

Congrès National de Réanimation et d'Urgence

CREUF / CARUM

Ecole du Val-de-Grâce (Paris)

28-30 novembre 2007



Cas clinique militaire

Médecin principal André Nau

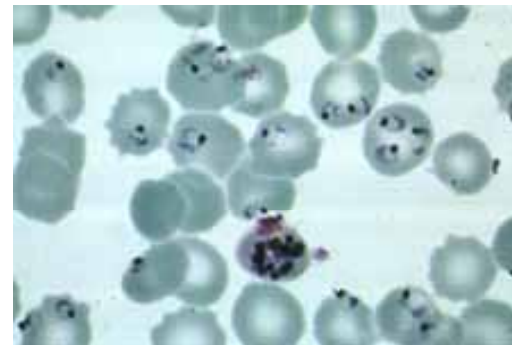
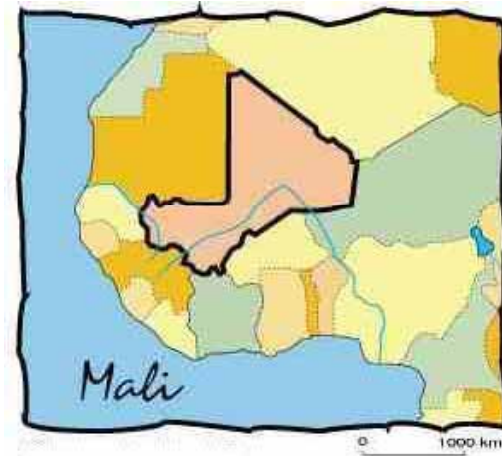
Service de Réanimation

HIA Laveran (Marseille)



Observation

- Mr L., 33 ans, aucun antécédent.
- Mali – 3 semaines – But touristique
- Pas de chimioprophylaxie antipalustre.
- Lendemain de son retour en France :
 - Hyperthermie, céphalées
- **Parasitémie 36 %**
 - *Plasmodium falciparum*



Observation

- **Glasgow = 15**
 - Céphalées
- **SpO₂ = 100 % AA**
- **FC 110 bpm**
PA = 110/60 mmHg
- **T° = 38°C**
- **ECG : QT = 0,28 s**
- **RP sans anomalie**
- **DTC**

Biologie

- **GB 13.700/mm³** – Hb 13,7 g/dL –
Plaquettes 55.000/mm³
- **TP 59%** - TCA 35,9''/33'' – Fib 4,28 g/L
- **Ionogramme, urée, créatinine normaux**
- **Bilirubine 46 µmol/L**
ASAT 105 UI/L – ALAT 94 UI/L
- **Lactates 3,78 mmol/L**
- **CRP 124,7 mg/L**
- **pH normal**
- **Hémoglobinurie négative**

Prise en charge

- **Quinine IV**
 - Dose de charge de 16 mg/kg en perfusion de 4 heures
 - 8 mg/kg toutes les huit heures en perfusions de quatre heures
 - Contrôles de la quininémie
- **Le soir de l'admission :**
 - Défaillance hémodynamique★
 - Remplissage vasculaire
 - + Noradrénaline - Picco® - Sv_cO₂
 - Défaillance neurologique★
 - Glasgow < 8
 - → IOT sous sédation – DTC
- **55.000 plaquettes/mL★**
 - **Drotrecogine alfa activée (Xigris®)** 24 µg/kg/h pendant 96 heures
- **HSHC 200 mj/j PSE**



Evolution

- **J2 : 20% - J3 : 0,02%**
- **J4 PaO₂/FiO₂ = 160 – PEP - DV**

- **J5 – ↑ Noradrénaline**

- **J7 – Extubation** Pas de
défaillance
rénale

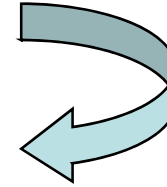
- **J8 – Parasitémie nulle**
→ Arrêt de la Quinine

- **J13 – Transfert en service**

- **Séquelles : Ø**



Paludisme



En France

6500-7000 cas /an (80% Afrique)

84,4% *Plasmodium falciparum*

Paludisme grave 2-5% (100-130 cas/an)

Mortalité 12,6 % (10-15 décès / an)

Legros F. BEH 2006

Dans le Monde

100 millions d'impaludés

Mortalité 1,5 à 2,7 millions / an ?

OMS. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000 ; 94

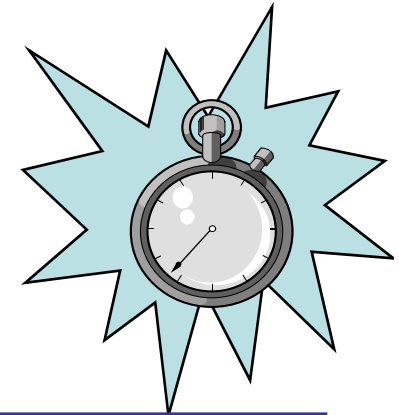
Suppl 1 : 1-90





Paludisme grave d'importation de l'adulte non immun

« syndrome de dysfonction(s) d'organe(s) et/ou de dysfonction(s) métabolique(s), secondaires à la présence intra-érythrocytaire de *P. falciparum* »



- Formes asexuées de *Plasmodium falciparum* dans le sang
+ un des critères de gravité :
 - OMS 2000
 - RPC SPILF 2007
- En France métropolitaine
 - Voyage en zone d'endémie
 - Défaillance multiviscérale en France
- Chez l'adulte non immun, le paludisme grave réalise une **défaillance multiviscérale** similaire à celle observée dans les états infectieux graves bactériens

Critères de paludisme grave de réanimation de l'adulte.	
Dysfonctions d'organes	
Défaillance neurologique	score de Glasgow < 15 ± neuropaludisme = Score de Glasgow < 10
Défaillance respiratoire	PaO ₂ < 60 mmHg en air ambiant (FiO ₂ = 21 %) ± ALI* = PaO ₂ /FiO ₂ < 300 ± ARDS** = PaO ₂ /FiO ₂ < 200
Défaillance hépatique	bilirubinémie totale > 50 µmol · L ⁻¹
Défaillance cardiovasculaire	pression artérielle systolique < 80 mmHg ± choc septique = persistance après expansion volémique jugée adéquate
Défaillance rénale	diurèse < 0,5 mL · kg ⁻¹ après réhydratation avec créatininémie > 265 µmol · L ⁻¹ (> 30 mg · L ⁻¹)
Défaillance hématologique	hémoglobine plasmatique < 7 g · dL ⁻¹
Défaillance de l'hémostase	saignement anormal et plaquettes < 20 g · dL ⁻¹ CIVD*** clinique ou biologique
Dysfonctions métaboliques	
Acidose métabolique	bicarbonates plasmatiques < 15 mmol · L ⁻¹ ± acidémie = pH < 7,35
Acidose lactique	lactates plasmatiques > 5 mmol · L ⁻¹
Hypoglycémie	glycémie < 2,2 mmol · L ⁻¹ (< 0,4 g · L ⁻¹)

* ALI = Acute lung injury ; ** ARDS = Acute respiratory distress syndrome ; *** CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée.

Saïssy – Conf Actu SFAR 2007

Petrognani – Med Mal Infect 2006

Troubles de la conscience

Séquestration des hématies parasitées par *Plasmodium falciparum* dans les capillaires

Cyto-adhérence *knobs* + *rosetting*

Adhésines plasmodiales
(PfEMP1,...)

Récepteurs endothéliaux
(ICAM-1,...)



Adhésines plasmodiales
(PfEMP1)

Récepteurs spécifiques
(CR1)

Augmentation de la viscosité



Ralentissement du flux sanguin dans les capillaires

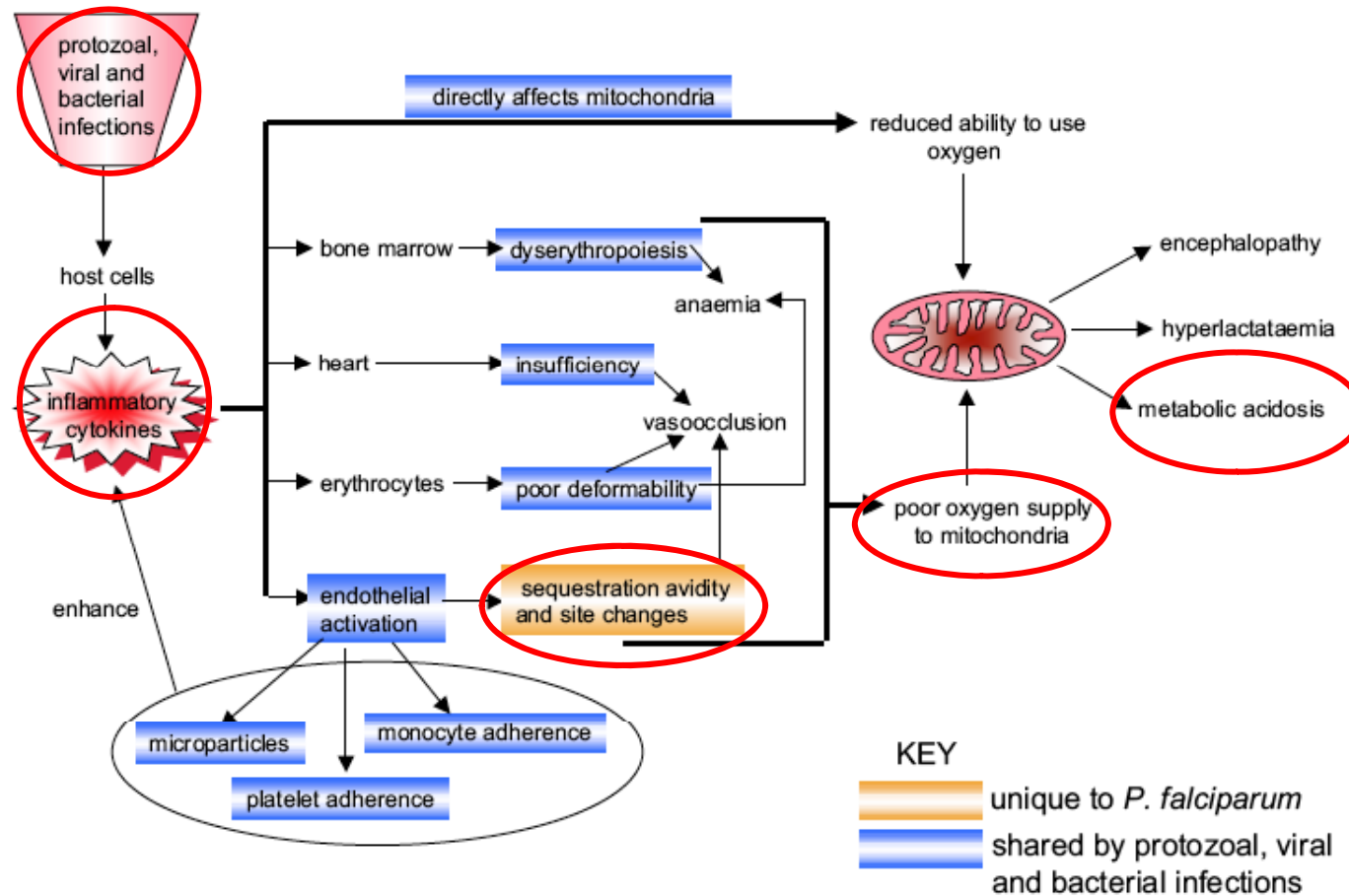


Défaillance multiviscérale

- Chest 1992
- Consensus SFAR/SRLF « Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère » 2005
- **Sepsis grave**
 - SIRS
 - + Infection
 - + Défaillance d'organe ou fonctionnelle

Variables	Définitions
Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	<p>Température > 38,3°C ou < 36°C</p> <p>Pouls > 90 c/mn, >2DS pour l'âge</p> <p>Fréquence respiratoire > 20 c/mn, >2DS pour l'âge</p> <p>Glycémie > 7,7 mmol/L</p> <p>Leucocytes > 12 000/mm³ ou < 4 000/mm³ ou > 10 % de formes immatures</p> <p>Altération des fonctions supérieures</p> <p>Temps de recoloration capillaire >2 sec, >5 sec</p> <p>Lactatémie > 2 mmol/L</p>
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	<p>Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratoire : PaO₂/FIO₂ < 300, FIO₂ > 0.5 pour SpO₂ > 92% - Rénale : Créatininémie > 176 µmol/L, >2Xnormale ou oligurie - Coagulation : INR > 1,5, >2 - Hépatique : INR >4, Bilirubine > 78 µmol/l transaminases >2X normale - Thrombocytopenie : < 10³/mm³, 8X10⁴/mm³ - Fonctions supérieures : Score de Coma de Glasgow < 13, <11
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg, >40 ml/kg

Séquestration + Inflammation



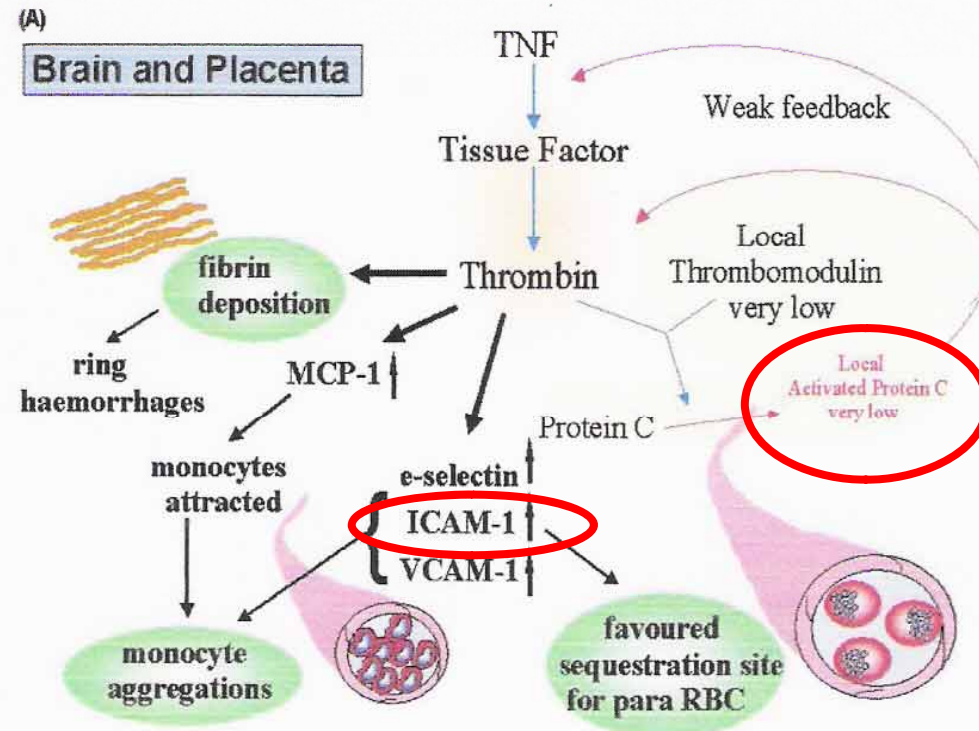
Clark, Malaria Journal 2006

Inflammatory cytokines cause blood elements to adhere to endothelium

Troubles de la coagulation

Malaria Journal 2006, 5:85

<http://www.malariajournal.com/content/5/1/85>



Clark, Malaria Journal 2006

Protéine C activée

➤ Protéine C activée recombinante humaine (drotrécogine alfa activée) :

- ✓ patients adultes
- ✓ sepsis sévère
- ✓ plusieurs défaillances d'organe
- ✓ prise en charge conventionnelle optimale

➤ Mortalité à J28 : 30,8% à 24,7%

Bernard NEJM 2001

➤ Efficace quel que soit le micro-organisme en cause

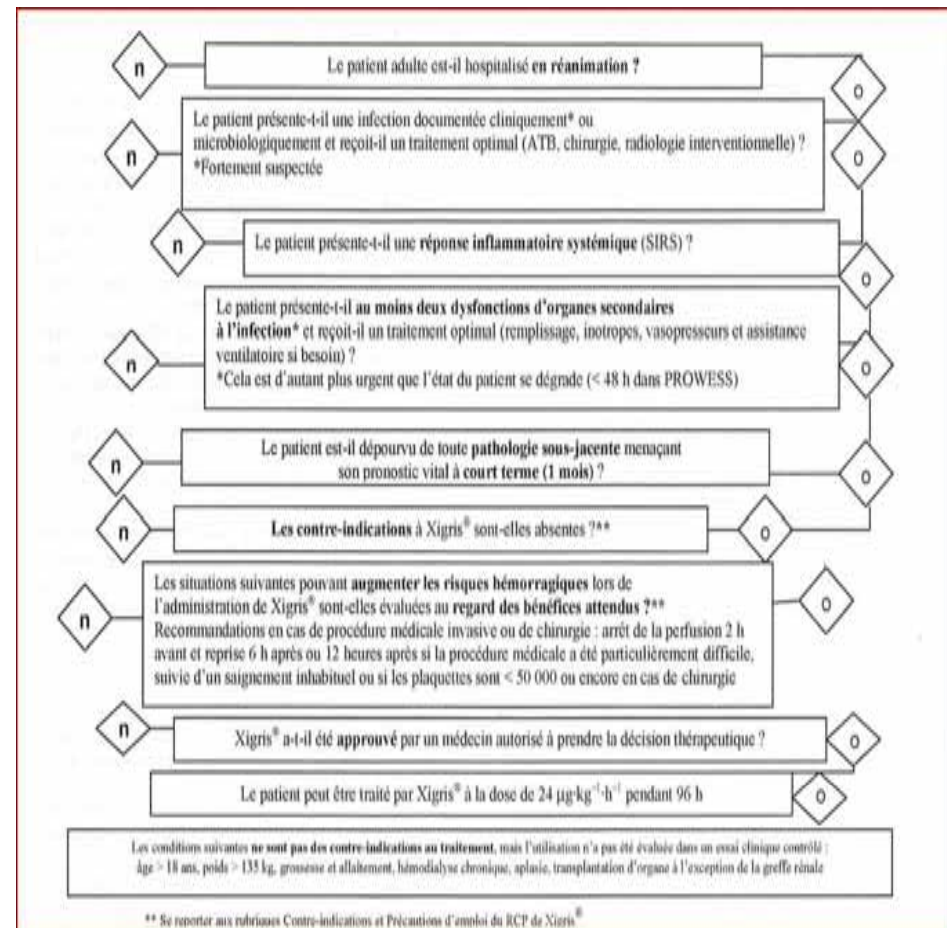
Opal *Clin Infect Dis* 2003

➤ Action à la fois antithrombotique, profibrinolytique et anti-inflammatoire

Bernard *NEJM* 2001

➤ Sepsis : SRIS à une infection bactérienne, virale, parasitaire ou fongique

Bone *Chest* 1992



Bernard GR et al. *N Engl J Med* 2001

Drotrecogin alfa (activated) in severe falciparum malaria

Kendrick BJ, Gray AG, Pickworth A, Watters MP.

Department of Intensive Care Medicine, Great Western Hospital, Marlborough Road, Swindon, Wiltshire SN3 6BB, UK.

Drotrecogin alfa (activated) is a drug licensed for the treatment of severe sepsis. We describe the care of a 61-year-old man who developed multi-organ failure secondary to severe falciparum malaria infection with parasitaemia levels of 40%. Included in his care were an exchange blood transfusion and an infusion of Drotrecogin alfa (activated). **Within hours of starting the infusion of Drotrecogin alfa (activated), the patient's clinical condition stopped deteriorating.** Steady improvement followed with weaning from ventilatory assistance on day 14 post admission. The patient made a full recovery and was discharged home following rehabilitation. The indications for Drotrecogin alfa (activated) and the appropriateness of its use in severe malaria with multi-organ failure are discussed. Drotrecogin alfa (activated) may be a useful treatment in patients with multi-organ failure resulting from severe malaria.

Y a-t-il une place pour la protéine C activée (Xigris®) dans le traitement du paludisme grave d'importation de l'adulte ?

Is there a place for activated protein C (Xigris®) in the treatment of severe imported malaria in the adult?

Mots clés : Drotrecogine alfa activée ; Paludisme grave d'importation

Keywords: Drotrecogin alpha (activated); Severe imported malaria

Le paludisme d'importation est un accès palustre survenant au retour d'un séjour en zone d'endémie. En France métropolitaine, le nombre de cas est estimé à 6000 en 2004, avec 84 % d'accès à *Plasmodium falciparum*, dont une centaine de formes graves et 20 décès par an. Le nombre de patients gardant des séquelles, en particulier neurologiques, n'est pas connu. Le paludisme grave est défini par la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à au moins un des critères de gravité édités en 2000 par l'OMS [1]. Ces critères de gravité sont de deux types, cliniques et biologiques. Certains

**Nau, AFAR Oct 2006
(Observation Septembre 2005)**



Bruneel, AFAR 2007



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur w



Annales Françaises d'Anesthésie et

Lettre à la

Place de la protéine C activée (Xigris®) au cours du paludisme grave d'importation : bien peser le rapport bénéfice/risque

Activated protein C (Xigris®) during severe imported malaria: look at benefit/risk ratio

Mots clés : Protéine C activée ; Paludisme grave ; Choc ; Thrombopénie

Anaesth Intensive Care. 2007 Jun;35(3):428-32.

The use of activated protein C in severe Plasmodium falciparum malaria.

Rankin LG, Austin DL (Intensive Care Unit, Whangarei Base Hospital, Whangarei, New Zealand)

1. Mesures d'urgence - Orientation hors détresse vitale*

90 minutes
50 minutes

- Monitoring minimal
- O₂ pour SpO₂ ≥ 95 %
- REMPLISSAGE :
Cristalloïdes : 500 ml/15^e répétés
qsp PAM > 65 mmHg *ou cf. âge*
volume : 60 ml/kg/sur 1 h
- Prélèvements standardisés
- Contrôle du foyer infectieux

- Normalisation hémodynamique
- Pas de comorbidité
- Pathologie infectieuse de bon pronostic
- Lactate < 4 mmol/l

OUI

NON

- Unité de surveillance continue : objectifs :
- PAM > 65 mmHg *ou cf. âge*
- Diurèse > 0,5 mL/kg/h

NON

2. Réanimation - Objectifs et Moyens

Moyens

- KT central et artériel
- Ventilation mécanique

- Bilan sanguin (lactate, test ACTH)
- Prélèvements microbiologiques

- Contrôle du foyer infectieux
- Traitement par HSHC

O
B
J
E
C
T
I
F
S

N
O
N

A
T
T
E
I
N
T
S



R
É
É
V
A
L
U
A
T
I
O
N

Poursuite remplissage
et noradrénaline ?

- Transfusion qsp Hb > 8g/dl
- Remplissage compl. si réserve de précharge
- Dobutamine (adrénaline) selon monitoring hémodynamique

Objectifs

Absence d'hypoperfusion clinique
+
PAM > 65 mmHg *ou cf. âge*
+
Diurèse > 0,5 ml/kg/h

SvcO₂ > 70 %

O
B
J
E
C
T
I
F
S

A
T
T
E
I
N
T
S

3. Adaptation des traitements

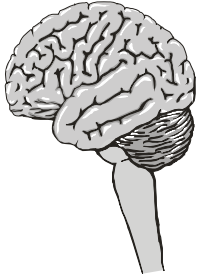
- Maintien des objectifs
- Arrêt corticoïdes si patient répondeur
- Désescalade thérapeutique si stabilisation avérée
- Envisager vasopressine si inefficacité noradrénaline
- *Discuter inhibiteurs phosphodiestérase*

*Les éléments spécifiques à l'enfant sont en italique et en rouge

Consensus SFAR/SRLF
« Prise en charge
hémodynamique du sepsis
sévere » 2005

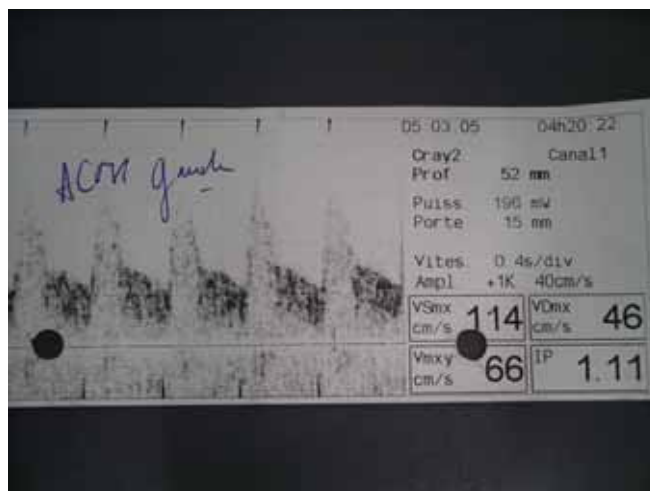
♂ / ♀	M	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	M	M	M
Age	15	48	52	56	71	62	45	63	43	42	33	24	48	57	52	41
Délais 1 ^{er} signe /réa	4	1	3	3	3	5	6	3	10	6	4	6	6	7	5	3
Motif/réa	IRA	coma	coma	coma	coma	EME	coma	coma	EM E	SDR A	coma		EME			SIRS
Parasitémie à l'entrée %	15	25	5	5	10	50	3	2	20	10	36	23	1	38	26	5
ventilation																
EER																
transfusion																
Séjour en réa	10	56	15	40	60	3	45	24	21	20	12	2	6	3	7	20
évolution		Séq. neuro	Séq. mot.		Séq. neuro	DC D	Séq. neuro								DC D	

Cas cliniques 2001/2007 Réanimation Laveran



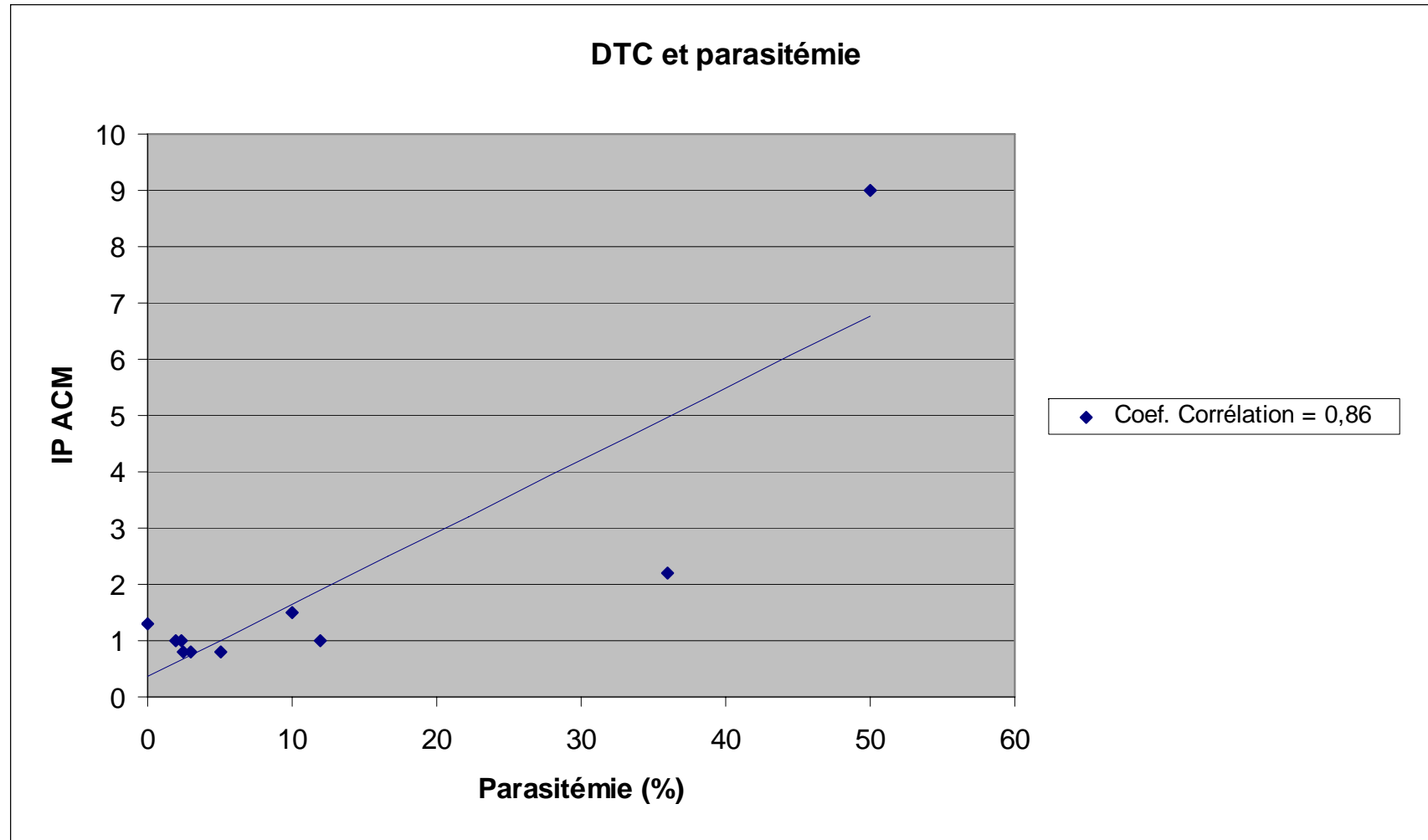
Surveillance de la vascularisation cérébrale ?

- Newton CR et al. *Pediatr neurol* 1996 ; 15 : 41
 - DTC (enfants)
- Angel G et al. *Med trop* 1997 ; 57 , Suppl 3 : 76
 - PIC



Nau et al, JMARU 2006

- **Dix patients**
- **40 ± 13 ans (19- 62), sex ratio: 0,9**
- **SAPS II : $34,3 \pm 10$ (20-53)**
- **Score de Glasgow : 10 ± 4 (14-3)**

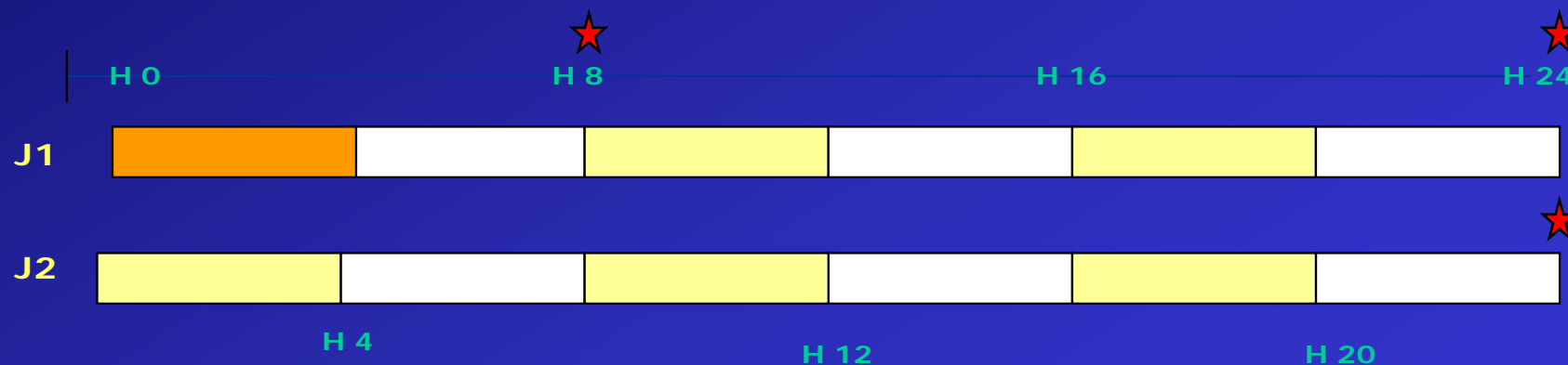


Traitement étiologique : **débuter aux urgences**

Quinine IV : Quinimax® (1 ampoule 4 ml = 500 mg)

Dose de charge : 16 mg/kg dans 500 ml de SG 10 % sur 4 H

Traitement d'entretien : 8 mg/kg toutes les 8 heures sur 4 H



★ Quininémie totale HPLC (10-15 mg/L)

Pharmacocinétique de la quinine

Liaison à 85 % aux protéines plasmatiques

Quinine libre 15 % ⇒ efficacité et toxicité

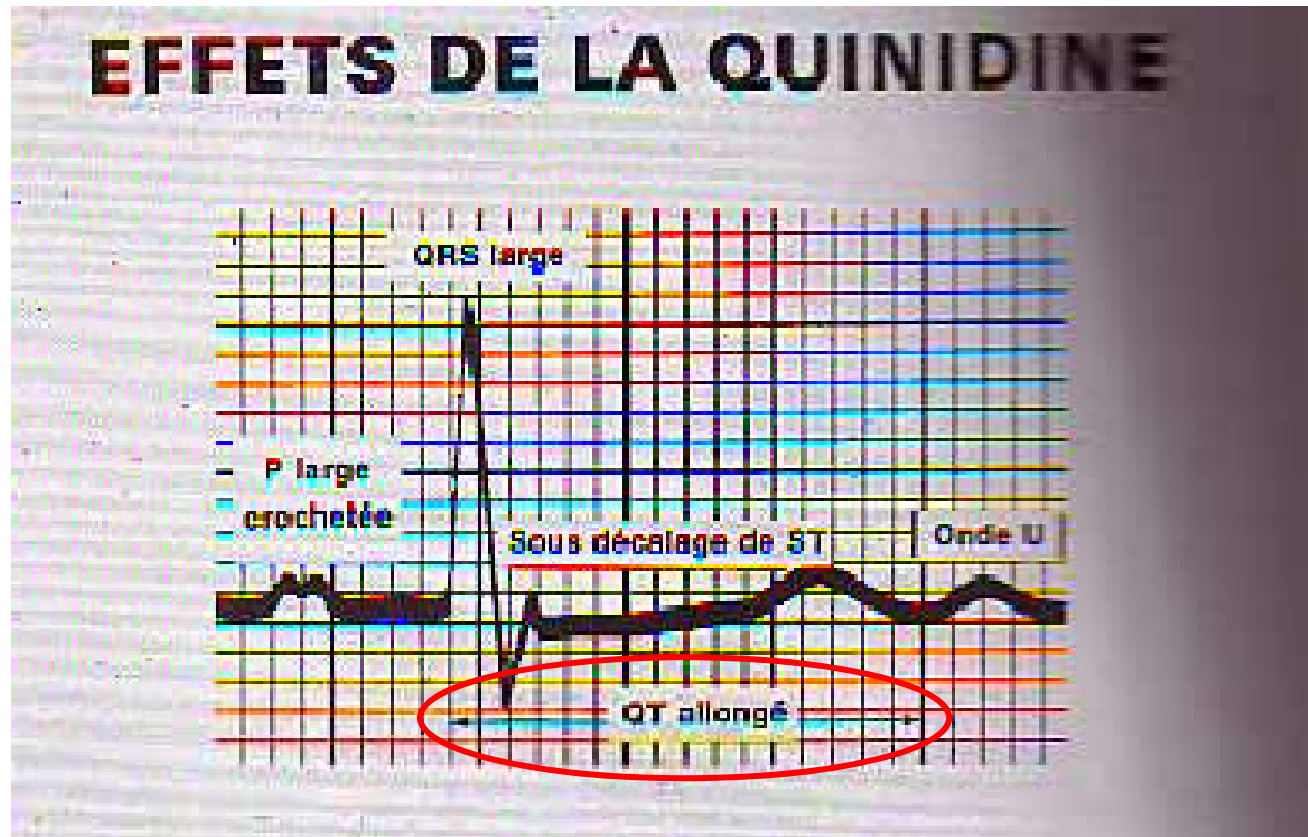


Métabolisation hépatique à 80 %

Élimination urinaire 20 %

Élimination biliaire 80 %

Adaptations posologiques : en pratique



$$QTc = QT / \sqrt{RR} (\leq 440\text{ms})$$

Conclusion

Paludisme grave ↔ Sepsis sévère

HSHC ?

HDFHD ?