

Paludisme grave d'aéroport à Plasmodium falciparum compliquant un syndrome d'activation macrophagique : à propos d'un cas.

Macrophage activation syndrome in a patient affected by Plasmodium falciparum Aeroport malaria

Fatma Cheikhrouhou¹, Rania Ammar², Samar Bellili², Ines Jdidi³, Mabrouk Bahloul², Ali Ayadi¹, Mounir Bouaziz²

1- Laboratoire de parasitologie mycologie- CHU Habib Bourguiba- Sfax/ université de sfax/ Faculté de médecine de Sfax

2- Service de réanimation polyvalente- CHU Habib Bourguiba- Sfax/ Université de Sfax/ Faculté de médecine de Sfax

3- Laboratoire d'hématologie biologique- CHU Habib Bourguiba- Sfax/ Université de Sfax/ Faculté de médecine de Sfax

RÉSUMÉ

Le paludisme est un problème mondial. L'infection par Plasmodium falciparum peut provoquer une défaillance multi-viscérale, surtout si le diagnostic n'est pas fait à temps.

Le syndrome d'activation macrophagique est un syndrome clinico-biologique causé par une prolifération excessive de lymphocytes T. Ce syndrome n'est pas une complication fréquente de l'infection par Plasmodium falciparum. Nous rapportons un cas de paludisme grave d'aéroport chez un homme âgé de 62 ans qui s'est compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique.

Le patient a été traité par la quinine intraveineuse pendant sept jours, les catécholamines, l'expansion volumique, la ventilation mécanique, la sédation et la dialyse. L'évolution a été marquée par le décès du patient dans un tableau de défaillance multi-viscérale.

La survenue du paludisme des aéroports souligne la nécessité de sensibiliser les cliniciens à la prise en compte du paludisme chez les personnes fébriles, même lorsqu'elles ne se sont pas rendues dans une zone d'endémie. Les cliniciens doivent être conscients du syndrome d'activation macrophagique lorsque le paludisme ne répond pas au traitement conventionnel, car un diagnostic précoce et un traitement rapide peuvent réduire considérablement la mortalité associée à cette maladie.

Mots-clés

Paludisme d'aéroport grave, Plasmodium falciparum, syndrome d'activation macrophagique, unité de soins intensif

SUMMARY

Malaria is a worldwide problem. Infection with Plasmodium falciparum may cause a multi-organ-failure, especially if the diagnose wasn't at time.

Macrophage activation syndrome is a clinical and biological syndrome caused by an excessive proliferation of T lymphocytes. Plasmodium falciparum infection was rarely reported as a cause of this syndrome reported in the literature. We report a case of severe airport malaria in a 62-year-old man complicated by Macrophage activation syndrome. The patient was treated with intravenous quinine for seven days, catecholamine, volume expansion, mechanical ventilation, sedation and dialysis. But the evolution was marked by a multi-organ failure leading to the death of the patient.

The occurrence of airport malaria stresses the need for sensitization of clinicians for considering malaria in febrile individuals even when they have not traveled to an endemic area. Clinicians should be aware of Macrophage activation syndrome when malaria does not respond to conventional therapy, since early diagnosis and prompt treatment may dramatically reduce the mortality associated with this condition.

Key-words

Airport malaria, Plasmodium falciparum, macrophage activation syndrome, intensive care unit

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, due à l'infestation des hématies par des protozoaires (hématozoaires) appartenant au genre *Plasmodium* [1]. Elle représente un fléau mondial [1]. La gravité de la maladie varie en fonction de l'espèce plasmodiale. Seul *Plasmodium falciparum* est à l'origine de formes létales [1]. C'est une pathologie qui est éliminée en Tunisie depuis 1979 [1]. De ce fait c'est un diagnostic auquel il faut penser même en dehors des zones d'endémie. Tout retard de diagnostic et du traitement aggrave le pronostic. De plus, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication exceptionnelle de cette infection. Les quelques cas décrits dans la littérature sont survenus surtout chez les jeunes enfants [2-6]. *Plasmodium falciparum* [2,3] et *Plasmodium vivax* [4] étaient les espèces les plus incriminées. Nous rapportant une observation exceptionnelle de paludisme d'aéroport compliquée d'un SAM.

OBSERVATION

Il s'agit de Mr L. âgé de 62 ans, originaire de Zarzis (sud tunisien), vivant en France qui est de retour en Tunisie depuis 1 mois. L'histoire de sa maladie remontait à un mois, marquée par un tableau de gastro-entérite fébrile non améliorée par le traitement symptomatique. L'examen clinique a trouvé un malade conscient, fébrile à 39°C, tachycarde à 125 battement/mn présentant une petite splénomégalie. Le bilan biologique a montré une anémie à 7 g/dl d'hémoglobine et une thrombopénie à 59000 plaquettes /ml. La CRP a été de 232 mg /l. Une reprise de l'interrogatoire a retrouvé la notion d'habitation près d'un aéroport (Marseille, France) sans notion de voyage vers une zone d'endémie. Un paludisme des aéroports a été suspecté et le frottis sanguin a confirmé la présence de trophozoïtes et de gamétocytes de *P. falciparum* avec une parasitémie > à 10%.

Le malade a été hospitalisé en réanimation et a été mis sous dihydrochloride de quinine à la dose de 20 mg/kg comme dose de charge puis 10 mg/kgx3 /j comme dose d'entretien pendant 7 jours. Le patient a présenté un ictère cutanéomuqueux avec bilirubinémie à 295 mmol/l, un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec des images alvéolo-interstitielles bilatérales à la radiographie thoracique nécessitant le recours à la ventilation mécanique. Le monitoring hémodynamique par le moniteur PICCO

a montré un profil hyper-kinétique avec un indice de fonction contractile (IFC) à 7,5 /mn, des résistances vasculaire effondrée (RVS) 1014 dyn/s/cm⁵ /m² avec des indices dynamique d'hypovolémie (la variation du volume d'éjection systolique (VVE) et la variation de la pression pulsée (VPP) >13%). Le patient a nécessité un remplissage vasculaire et sa mise sous fortes doses de noradrénaline. L'acidose métabolique organique lactique avec lactate à 9 mmol/ a été en faveur d'une défaillance hépatique. La numération formule sanguine a montré une bi-cytopénie avec une anémie normochrome normocytaire hémolytique sévère à 4,6 g/dl et une thrombopénie sévère à 35000/ml ; nécessitant la transfusion sanguine. La défaillance rénale avec insuffisance rénale anurique (urée à 31 mmol/l et créatinine à 300 µmol/l) a nécessité le recours à l'épuration extra- rénale avec des séances quotidiennes. Des frottis sanguin de contrôle ont montré une diminution de la parasitémie à 1% mais persistance des gamétocytes. La Primaquine n'a pas été administrée. L'évolution a été marquée par la persistance d'une bi-cytopénie avec une anémie à 7 g/dl et une thrombopénie à 35000/ml. Un syndrome d'activation macrophagique a été suspecté. Il a été confirmé par l'association d'autres critères clinico-biologique à savoir la fièvre ≥ 38,5°, la splénomégalie, une hyper-triglycéridémie à 5 mmol/l, une hyper-ferritinémie à 3094 µg/L et l'image d'hémophagocytose à la ponction sternale (figure1). L'évolution été marqué par le décès du patient au dixième jour d'hospitalisation dans un tableau de défaillance multi- viscérale.

DISCUSSION

L'originalité de cette observation revient au mode de transmission inhabituelle du paludisme d'aéroport ainsi qu'à l'issue fatale suite à un paludisme grave par *P falciparum* compliqué d'une réactivation macrophagique [7].

Le paludisme des aéroports n'est pas un événement exceptionnel. Entre 1969 et 1999, 89 cas ont été signalés en Europe principalement en France, en Belgique, en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne, en Suisse et au Royaume-Uni [1]. La transmission s'est produite par les piqûres d'anophèles originaires de pays impaludés et transportés dans les avions qui en proviennent. La plupart des patients infectés vivaient près ou ont travaillé dans un aéroport international. Pour notre patient, l'aéroport de Marseille est relié par des vols réguliers à de nombreuses capitales de pays d'Afrique de l'ouest

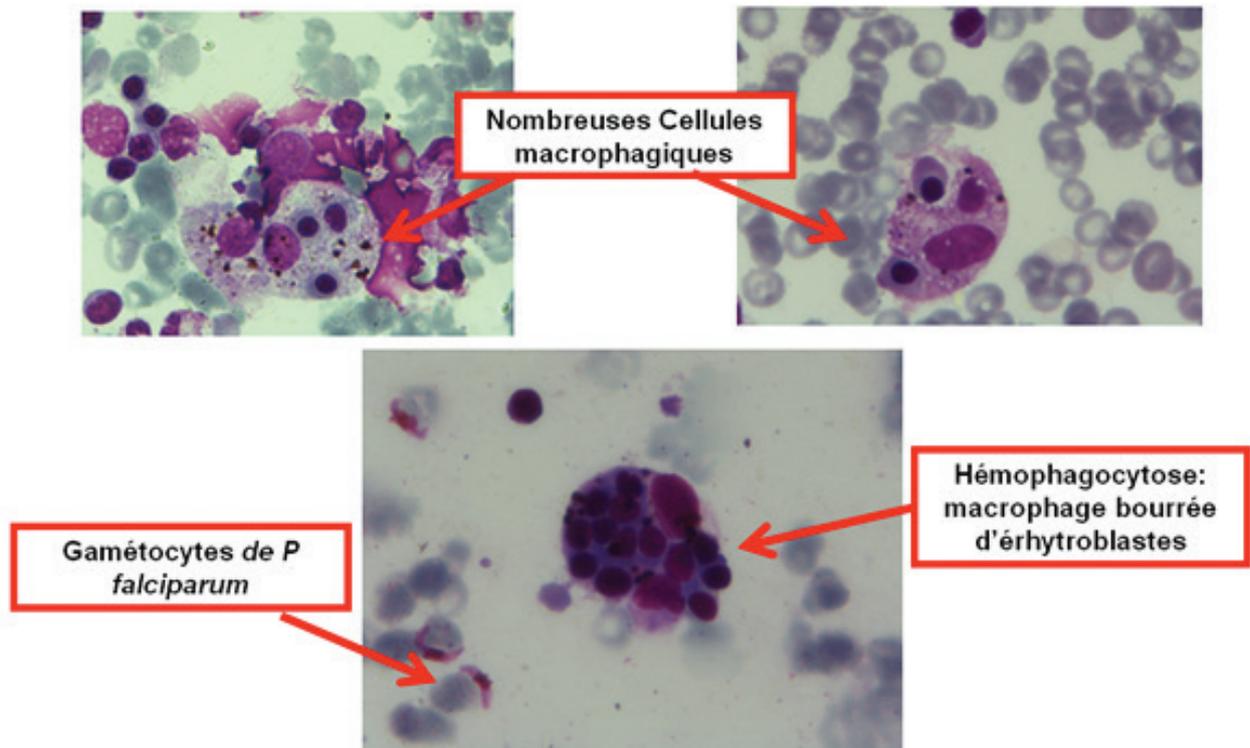


Figure1 : Ponction stérile : image d'hémophagocytose : macrophage bourré d'érythroblastes

Bone marrow smear: hemophagocytosis: macrophage stuffed with erythroblast

où la transmission du paludisme est commune comme Abidjan, Bamako, Dakar, Nouakchott et Ouagadougou. De plus, les conditions locales, notamment les températures en juin 2015 correspondant à la période supposée de contamination (moyenne 23°C, intervalle: 17°C à 31°C), étaient propices à la survie et l'activité de l'importation vecteurs de moustiques [8].

Le Paludisme d'aéroport se produit principalement en été de juin à septembre, lorsque les conditions climatiques sont favorables aux moustiques. Le moustique femelle infecté quittant l'avion peut survivre assez longtemps et peut être dispersé par le vent de 7 à 15 km; voire plus loin par les véhicules et les bagages. Les cas, contractés chez des sujets vivant dans des pays non endémiques et n'ayant pas fréquenté les zones d'endémie palustre, posent le problème d'une maladie peu fréquente qui n'est pas systématiquement recherchée dans les examens de laboratoire. Par conséquent, les cas sont diagnostiqués tardivement. A cause de ce retard, de l'espèce *Plasmodium falciparum* généralement en cause, et de l'absence de

prémunition des patients, les présentations cliniques et biologiques décrites sont généralement sévères aboutissant à un paludisme grave [1-3,8]. Le décès suite à un paludisme d'importation survient dans 0.2% à 3% des cas selon les études [7].

C'est le cas pour notre patient, qui vient s'ajouter aux 4 cas colligés en 2013. L'apparition du paludisme aéroportuaire en Tunisie souligne la nécessité de sensibiliser les cliniciens à la recherche du paludisme chez les individus fébriles, même quand ils n'ont pas voyagé à une zone endémique en particulier chez les employés de l'aéroport ou des personnes vivant à proximité d'aéroports internationaux. De même il faut insister sur la désinfection efficace des avions provenant de zones endémiques [8]. La prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* repose sur l'artésunate intraveineuse en première intention selon les recommandations du Haut conseil de la santé public (HAS) depuis février 2013 [1,4-6,9-12]. La quinine prescrite chez notre patient, constitue une alternative thérapeutique [1,9]. Une dose unique de

Primaquine à 0,75 mg/kg est à prescrire obligatoirement [1,9,11,12].

Le syndrome d'activation macrophagique n'est pas une complication fréquente du paludisme mais sa pathogénie est en rapport avec l'inflammation sévère [2,13]. Il est lié à une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, ce qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires [2]. Quatorze cas ont été rapportés dans la littérature essentiellement chez l'enfant surtout à *P. vivax* et *P. falciparum* [2-6,13]. Un seul cas a été décrit en Tunisie en 2014 [2].

CONCLUSION

La sévérité du paludisme aéroportuaire s'explique par la fréquence de *Plasmodium falciparum* infectant des individus non immuns et un retard de diagnostic souvent important. Les avions provenant de zone d'endémie doivent être systématiquement désinsectisés.

Le syndrome d'activation peut être une complication non spécifique du paludisme grave. La prise en charge de cette association passe par un traitement curatif du paludisme. Pour l'activation macrophagique tout de même, un traitement immunomodulateur est parfois indispensable.

RÉFÉRENCES

1. Guide national de la prise en charge du paludisme en Tunisie 2016.
2. Trifi A, Terra A, Abdellatif S et al . Haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome - related to severe malaria: rare association. Tunis Med 2014;92:515-6
3. Vinoth PN, Thomas KA, Selvan SM, Suman DF, Scott JX. Syndrome hémophagocytaire associée à une infection par *Plasmodium falciparum*. Indian J Pathol Microbiol 2011;54(3):594-6.
4. Albaker W. Acute *Plasmodium vivax* malaria presenting with pancytopenia secondary to hemophagocytic syndrome: case report and literature review. J Family Community Med 2009;16(2):71-3
5. Ohnishi K, Mitsui K, Komiya N et al. Clinical case report: *falciparum* malaria with hemophagocytic syndrome. Am J Trop Med Hyg 2007;76(6):1016-8.
6. Zvulunov A, Tamary H, Gal N. Pancytopenia resulting from hemophagocytosis in malaria. Pediatr Infect Dis J 2002;21(11):1086-7.
7. LÜthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: A literature review. Travel Med Infect Dis 2015;13:48-60.

8. Siala E, Gamara D, Kallel K, Daaboub J, Sandrine Houzé F, Bouratbine A, Aoun K. Airport malaria: report of four cases in Tunisia. Malar J 2015;14:42. DOI 10.1186/s12936-015-0566-x
9. Organisation mondiale de la santé. La prise en charge du paludisme grave: guide pratique 2013.
10. Argy N, Houzé S. Paludisme grave de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. J Anti Infect 2014;16:13-7.
11. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomized trial. Lancet 2005;366:717-25.
12. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen ICE et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomized trial. Lancet 2010;376:1647-57.
13. Trapani S, Canessa C, Fedi A, Giusti G, Barni S, Montagnani C et al. Macrophage activation syndrome in a child affected by malaria: the choice of steroid. Int J Immunopathol Pharmacol 2013;26(2):535-9.