



## Aspects cliniques et thérapeutiques du paludisme grave au service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana, Antananarivo.

### Clinical and therapeutic aspects of severe malaria at the Medical Intensive Care unit of the Joseph Raseta Academic Medical Center, Befelatanana Antananarivo

F RABENJARISON <sup>(1)\*</sup>, A VELOMORA <sup>(2)</sup>, A R N RAMAROLAHY <sup>(3)</sup>, N E RAVELOSON <sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de Réanimation des Urgences Chirurgicales, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Ampefiloha, 101 Antananarivo Madagascar

<sup>(2)</sup> Service de Réanimation et Bloc Opératoire, Centre Hospitalier Universitaire Tanambao, Antsirana Madagascar

<sup>(3)</sup> Service de Réanimation Médicale et Toxicologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Ampefiloha, 101 Antananarivo Madagascar

<sup>(4)</sup> Faculté de Médecine d'Antananarivo, BP 375, Antananarivo Madagascar

Soumis le 07 octobre 2017  
Accepté le 30 décembre 2018  
Disponible en ligne le 11 janvier 2019

#### RESUME

**Introduction :** Le paludisme est une infection parasitaire vectorielle endémique à Madagascar. L'évolution clinique de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* peut être fatale, caractérisée par une défaillance viscérale à prédominance cérébrale. L'objectif de cette étude est de décrire les aspects cliniques et thérapeutiques de paludisme grave. **Matériels et Méthodes :** Une étude rétrospective, descriptive a été effectuée de janvier 2015 à mars 2016 au service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana, Antananarivo Madagascar. Elle porte sur les patients présentant de paludisme grave. Nous avons relevé les paramètres sociodémographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients. Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel ExcelStat<sup>®</sup>. **Résultats :** Nous avons retenu 76 cas. La fréquence du paludisme grave était de 1%. L'âge moyen était de 30 ± 3 ans avec un sex-ratio de 2,61. La plupart des patients (87%) avaient un séjour en zone d'endémie palustre et 75% patients ont déjà pris des antipaludéens avant son hospitalisation. Les signes cliniques étaient dominés par les troubles de la conscience (100%) et la fièvre (95%). Le test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme a été fait et positif dans 82% de cas. Tous les patients (100%) ont été traités par la quinine selon le protocole de l'OMS. Le taux de mortalité était de 30%. **Conclusion :** La rapidité du diagnostic et du traitement est cruciale pour prévenir la mortalité du paludisme grave. L'artésunate par voie veineuse doit remplacer la quinine pour améliorer la prise en charge des patients.

**Mots clés :** Fièvre - Paludisme grave - *Plasmodium falciparum* - Soins intensifs - Troubles de la conscience.

#### ABSTRACT

**Background:** Malaria is a parasitic infection endemic to Madagascar. The clinical course of malaria *Plasmodium falciparum* can be fatal characterized by organ failure in brain dominance. The objective of this study was to describe the clinical and therapeutic aspects of severe malaria. **Materials and Methods:** A retrospective descriptive study was conducted from January 2015 to March 2016 at the Intensive Care Medical unit of the Joseph Raseta Academic Medical Center of Befelatanana, Antananarivo Madagascar. It addresses patients with severe malaria. We identified sociodemographic, clinical, paraclinical and treatment of patients. Data were collected and analyzed with ExcelStat<sup>®</sup> software. **Results:** We selected 76 cases. The frequency of severe malaria was 1%. The average age was 30 ± 3 years with a sex ratio of 2.61. Most patients (87%) were living in malaria endemic area and 75% of patients have already taken antimalarial before hospitalization. Clinical signs were dominated by the consciousness disorder (100%) and fever (95%). The rapid diagnostic test (RDT) for malaria has been done and positive in 82% of cases. All patients (100%) were treated with quinine according to the WHO protocol. The mortality rate was 30%. **Conclusion:** Early diagnosis and treatment is crucial to prevent mortality of severe malaria. Intravenous artesunate should replace quinine for improving the care of patients.

**Keywords:** Fever - Severe malaria - *Plasmodium falciparum* - Intensive care - Consciousness disorders.

#### INTRODUCTION

Le paludisme est une infection parasitaire vectorielle endémique à Madagascar. Cinq espèces de *Plasmodium* sont pathogènes pour l'homme (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*) [1]. L'évolution clinique de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* peut être fatale caractérisée par une défaillance viscérale à prédominance cérébrale. Le mécanisme principal est la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires des organes, particulièrement le cerveau [2].

Le paludisme grave est défini par un examen de goutte épaisse/frottis mince positif à des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* associé à au moins un critère clinique ou biologique de gravité [2]. L'objectif de cette étude est de décrire les aspects cli-

niques et thérapeutiques de paludisme grave.

#### MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, sur une période de 15 mois allant de janvier 2015 à mars 2016, réalisée dans le service de Réanimation Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (CHU-JRB), Antananarivo Madagascar.

Du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo, et de l'Université d'Antananarivo, Madagascar.

\*Auteur correspondant :

Dr. RABENJARISON Franklin

Adresse : Service de Réanimation des Urgences Chirurgicales  
Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy  
Andrianavalona, Ampefiloha  
101 Antananarivo Madagascar

Téléphone : +261 34 17 365 29

E-mail : rabenjarisonfranklin@gmail.com

car. Cette étude a porté sur les patients hospitalisés dans le service avec un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme ou un examen de Goutte Epaisse/Frottis Mince (GE/FM) positif associé à la présence d'au moins un critère clinique ou biologique de gravité. Nous avons exclu les patients dont les dossiers sont incomplets. Les paramètres relevés étaient l'âge, le genre, les antécédents des patients, les signes cliniques et biologiques présentés, les éléments de prise en charge et l'évolution des patients. Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel ExcelStat® pour les graphiques et les statistiques.

## RESULTATS

Sur 7746 dossiers des patients admis dans le service durant la période étudiée, nous avons trouvé 76 cas de paludisme grave, représentant 1% des admissions. L'âge moyen était de 30±3 ans. Nous avons constaté une prédominance masculine, avec un sex-ratio de 2,61. Parmi les 76 patients, 87% avaient eu une notion de séjour en zone d'endémie palustre, 25% (19 patients) avaient eu des antipaludéens avant son hospitalisation dont la quinine en intramusculaire (15 cas), de l'artésunate par voie orale (02 cas), du PALUDAR® (1 cas), et de la chloroquine (1 cas). La fièvre était observée chez 95% des patients et 5% avaient une hypothermie. Tous les patients ont présenté un trouble de la conscience et 36% ont un score de Glasgow inférieur ou égal à 8. Les autres signes neurologiques sont présentés dans le tableau I. Les signes respiratoires étaient représentés par les signes de détresse respiratoire aiguë (79%), SpO<sub>2</sub> inférieure à 90% (20%), râles crépitants diffus (7%) (cf. tableau II). Les signes cardiovasculaires étaient dominés par la tachycardie supérieure ou égale à 100/min (32%), les signes d'hypoperfusion périphérique (8%) à type de marbrure cutanée et des extrémités froides (cf. tableau III). Les autres signes cliniques étaient l'ictère (51% des cas), la pâleur (45%), l'hémoglobinurie macroscopique (16%) et le syndrome hémorragique (5%).

**Tableau I** : Répartition des patients selon les signes neurologiques.

Signes neurologiques	N	%
Troubles de la conscience	76	100
Obnubilation	13	17
Confusion	11	14
Crises convulsives	8	11
Raideur de la nuque	7	9
Agitation	3	4
Somnolence	4	4
Prostration	3	4
Hypotonie	2	3

L'hémogramme était réalisé chez 23 patients et 80% d'entre eux avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl. Une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm<sup>3</sup> était observée dans 30,8% de cas et une thrombopénie dans 40,4%. Le TDR était réalisé et positif chez 82% des patients et la GE/FM dans 18% des cas. Tous

les patients ont été traités par la quinine injectable selon le protocole de l'OMS. Les autres traitements étaient l'oxygénothérapie, l'intubation orotrachéale avec ventilation assistée (30%), l'apport hydroélectrolytique et énergétique (100%), l'antipyrétique par paracétamol (96%), l'antipyrétique par moyens physiques (82%). Le taux de mortalité était de 30%, 42% des patients étaient transférés en secteur d'hospitalisation et 28% exécutés.

**Tableau II** : Répartition des patients selon les signes respiratoires.

Signes respiratoires	N	%
Détresse respiratoire aiguë	60	79
Râles crépitants diffus	5	7
Ronchi diffus	4	5
SpO <sub>2</sub> < 90% à l'entrée	15	20
Cyanose	3	4

**Tableau III** : Répartition des patients selon les signes cardiovasculaires.

Signes cardiovasculaires	N	%
Tachycardie ≥ 100/mn	23	32
PA systolique < 90 mmHg à l'admission	4	5
PA imprenable à l'admission	2	3
Arrêt respiratoire à l'admission	3	4
Signes d'hypoperfusion périphérique*	6	8

\* : Marbrures cutanées; extrémités froides.

## DISCUSSION

Sur le plan épidémiologique, notre étude avait trouvé une fréquence de 1% de paludisme grave. L'âge moyen était de 30±3 ans, avec une prédominance masculine (sex-ratio de 2,61). Une étude de 2 ans (de mars 2006 à mars 2008) avec 61 cas de neuropaludisme sur 1803 hospitalisés dans le service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana avait trouvé une fréquence de 3,38%. Dans cette étude, l'âge moyen était de 35,3 ans et le sex-ratio était de 2 [3]. Concernant les antécédents des patients, 25% des patients avaient pris des antipaludéens avant son hospitalisation dont la quinine en intramusculaire (15 cas), l'artésunate par voie orale (02 cas), le PALUDAR® (1 cas) et la chloroquine (1 cas). L'étude réalisée Rakotoarivelo RA et al avait trouvé que 19 patients sur 61 ont déjà reçu des antipaludéens dont 14 cas de quinine à dose inadaptée, 5 cas d'automédication par chloroquine ou sulfadoxine-pyriméthamine [3]. L'automédication, l'allongement du délai de recours aux soins et le traitement inadéquat de l'accès palustre simple favorisent la survenue du paludisme grave.

Sur le plan clinique, la fièvre était observée chez 95% de nos patients. Nous avons également trouvé une prédominance des signes neurologiques à type de trouble de la conscience (100%), d'obnubilation (17%), de confusion (14%) et de convulsion (11%). Après les signes neurologiques, il y avait les signes de détresse respiratoires (79%), les signes cardiovasculaires avec tachycardie (32%), les signes d'hypo-

perfusion périphérique (8%), d'hypotension artérielle (5%). Rakotoarivelo RA et al ont trouvé une fièvre dans 94%, des signes neurologiques dans 59% des cas dont la convulsion dans 66,4%. La détresse respiratoire était retrouvée dans 70,5% [3]. D'un point de vue physiopathologique, l'accès palustre grave est associé à un phénomène de séquestration des globules rouges parasités qui adhèrent aux cellules endothéliales de l'hôte (cytoadhérence) ou aux globules rouges non parasités (« rosetting ») via des structures appelées « knobs » situées à la surface du globule rouge parasité [4]. Ce phénomène de séquestration parasitaire, lié à la cytoadhérence, a pour conséquence l'activation d'une cascade de phénomènes biologiques à l'origine de la pathogenèse de l'atteinte cérébrale de l'accès palustre grave, expliquant ainsi la prédominance des signes neurologiques dans notre étude. La cytoadhérence de l'endothélium ainsi que le « rosetting » réduisent la lumière des capillaires entraînant une occlusion du flux sanguin tissulaire et une hypoperfusion d'organes. L'hypoxie tissulaire et la diminution de l'élimination des produits métaboliques qui en résulte provoquent une atteinte d'organe ainsi qu'un état de choc et de l'acidose métabolique [5-6]. L'obstruction des capillaires et la production de toxines parasitaires (glycophosphoinositol ou GPI) induisent également une réaction inflammatoire locale liée au recrutement et à l'activation de polynucléaires neutrophiles, monocytes et plaquettes [7]. Enfin, l'activation des cellules endothéliales après cytoadhérence parasitaire est un autre mécanisme physiopathologique de l'accès grave. L'activation des plaquettes, la libération de facteurs tissulaires endothéliaux et la sécrétion de granules de Weibel-Palade contenant du facteur de Von Willebrand et de l'angiotensine 2 résultent de l'activation de l'endothélium et favorisent un état pro coagulant et l'altération de l'hémostase qui menace l'intégrité de la barrière endothéliale [5]. Par conséquent, l'obstruction du flux sanguin des capillaires issue de la séquestration des formes matures parasitaires induit une hypoxie tissulaire à l'origine de l'atteinte viscérale lors d'un accès palustre grave. La réaction inflammatoire locale engendrée, accompagnée d'une altération de l'hémostase, amplifient l'atteinte d'organes en perturbant l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique qui se rompt suite à l'apoptose des cellules endothéliales. Ce mécanisme physiopathologique de l'accès grave est retrouvé lors de l'atteinte cérébrale par le *Plasmodium falciparum* [5].

Concernant le traitement, nous avons constaté que la quinine était l'antipaludéen utilisé dans 100% de cas. Dans l'étude de Rakotoarivelo RA et al, la quinine était utilisée chez 59 patients et l'artémether injectable chez 2 patients [3]. La supériorité de l'artésunate par rapport à la quinine est démontrée par la littérature. D'après Laurent V et al, l'artésunate détruit les plasmodies avec une clairance plus rapide que la quinine. Il agit sur toutes les formes parasitaires (jeunes et matures) quand la quinine n'agit que sur les formes matures. Enfin, il agit aussi sur le cycle sexué du parasite ; ce qui n'est pas le cas de la quinine [2]. Deux grands essais cliniques (SEAQUAMAT et AQUA-

MAT) [8-9] ont prouvé que l'artésunate par voie intraveineuse (comparé à la quinine intraveineuse) réduisait significativement la mortalité au cours de paludisme grave, tout en étant mieux toléré et plus facile d'utilisation. Durant notre période d'étude, l'artésunate n'était pas disponible à la pharmacie de l'hôpital, pouvant expliquer ainsi le taux de mortalité élevé parmi nos patients (30%). Les traitements symptomatiques et la réanimation des différentes défaillances d'organes sont aussi des objectifs importants. Selon la littérature [10], ils pourraient diminuer la mortalité.

## CONCLUSION

Le paludisme grave est une infection parasitaire due au *Plasmodium falciparum*. Dans notre étude, elle atteint surtout les hommes avec un âge moyen de 30±3 ans. Les signes cliniques étaient dominés par la fièvre et des signes neurologiques. La rapidité du diagnostic et du traitement est cruciale pour améliorer le pronostic du paludisme grave. L'artésunate intraveineuse doit remplacer la quinine dans sa prise en charge. Les traitements symptomatiques et la réanimation des différentes défaillances d'organes sont aussi des objectifs importants.

## REFERENCES

1. Tarantola A, Eltges F, Ardillon V, Lernout T, Sissoko D, Kendjo E, et al. Le paludisme en France : métropole et outre-mer. *Médecine et maladies infectieuses* 2011;41(6):301-6. DOI: 10.1016/j.medmal.2011.02.004.
2. Laurent V, Hilly J, Bedel J, Planquette B, Legriel S, Troché G, et al. Paludisme grave d'importation de l'adulte. *Le Praticien en Anesthésie-Réanimation* 2014;18(1):5-12. DOI: 10.1016/j.pratan.2014.01.002.
3. Rakotoarivelo RA, Raveloson HFR, Andrianasolo R, Razafimahafa SH, Randria MJD. Aspects cliniques et thérapeutiques du paludisme grave de l'adulte en milieu hospitalier à Antananarivo, Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 2009;102(4):215-6. DOI: 10.3185/pathexo3361.
4. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4(12):827-40. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70247-7.
5. Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A. Cerebral malaria: what is known and what is on research. *Rev Neurol* 2012;168(3):239-56. DOI: 10.1016/j.neurol.2012.01.582.
6. Rasti N, Wahlgren M, Chen Q. Molecular aspects of malaria pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;41(1):9-26. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.01.010.
7. Argy N, Houzé S. Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. *Journal des Anti-infectieux* 2014;16:13-17.
8. Dondorp A, Nosten F, Stepniwska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9487):717-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67176-0.
9. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376(9753):1647-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61924.
10. Bruneel F, Laurent V, Bédos JP, Wolff M. Paludisme grave d'importation de l'adulte : quoi de neuf ? *Lettre d'Infectiologie* 2012;XXVII(6):234-8.