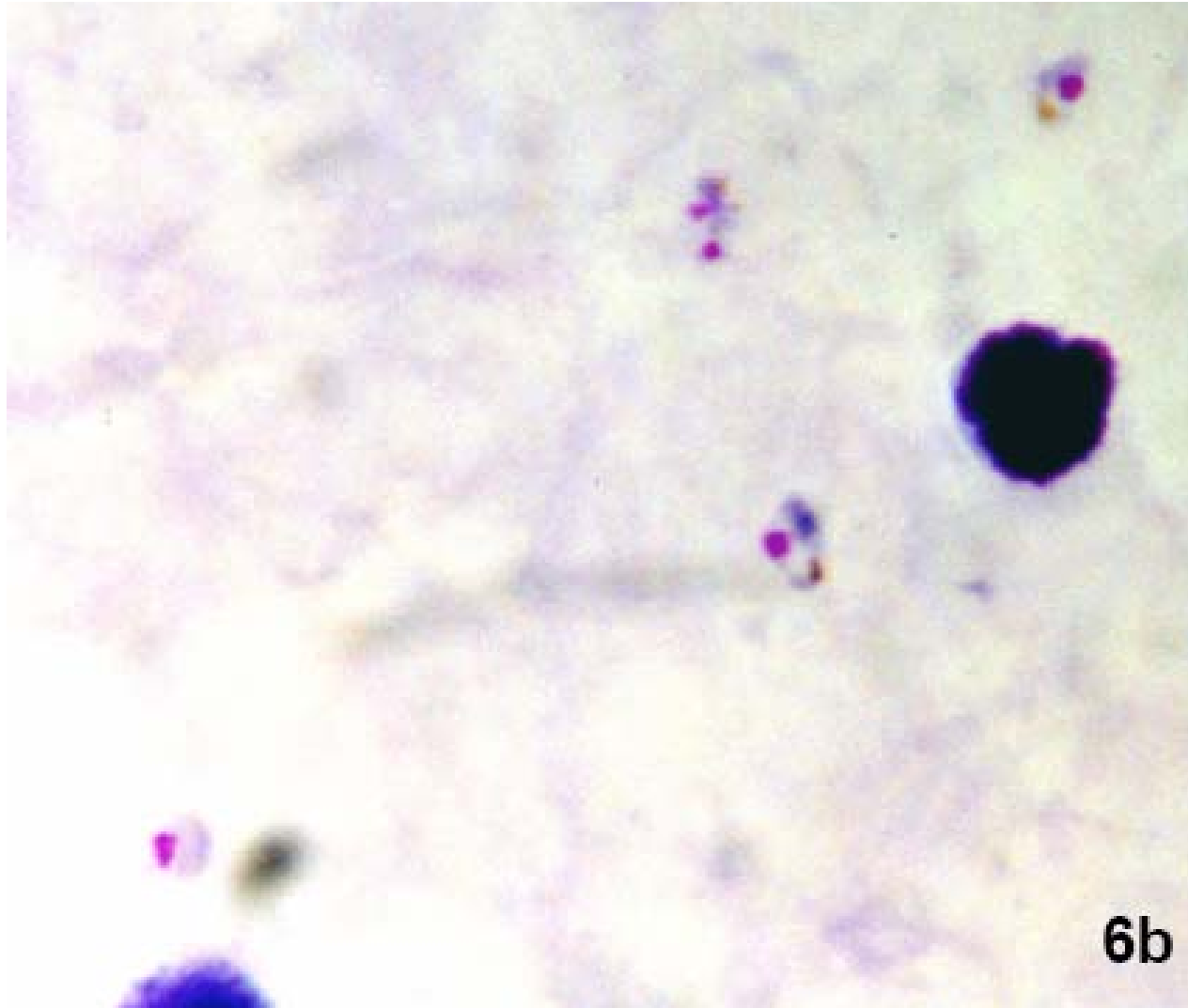


# La Goutte Epaisse

(environ 2mcl)



# **GE** (parasites extra-cellulaires)



# *Frottis – goutte épaisse*

*(lecture opérateur expérimenté + + +)*

*Zone d'examen, couche  
« mono-cellulaire »*

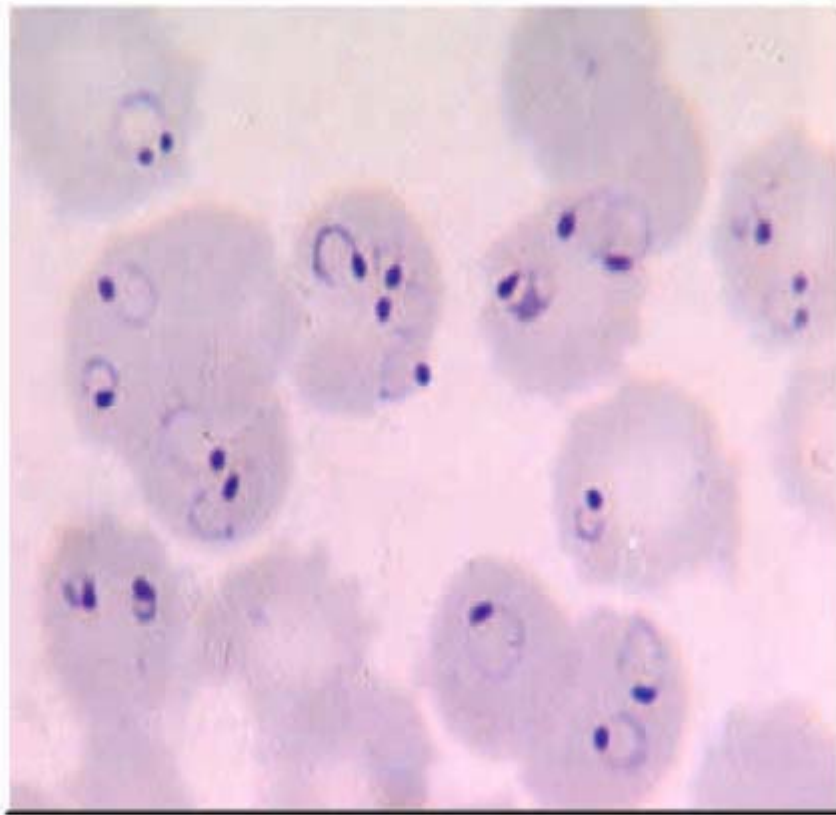


**GE (2mcl, 40 strates cell.)**

**Frottis Mince (FM)**

# *Pf : trophozoites*

*(FM)*



# Techniques diagnostiques

<b>GE</b>	référence expérience	Se : 12-20 P/mm3	quantitatif	espèces Pl. +/-	recommandé labo spécialisé
<b>FM</b>	simple labo polyv.	200/mm3	quantitatif  + + +	espèces +	recommandé en 1ère ligne
<b>QBC</b> quantitative buffy coat	simple dépistage	idem GE	NON	NON	coûteux (si nbx ex.) avec FM
<b>Ag sol</b> (HPR2) ParasightF	simple	Se + + + qqs faux - faux + (FR)	NON	NON	confirmation (+ à J28)
<b>pLDH</b> OptiMal	évaluation	? ? ?	quantitatif  ?	espèces + ?	coûteux spécialisé

# Suivi parasitémie ...

	<b>20/10 19h45</b>	<b>21/10 08h</b>	<b>22/10 08h</b>	<b>23/10 08h</b>	<b>24/10 08h</b>	<b>25/10 08h</b>
<b>FM</b>	<b>0,6%</b>	<b>0,03%</b>	<b>1,9%</b>	<b>0,04%</b>	<b>neg.</b>	<b>neg.</b>
<b>GE</b>	<b>non lue</b>	<b>240/1000 GB</b>	<b>non lue</b>	<b>non lue</b>	<b>14/1000</b>	<b>non lue</b>
	<b>Pl. f. falciparum</b>	<b>Pl.f</b>	<b>Pl.f</b>		<b>Pl.f</b>	
<b>QBC</b>	<b>+</b>		<b>+</b>	<b>+</b>		

The century-old technique of microscopic examination of stained blood smears is still considered to be the gold standard for malaria diagnosis. However, even in expert hands, microscopy has been shown to have considerable limitations, with well-designed studies reporting rates of false-negative results of  $>10\%$ , rates of false-positive results of  $>20\%$ , and a diagnostic specificity of  $\sim 70\%$  [4, 5]. Microscopic inaccuracies can result in the failure to use antimalarial drugs when they are needed or the inappropriate use of such drugs in patients with alternative diagnoses, resulting in the mistreatment of other potentially life-threatening infections [3–6].

Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay  
for the Rapid Detection and Characterization  
of Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum*  
Malaria in Returned Travelers

We developed and evaluated a real-time PCR assay for the diagnosis of CQ-susceptible and CQ-resistant *P. falciparum* malaria. We demonstrate that this assay is rapid, sensitive, and specific for the detection of *P. falciparum* malaria and the key K76T mutation in *pfcrt* associated with CQ resistance in febrile returned travelers.

**Traitement ...?**

# Traitement du paludisme sévère

- Quinine dihydrochloride
  - 17 mg/kg bolus sur 4h puis 8 mg/kg X 3/J
- Artesunate
- Support des autres systèmes
- Prévention des complications
  - Hypoglycémie, déshydratation, fièvre, acidose lactique
- Mannitol si œdème cérébral
- Phénobarbital si convulsions
- Exsanguino-transfusion : cas rapportés

# Attitude thérapeutique ?

- **QUININE IVSE**

- ⇒ DDC: 17 mg/kg sur 4h puis 8 mg/kg/8h

- ⇒ IVSE

- ⇒ Objectif quininémie: 10-12 mg/L (H8)

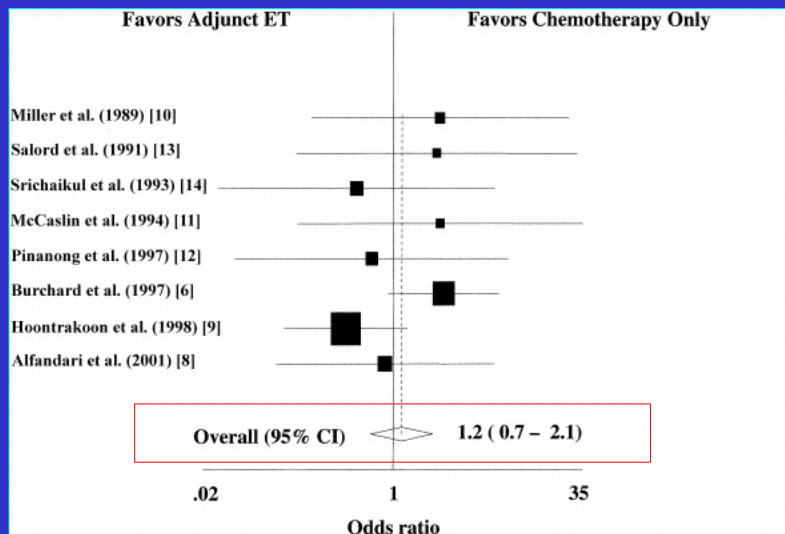
- ⇒ Durée de traitement: 7 jours

- ⇒ Surveillance (glycémies, ECG)

- Traitement(s) associé(s) ? Alternative(s) ?

# Traitement(s) associé(s) ?

- Retour d'une zone de résistance à la quinine ?
  - ⇒ Doxycycline 200mg/jour  
ou Clindamycine 20mg/kg/jour (si cyclines CI)
  - ⇒ en association à la quinine ( non schizontocides)
  - ⇒ Amazonie, Asie du Sud-Est **DONC NON**
- Exsanguino-transfusion ?



⇒ Indications théoriques:  
Palu. grave, parasitémie > 10%

⇒ Pas de RCT disponible

⇒ Pas de bénéfice prouvé  
sur la mortalité **DONC NON**

Riddle et al. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:1192-8

# Place des dérivés de l'Artémisine?

- ATU en France
- Schizonticidie rapide (> quinine), bonne tolérance
- Efficacité vs quinine dans le paludisme grave:

⇒ Comparable (arthémether)

*AQMSG. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001; 95: 637-50*

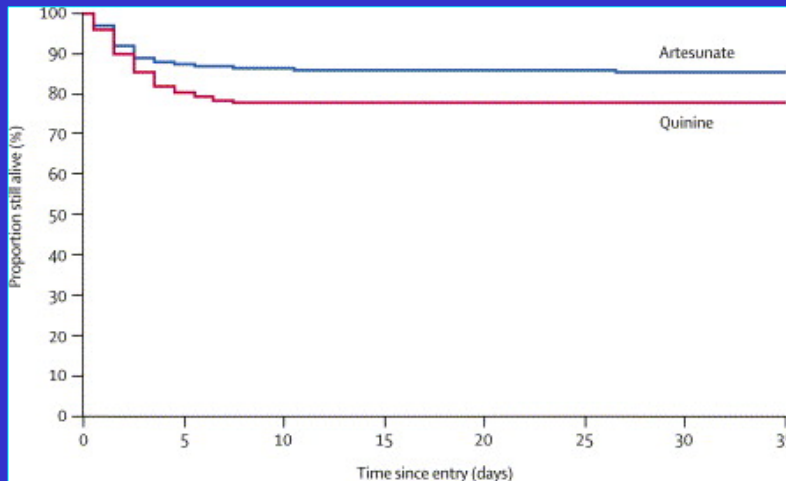
⇒ Voire supérieure (artésunate)

*SEAQUAMAT Group. Lancet. 2005; 366: 717-725*

# Place des dérivés de l'Artémisine?

## Artesunate vs Quinine dans le paludisme grave

- RCT, Asie du Sud-Est
- Artesunate (n = 730): 2,4 mg/kg IV H0, H12, H24 puis 2,4mg/kg/j  
vs Quinine (n = 731)IV: 10mg/kg/j



### **MORTALITE**

Paludisme grave

20% vs 28% OR = 0,65 (0,47-0,83)

Neuropaludisme

30% vs 37% OR = 0,71 (0,49-1,02)

SEAQUAMAT Group. *Lancet*. 2005; 366: 717-725

# Place des dérivés de l'Artémisine?

- ATU en France
- Schizonticide rapide (> quinine), bonne tolérance
- Efficacité vs quinine dans le paludisme grave:

⇒ Comparable (arthémether)

*AQMSG. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001; 95: 637-50*

⇒ Voire supérieure (artésunate)

*SEAQUAMAT Group. Lancet. 2005; 366: 717-725*

## INDICATIONS

*Allergie à la quinine, FBH,  
Zone de résistance à la quinine ?*

# Autres mesures thérapeutiques

- Ventilation mécanique
- Prudence si expansion volémique
  - ⇒ hyperperméabilité capillaire et risque d'œdème pulmonaire lésionnel
- Mannitol (œdème cérébral)
- Risque de thrombopénie d'installation brutale (CIVD, sepsis, thrombopénies induites par la quinine)
  - ⇒ **pas de prophylaxie par HBPM initialement**
- Apports glucidiques (base = G10%) + surveillance HGT
  - ⇒ **risque d'hypoglycémie induite par la quinine**

# Surveillance

- Parasitémie: ↗ possible jusqu'à J2 sous traitement
- NFS, stigmates d'hémolyse, hémostase
- Bilan hépatique
- Fonction rénale
- TDM cérébrale, EEG
- Quininémie quotidienne initialement, glycémies, ECG
- **Si instabilité hémodynamique:** rechercher un sepsis bactérien communautaire ou nosocomial précoce +++ et **antibiothérapie probabiliste systématique**  
⇒ 1/3 des paludismes graves avec choc ont une infection bactérienne associée (n = 93)

## Peut-il s'agir d'un « palu pernicious » ?

- Fièvre modérée ...
- Rein, foie, hémodynamique, poumon, etc ...  
R.A.S...!
- Parasitémie très, très faible .....

# Pathophysiologie du paludisme pernicieux

- Séquestration des globules rouges contenant les formes matures de parasite dans la microcirculation cérébrale
- Pourrait expliquer le faible % de parasitémie
- Rôle du NO du TNF- $\alpha$ , ou autres cytokines pour expliquer le coma
- Augmentation de la PIC

# S'agit-il d'un accès palustre perniciosus ?

- Éléments « négatifs »
  - ⇒ Fièvre très modérée
  - ⇒ Pas d'hémolyse franche
  - ⇒ Pas d'insuffisance rénale ni hépatique
  - ⇒ Parasitémie très faible
- Définition du paludisme grave ?

# Paludisme grave: définition OMS 2000

1- FS (et/ou GE) positif pour *P. falciparum*

2- Associé à au moins 1 défaillance d'organe:

Troubles de la conscience (GCS < 10) ou Prostration  
Convulsions ( > 2/24h)  
Détresse respiratoire (ARDS ou ALI)  
Insuffisance circulatoire aiguë  
Syndrome hémorragique (thrombopénie seule ou CIVD)  
Acidose (pH < 7,35 et/ou bicarbonatémie < 15 mmol/L)  
Hyperlactatémie > 5 mmol/L  
Insuffisance rénale aiguë (créatininémie > 265 µmol/L)  
Hypoglycémie < 2,2 mmol/L  
Anémie profonde < 5 g/dL  
Hémoglobinurie macroscopique  
Ictère et/ou bilirubinémie > 50 µmol/L  
Hyperparasitémie ( > 4% chez le non-immun)

# Physiopathologie de l'atteinte neurologique

- **Phénomènes de cyto-adhérence**

- ⇒ rôle des protéines plasmodiales (PfEMP-1, HRP...)

- ⇒ adhérence / cellules endothéliales (ICAM-1, VCAM-1...)

- ⇒ formation de rosettes, auto-agglutination

Obstruction des capillaires cérébraux



ISCHEMIE CEREBRALE



- **Réaction inflammatoire +++**

- ⇒ cellules impliquées: LT4, macrophages

- ⇒ principaux médiateurs:  $TNF\alpha$ , IL1, IL6, RL, NO

- ⇒ Majoration des phénomènes de cyto-adhérence et de l'œdème cérébral

**La PL et la TDM expliquent ils le coma ...?  
quelles hypothèses ...?**

# Au total

- La PL et le TDM peuvent aller en faveur du diagnostic de malaria cérébrale
- Les autres causes de méningo-encéphalite doivent être exclues
- Co-infection bactérienne à exclure
- Hypothèses encore possibles
  - Virus surajouté
  - Salmonelle

# Physiopathologie de l'atteinte neurologique

- **Phénomènes de cyto-adhérence**

⇒ rôle des protéines plasmodiales (PfEMP-1, HRP...)

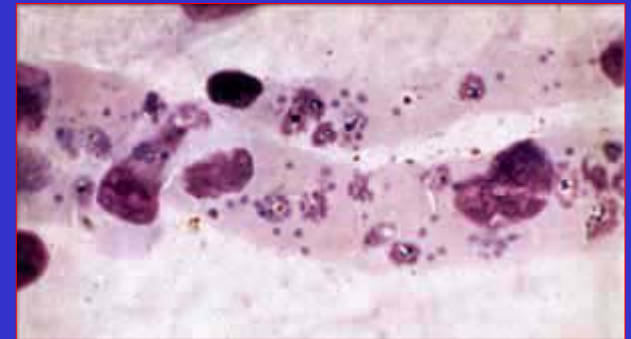
⇒ adhérence / cellules endothéliales (ICAM-1, VCAM-1...)

⇒ formation de rosettes, auto-agglutination

Obstruction des capillaires cérébraux



ISCHEMIE CEREBRALE



- **Réaction inflammatoire +++**

⇒ cellules impliquées: LT4, macrophages

⇒ principaux médiateurs:  $TNF\alpha$ , IL1, IL6, RL, NO

⇒ Majoration des phénomènes de cyto-adhérence et de l'œdème cérébral

# Pronostic

**TABLE 3. WHO CRITERIA IN THE 93 PATIENTS WITH SEVERE MALARIA AT INTENSIVE CARE UNIT ADMISSION, ACCORDING TO OUTCOME**

Parameter	Survivors (n = 83)	Nonsurvivors (n = 10)	p Value
<b>WHO major criteria</b>			
Unroutable coma, n (%)	25 (30)	9 (90)	< 0.001*
Severe anemia, n (%)	7 (8)	1 (10)	1
Renal failure, n (%)	40 (48)	7 (70)	0.3
Pulmonary edema, n (%)	5 (6)	5 (50)	< 0.001*
Hypoglycemia, n (%)	3 (4)	0	1
Shock, n (%)	12 (15)	8 (80)	< 0.001*
Bleeding/DIC, n (%)	19 (23)	3 (30)	0.7
Seizures, n (%)	2 (2)	0	1
Acidosis, n (%)	11 (13)	8 (80)	< 0.001*
Hemoglobinuria, n (%)	1 (1)	0	1
At least two major criteria, n (%)	29 (35)	8 (80)	0.01
At least three major criteria, n (%)	12 (14)	8 (80)	< 0.001*
Coma and acidosis, n (%)	2 (2)	8 (80)	< 0.001*
Coma and shock, n (%)	3 (4)	8 (80)	< 0.001*
<b>WHO minor criteria</b>			
Routable coma/prostration, n (%)	13 (16)	2 (18)	1
Parasitemia of more than 5%, n (%)	32/79† (41)	7/9† (78)	0.07
Bilirubin of more than 50 µM, n (%)	42 (51)	9 (90)	0.02
Temperature of more than 40°C, n (%)	17 (21)	5 (50)	0.06

*Definition of abbreviations:* DIC = disseminated intravascular coagulation; WHO = World Health Organization.

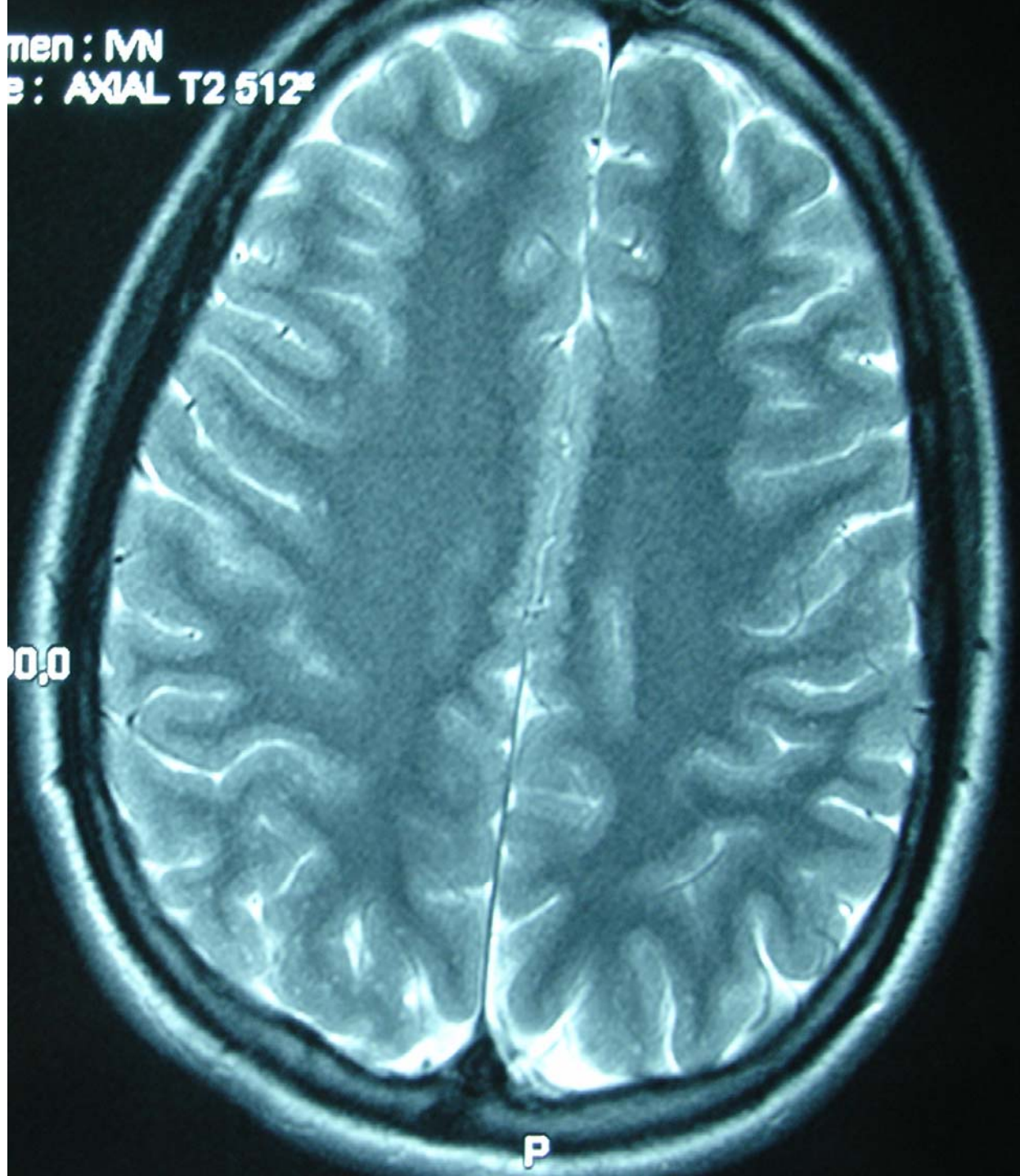
\* Remained statistically significant at the 5% level after adjustment for multiple comparisons.

† Number of patients with test performed.

Bruneel et al. *AJRCCM* 2003; 167: 684-689

⇒ Pas de séquelle neurologique

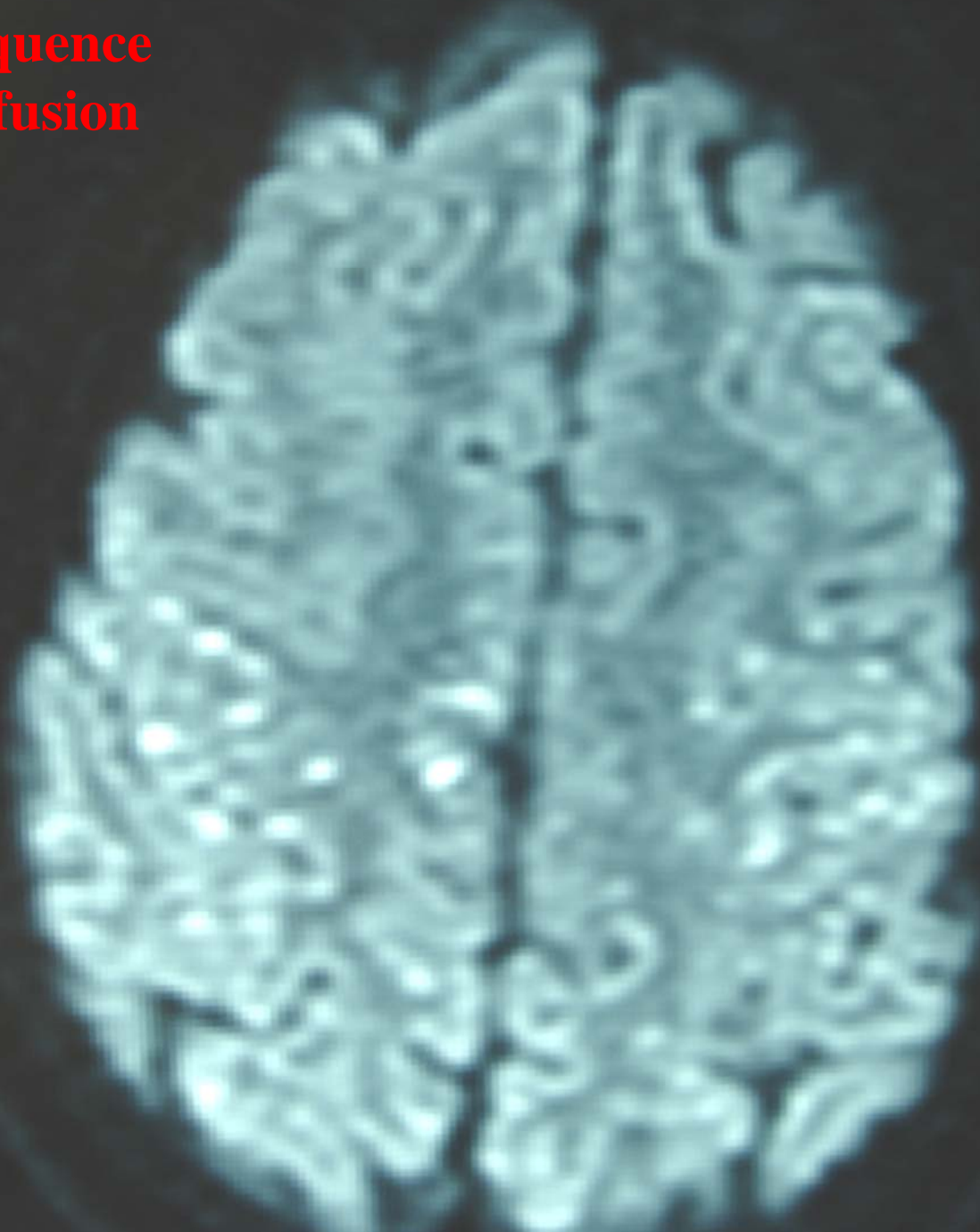
men : MN  
e : AXIAL T2 512°



0,0

P

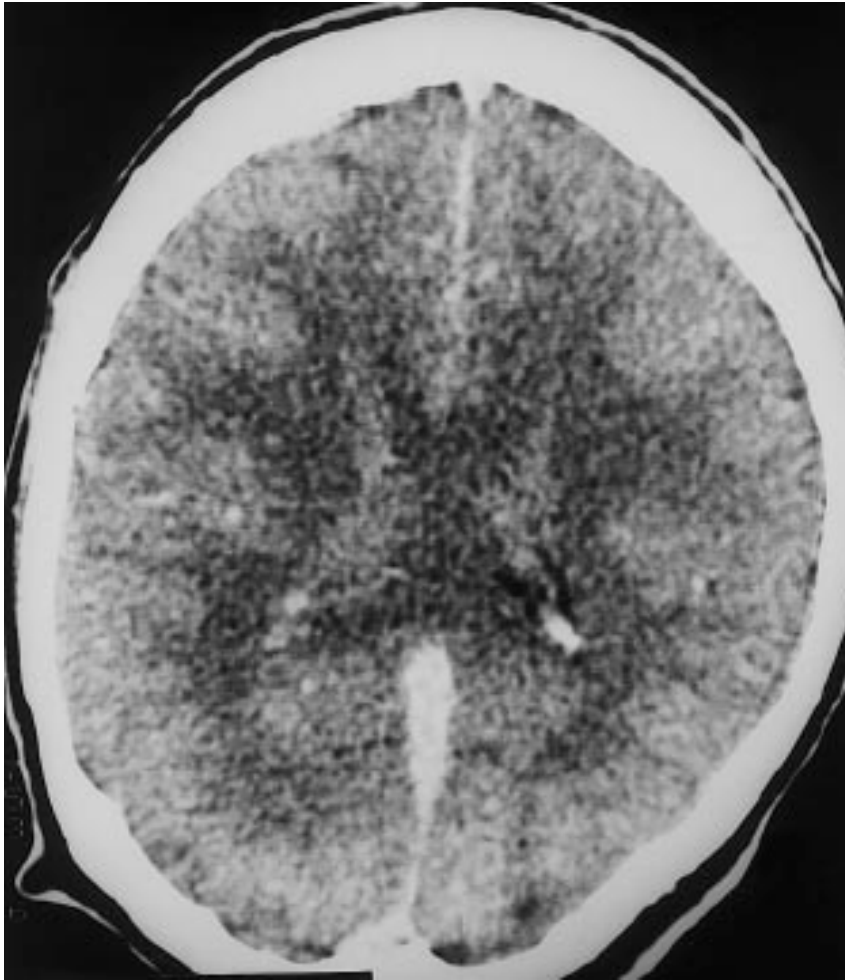
Séquence  
diffusion



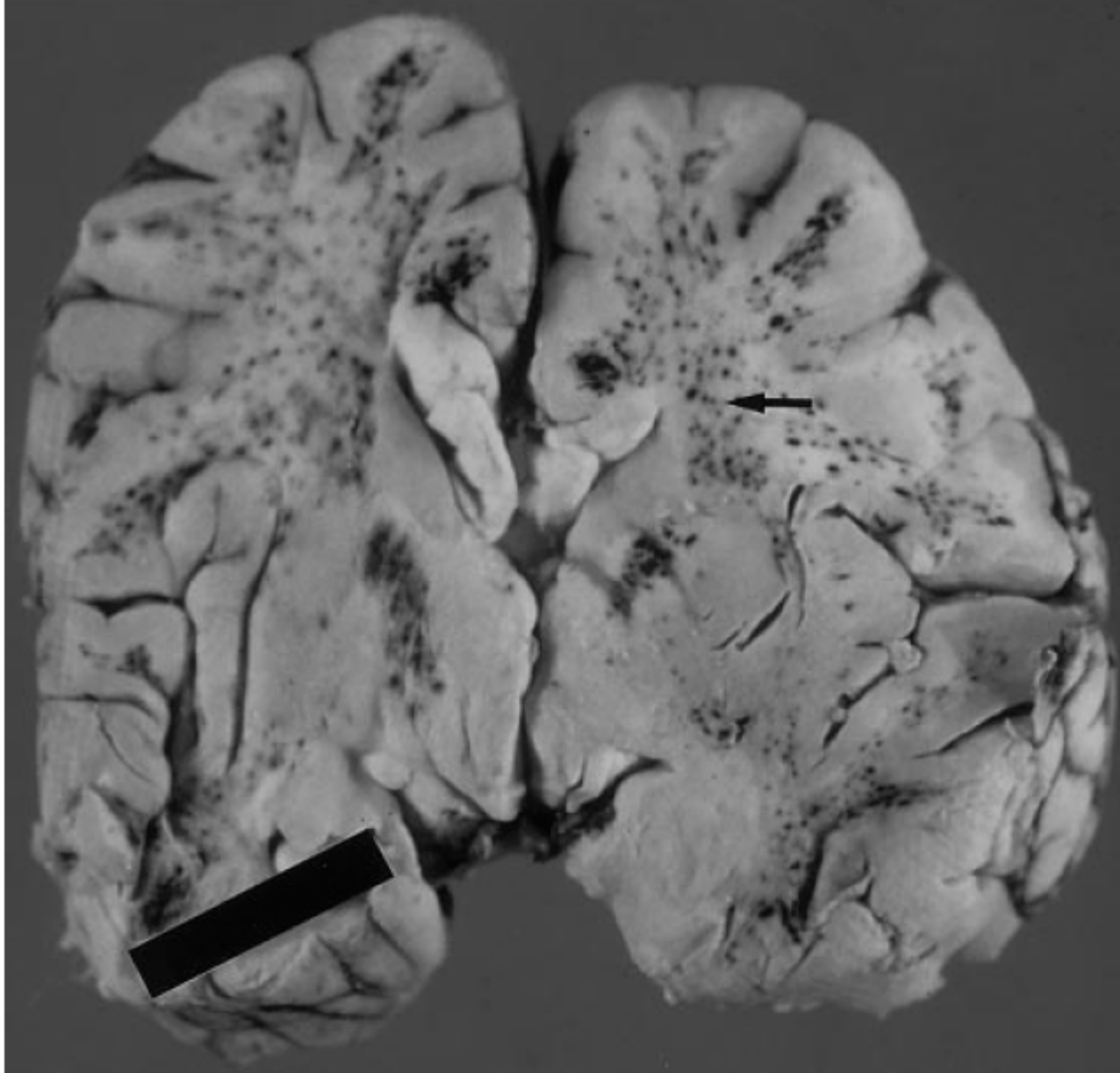
**Clinical Observations in 21 Patients with Cerebral Malaria**

Characteristic	CT Findings				P Value
	Normal (n = 7)	Diffuse Cerebral Edema (n = 8)	Diffuse Cerebral Edema and Bithalamic Hypoattenuation (n = 1)	Diffuse Cerebral Edema and Bithalamic and Cerebellar Hypoattenuation (n = 5)	
GCS score on admission*	10 (9–11)	9 (8–10)	6	4 (3–6)	<.001†
Day 1 APACHE II score*	7 (6–8)	21 (20–23)	21	26 (21–31)	<.001†
Parasite index (%)*	7 (1–15)	15 (5–25)	8	10 (8–12)	>.05†
Organ or system failure‡					
Renal	0	2	0	4	
Thrombocytopenia	0	1	0	1	
Disseminated intravascular coagulation	0	1	0	0	
Hepatic	0	3	0	2	
Acute respiratory distress syndrome	0	1	0	1	
Severe hemolysis§	1	4	1	2	
No. of organs or systems affected*	0 (0–1)	2 (1–2)	1	2 (1–3)	<.001†
Deaths‡	0	2	0	5	<.002

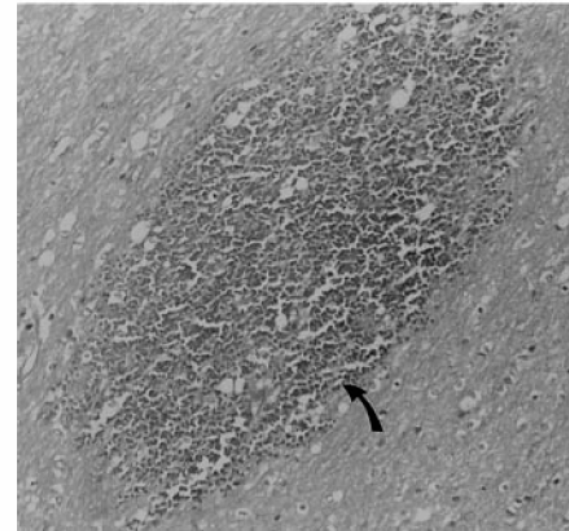
\* Data are the median score. Numbers in parentheses are the range.  
 † Two-tailed Spearman rank correlation test.  
 ‡ Data are number of patients.  
 § Hemoglobin level of 7 g/dL (70 g/L) or less or the patient required blood transfusions.  
 || Two-tailed  $\chi^2$  test for trend.



**Figure 1.** Contrast-enhanced transverse CT scan obtained on day 1 in a 31-year-old female patient shows effacement of cerebral cortical sulci and compression of the body of the ventricles, suggestive of generalized cerebral edema.



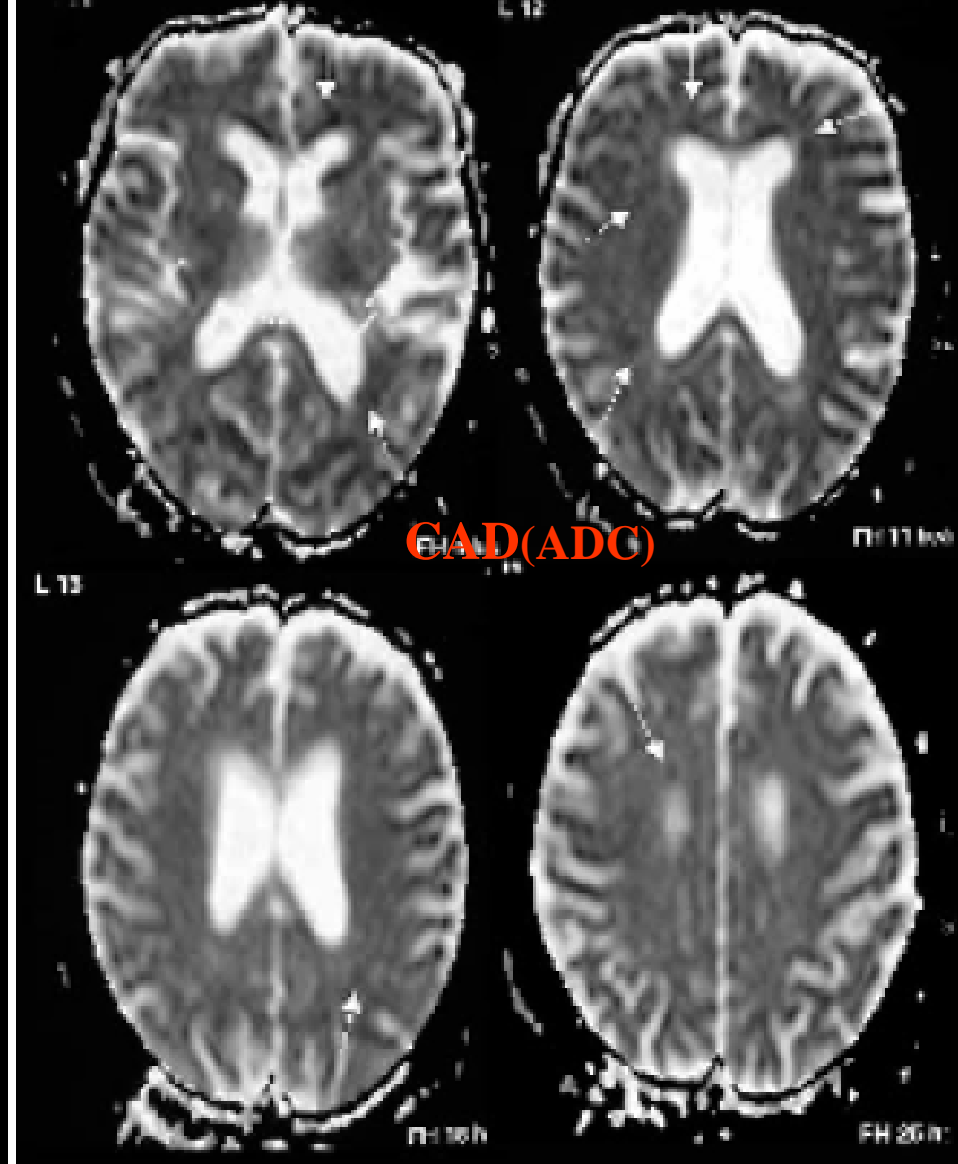
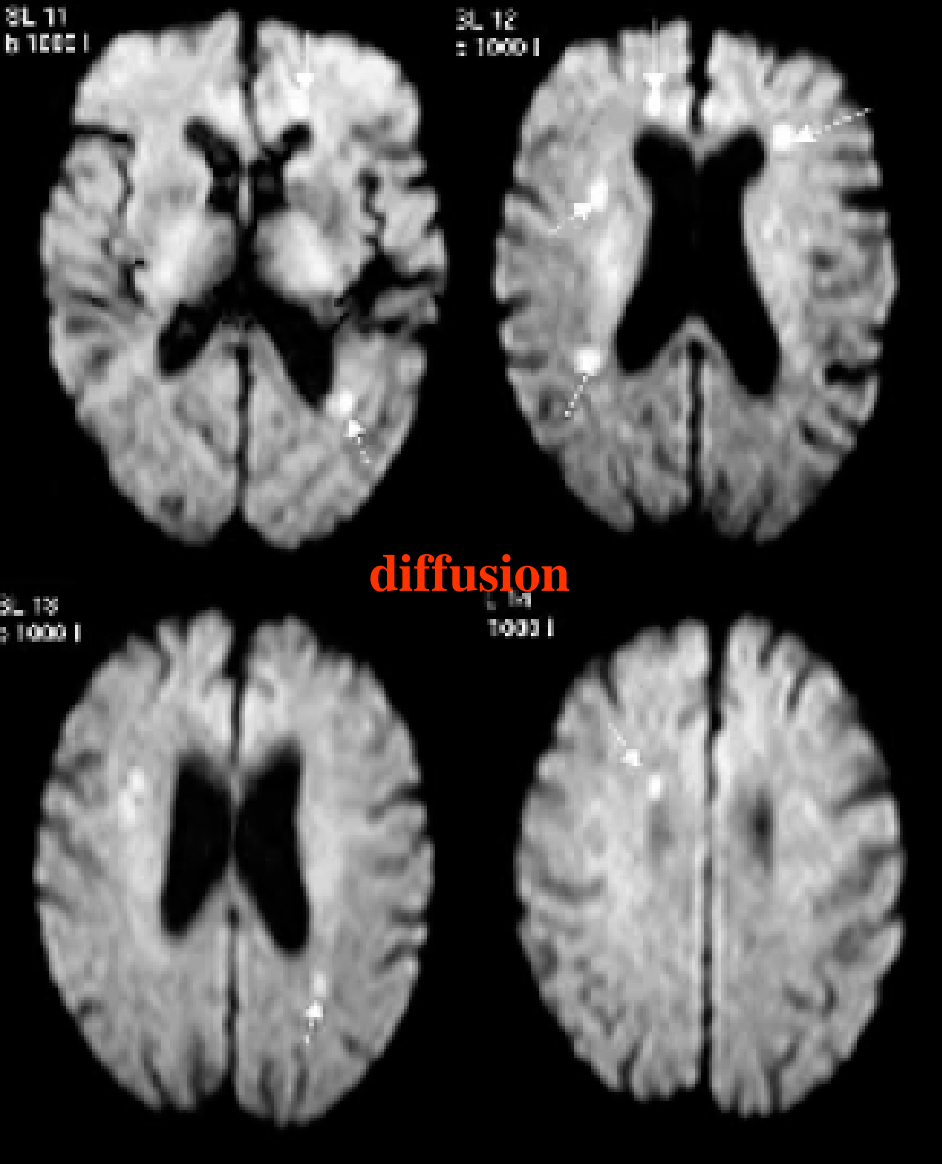
**Figure 2.** Postmortem coronal brain specimen obtained in the same patient reveals diffuse petechial hemorrhages (arrow) scattered throughout the cerebral parenchyma.



**Figure 6.** Photomicrograph shows petechial hemorrhage (arrow) in the white matter. (Hematoxylin-eosin stain; original magnification,  $\times 250$ .)

## FLAIR

**Nombreux hyper-Sg  
substance blanche  
non spécifiques  
sous corticaux  
et péri-V**



**Fig 1.** An 87-year-old woman with acute mental status change, fever, chills, dysphasia, dysarthria, and weakness. (A) Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance images show multiple foci of nonspecific high signal intensity in the subcortical and periventricular white matter. (B) Diffusion-weighted ( $b = 1000$ ) images show multiple high signal intensity foci (arrows). The lesions are in a distribution typical of acute embolic infarcts. (C) Apparent diffusion coefficient map images show corresponding low signals (arrows).

# Physio-pathologie de l'accès pernicleux « cerebral malaria »

- Séquestration des hématies parasitées (cytoadhérence, capillaires cérébraux)
- Activation système cytokines (« sepsis sévère » like ..)
- Anémie : hémolyse GR parasités (peu nbx ..) + lyse GR non parasités (CIC, complément) + non réponse EPO (réticulo bas, EPO élevée, récepteurs EPO ? ?)