

# Issue fatale chez un patient coinfecté par le VIH et la malaria

## *Fatal outcome in a patient coinfected by malaria and HIV*

**P. Féron<sup>1</sup>, P. Dechamps<sup>2</sup> et D. Konopnicki<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Service des Urgences, <sup>2</sup>Service des Soins intensifs, <sup>3</sup>Service des Maladies Infectieuses, C.H.U. Saint-Pierre, ULB

### RESUME

*La malaria importée est une pathologie due principalement au Plasmodium falciparum. Pour les patients porteurs de comorbidités comme le VIH ou se croyant immunisés, le risque de malaria est plus sévère. Nous présentons le cas d'un patient porteur du VIH avec une malaria cérébrale d'évolution mortelle, malgré une diminution rapide de sa parasitémie grâce à l'utilisation d'Artesunate. Ce cas décrit les relations VIH-malaria, souligne la place de l'Artesunate, et insiste sur l'importance des mesures de prévention d'acquisition de la malaria auprès de toute personne VIH voyageant vers les zones endémiques.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 515-9*

### ABSTRACT

*Imported malaria is a pathology mainly due to Plasmodium falciparum. For patients with comorbidities, such as HIV or believing themselves immune, the risk of malaria is more severe. We present the case of a HIV patient carrier with a cerebral malaria of letal evolution despite a rapid decline in its parasitaemia using Artesunate. This case describes the relationship HIV-malaria, stresses the place of Artesunate, and insist on the importance of preventive measures for malaria acquisition for any person with HIV traveling to endemic areas.*

*Rev Med Brux 2017 ; 38 : 515-9*

*Key words : human immunodeficiency virus (HIV), malaria, co-infection, artesunate*

### INTRODUCTION

En Europe, environ 5.000 cas de malaria importée sont diagnostiqués annuellement, soit chez des touristes revenant de zones endémiques, soit chez des nouveaux migrants, soit encore chez des personnes ayant visité leur famille ou leurs amis dans leur pays d'origine<sup>1</sup>. Ces derniers ont un risque plus de huit fois supérieur d'acquérir une malaria importée comparé aux touristes, probablement en raison d'une perception moindre du risque d'acquérir une malaria<sup>1</sup>. Cependant, en cas de malaria à *Plasmodium falciparum* chez des voyageurs, l'évolution peut être sévère voire mortelle, si le diagnostic et la prise en charge sont retardés<sup>2</sup>.

Les populations des régions endémiques ont une immunité naturelle à la fois humorale et cellulaire (médiée par les lymphocytes T CD4), acquise lors de leurs différentes infections. Cette immunité acquise, pouvant contribuer à une réduction de la charge

parasitaire, des symptômes cliniques et de la prévalence d'une malaria sévère<sup>3</sup>, se perd cependant après 2 ans lorsqu'un individu quitte la zone endémique.

L'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et la malaria coexistent souvent, en raison de la haute prévalence du VIH dans ces zones endémiques<sup>4</sup>, où une grande partie des patients ne bénéficient pas d'un traitement antiviral et où les patients coinfectés ont une immunité acquise à la fois humorale et cellulaire contre le *Plasmodium falciparum* moindre que les patients VIH-négatifs. Ceci peut augmenter le risque d'une parasitémie plus élevée et donc la survenue d'une forme de malaria plus sévère<sup>5</sup>.

Nous présentons le cas d'un patient VIH-positif, vivant en Belgique depuis 20 ans et ayant séjourné un mois en République Démocratique du Congo (RDC), qui présente à son retour une malaria cérébrale avec une parasitémie très élevée.

## CAS CLINIQUE

Un patient Congolais âgé de 60 ans, vivant en Belgique depuis plus de 20 ans, se présente aux urgences d'un hôpital bruxellois pour confusion, céphalées, pyrexie, vomissements, douleurs abdominales apparues 5 jours au préalable alors qu'il était encore en République Démocratique du Congo (RDC) pour un voyage d'un mois.

Il est alors confus (13/15 au score de Glasgow : E3V4M6), pyrétique à 37,5°C. Ce patient a pour antécédents une hypertension artérielle et un diabète de type II traité par metformine 500 mg 2xj, avec une hémoglobine glyquée à 6,2 %. Par ailleurs, il présente une infection par le VIH diagnostiquée en 1999 au stade SIDA lors d'une encéphalite à *Cryptococcus neoformans* et alors qu'il a 28 lymphocytes T CD4/mm<sup>3</sup> et une charge virale à 510.000 copies (cp)/ml. Il a bénéficié depuis lors d'une thérapie antirétrovirale dont la dernière consiste en Atazanir®, Ritovaniir®, Ténofovir®, Abacavir® et Lamivudine®. Le dernier bilan sanguin réalisé avant son départ montrait une charge virale à 43 cp/ml et un taux de lymphocyte T CD4 à 198/mm<sup>3</sup>.

Le patient signale que la prophylaxie antimalarique par Méfloquine®, prescrite avant son départ, a été prise de façon irrégulière. La prise de sang aux urgences montre une thrombopénie, des troubles de la coagulation, une hyperbilirubinémie et un syndrome inflammatoire important (tableau). Une goutte épaisse confirme le diagnostic de malaria avec 22 % de *Plasmodium falciparum* (figure). Le scanner cérébral est normal.

Un traitement intraveineux (IV) par sulfate de quinine (20 mg/kg) associé à une antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulinique est débuté.

Le patient étant suivi dans notre institution pour son infection par le VIH, il est transféré 6 heures après son admission aux urgences, dans l'unité de soins intensifs (USI). A son arrivée, le patient est très somnolent (Score de Glasgow 6/15), n'a pas de signe méningé et est pyrétique (38,5°C). La ponction lombaire est normale. Une nouvelle parasitémie montre un taux de 15 % (figure). Le patient bénéficie alors d'un traitement IV par Artesunate à une dose de 2,4 mg/kg, qui sera répétée à 12, 24 et 48 heures.

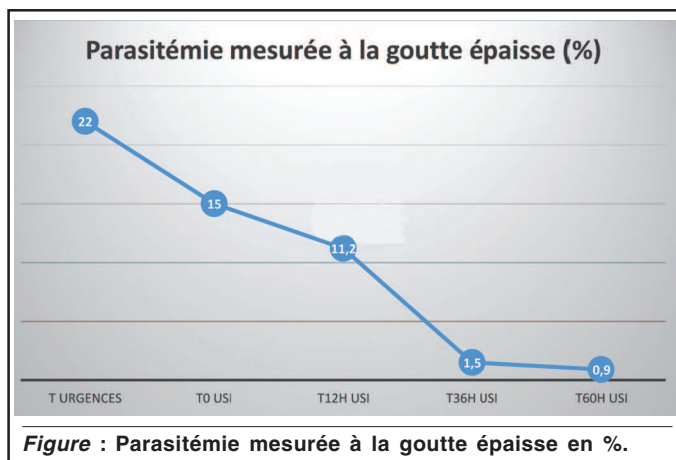
36 heures après son admission à l'USI, alors que sa parasitémie est à 1,5 % (figure 1), le patient présente un mal épileptique avec en état post-critique, un score de Glasgow à 3/15. Il est alors sédaté, intubé, ventilé et mis sous Lévétiracétam® et Phénytoïne IV. Le scanner cérébral réalisé montre un œdème cérébral diffus avec un effacement du quatrième ventricule et une exophtalmie de grade II avec hypodensité du vitré à droite.

Dans l'heure qui suit, le patient développe un choc cardiogénique et septique, qui nécessite l'administration d'amines vasopressives et l'élargis-

**Tableau : Evolution des paramètres biologiques.**

	Urgences	USI Temps 0	USI Temps 12h	USI Temps 36h	USI Temps 60h
HB (g/dl)	10,6	10,5	10,4	11,1	8,4
GR (x10 <sup>6</sup> /µl)	3,60	3,60	3,50	3,90	2,90
GB (x10 <sup>3</sup> /µl)	12900	13000	11910	23020	19480
PTT(%)	56	57	59,9	43,5	38,5
Plaquette (x10 <sup>3</sup> /µl)	67	64	81	130	128
Urée (mg/dl)	47	76	127	178	177
Créatinine (mg/dl)	1,09	1,84	2,20	4,77	5,55
GFR (ml/min)	69	40	32	13	10
GOT (UI/L)	50	52	380	682	1599
GPT (UI/L)	35	35	43	81	464
Bilirubine Totale (mg/dl)	4,5	4,5	2,8	3,6	4,4
LDH (UI/L)	512			4652	6308
CPK (UI/L)	312		241	1069	1269
CRP (mg/L)	328	301,5	285,2	425	337,4
Glycémie (mg/dl)	110	152	179	268	190

GFR = glomerular filtration rate



sement du spectre antibiotique (pipéracilline + tazobactam et amikacine). A la 48<sup>e</sup> heure d'USI, le patient aggrave son insuffisance rénale avec anurie, développe une insuffisance hépatique, une coagulopathie, une anémie hémolytique, une acidose métabolique sévère et une rhabdomyolyse. Le score SOFA est à 16. La glycémie reste toujours au-dessus de 150 mg/dl (tableau).

A la 60<sup>e</sup> heure, le patient présente un coma dépassé confirmé par l'examen physique et une échographie cérébrale montrant un flux pendulaire au niveau sylvien. La parasitémie est alors de 0,9 % (figure). Le patient décède 8 heures plus tard, soit 68 heures après son admission à l'USI.

## DISCUSSION

La plupart des cas de malaria dans le monde sont attribuables au *Plasmodium Falciparum* (90 %), qui est également responsable des cas les plus sévères<sup>6</sup>. Dans les régions endémiques, les individus développent une immunité partielle secondaire aux expositions répétées<sup>7</sup> au parasite, immunité qu'ils perdent s'ils quittent les régions endémiques pour une longue période<sup>6</sup>. Le temps que cette immunité acquise se perde chez des migrants en région non endémique est très débattu. Certains disent que cette immunité disparaît endéans 2 ans<sup>8</sup> ; d'autres après plusieurs années. Bouchaud *et al.* décrivent une augmentation de risque de malaria sévère après 14 ans<sup>9</sup>, une autre étude en Italie décrit cette même augmentation pour des résidents de plus de 13 à 19 ans<sup>10</sup>. Enfin une étude en Suède<sup>11</sup> la décrit pour une période de plus de 10 ans. Quoiqu'il en soit notre patient était depuis plus de 19 ans en Belgique.

Cette immunité acquise partielle contribue à présenter des tableaux cliniques moins sévères avec une parasitémie de plus faible ampleur<sup>3</sup>. L'immuno-dépression due au VIH diminue aussi significativement cette immunité acquise contre la malaria dans les régions endémiques, comme le montre une étude au Rwanda comparant des adultes coinfectés par le VIH et la malaria à des patients monoinfectés par la malaria<sup>5</sup>.

L'infection par le VIH et la malaria coexistent souvent en raison de la haute prévalence du VIH dans les zones endémiques de malaria<sup>4</sup>. L'infection par le VIH et la sévérité de l'immunodéficience cellulaire sont également associées à une augmentation de la prévalence de la malaria et de sa sévérité<sup>7</sup>. Une étude au Malawi a montré qu'un taux de lymphocyte T CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> est associé à une présentation plus sévère de la malaria<sup>7,12</sup>. Une étude française comparant la sévérité de la malaria importée d'une région endémique entre des patients VIH-positif et des patients VIH-négatif, a montré que les patients avaient une malaria plus sévère si leur taux de lymphocytes T CD4 était inférieur à 350/microl<sup>13</sup>.

Le taux de lymphocytes T CD4 de notre patient était inférieur à 200/mm<sup>3</sup> avant son voyage, ce qui l'exposait davantage à une malaria potentiellement plus sévère. En outre, il souffrait d'un diabète de type II qui a été décrit comme un facteur de risque d'acquisition plus fréquente de malaria en raison d'une baisse partielle de l'immunité cellulaire, mais aussi à des changements des odeurs attirant plus les moustiques et d'une hyperglycémie sanguine favorisant la multiplication parasitaire<sup>14</sup>.

La malaria sévère de l'adulte essentiellement due au *Plasmodium falciparum* se présente avec un tableau clinique aigu pouvant s'accompagner de signes de sévérité et de dysfonctions organiques importantes. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit comme critères de malaria sévère en 2000<sup>15</sup> : la malaria

cérébrale (avec un score de Glasgow < 11, une prostration, de multiples crises d'épilepsie), l'œdème pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë, l'anémie sévère (Hb < 7g/dl) avec des signes d'hémolyse massive et d'hémoglobinurie, l'acidose métabolique, l'insuffisance hépatique, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'hypoglycémie sévère (glycémie < 40mg/dl) et la parasitémie de plus de 5 % chez les patients non-immuns et de plus de 10 % dans les régions endémiques.

Tout patient avec une malaria sévère, due au *Plasmodium falciparum*, doit être traité comme une urgence médicale et être admis aux soins intensifs<sup>2,16</sup> car tout retard dans le diagnostic et le traitement augmente significativement la morbi-mortalité<sup>16</sup>. Non traitée, la malaria cérébrale conduit quasi toujours au décès ; traitée, la mortalité oscille entre 15 et 20 %<sup>17</sup>. L'OMS recommande que toute malaria sévère soit prise en charge médicalement endéans les 3 premiers jours.

Chez les adultes, les facteurs associés à une mortalité plus importante sont : avoir plus de 65 ans, la présence de comorbidités, l'absence d'immunité acquise, ne pas avoir pris de prophylaxie, un retard dans la prise en charge et un traitement inadéquat<sup>18</sup>.

Dans notre cas, le patient avait une coinfection par le VIH, souffrait de diabète de type II, n'avait plus d'immunité acquise, un taux de lymphocytes T CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, avait mal pris sa prophylaxie et enfin, a été pris en charge au 6<sup>e</sup> jour après l'apparition de ses symptômes avec de multiples critères de sévérité tels que : une malaria cérébrale, une légère insuffisance rénale, une hémoglobinurie, une hypoplaquettose importante, des troubles de la coagulation et une parasitémie très élevée.

L'état du patient a continué à se dégrader alors que sa parasitémie a rapidement chuté à 0,9 % (figure). Une forme grave de malaria peut se développer même si la parasitémie a été réduite sous traitement, en raison de la production et de la libération de cytokines comme le TNF et l'interleukine I par les macrophages, ce qui engendre un tableau clinique qui mime un choc septique<sup>19</sup>. Par ailleurs, 14-16 % des patients avec une malaria sévère présentent des infections bactériennes sévères concomitantes telles des septicémies<sup>18,20</sup>. Pour cette raison, un traitement antibiotique à moyen puis large spectre avait également été administré.

Pour le traitement parentéral de la malaria, il existe deux classes majeures de médicaments disponibles : les alcaloïdes de Cinchona (la quinine et la quinidine) et les dérivés de l'Artemisinine (l'artésunate, l'aremethet et l'artemotil)<sup>21</sup>. Des études réalisées en zones d'endémie et en zones d'importation, comparant la quinine et l'artésunate dans le traitement parentéral des cas sévères de malaria, ont montré que l'artésunate élimine plus rapidement la parasitémie et réduit ainsi significativement la mortalité<sup>21,22</sup>. Aux Etats-Unis, la forme IV de l'artésunate n'est pas approuvée par la *Food and Drug*

Administration (FDA), mais est accessible, dans le cadre d'un protocole, aux patients ayant une parasitémie supérieure ou égale à 5 %<sup>23</sup>. En Europe, ce produit a obtenu une pré-qualification en matière de *Good Medical Practice*. En Belgique, il est possible d'importer ce traitement et d'obtenir un remboursement selon certaines conditions définies dans un arrêté royal de décembre 2013 : l'artésunate doit être prescrite par un spécialiste attaché à un centre rattaché à un centre de vaccination agréé pour le certificat international de vaccination fièvre jaune ou à la Travel Clinic de l'Hôpital militaire pour un patient présentant une parasitémie supérieure à 10 % ou une défaillance d'organe ou une malaria cérébrale ou une intolérance/contre-indication à la quinine en intraveineux<sup>24</sup>.

A l'inverse, l'exsanguino-transfusion, qui a été utilisée dans le cas de malaria sévère pendant des années, n'a pas montré de bénéfice en termes de diminution de la mortalité, même si cela diminue rapidement la parasitémie<sup>25</sup>.

Des interactions médicamenteuses existent entre certains antirétroviraux et les antiparasitaires provoquant une moindre action de ces derniers. Cependant, dans le cas de notre patient, aucun de ces antirétroviraux ne diminue l'efficacité de la prévention et du traitement antimalarique. Le Ritonavir® et l'Atazanir® augmentent l'effet thérapeutique de la quinine, mais également le risque de trouble du rythme<sup>26</sup>.

## CONCLUSION

Nous avons présenté le cas d'un patient avec une malaria sévère et mortelle malgré une diminution rapide de sa parasitémie. Plusieurs facteurs de risques se sont additionnés : la disparition d'immunité acquise, la mauvaise prise de prophylaxie, une coinfection par le VIH avec une immunodéficience cellulaire de longue durée malgré une polythérapie efficace et un retard de prise en charge médicale.

Ce cas souligne l'importance de ré-insister sur les mesures de prévention d'acquisition de la malaria (mesures anti-moustiques et compliance à la prophylaxie médicamenteuse) auprès de toute personne voyageant vers les zones endémiques et d'être particulièrement attentif aux patients porteurs de comorbidités qui les exposent à un risque de malaria encore plus sévère.

Pour des personnes ayant vécu longtemps en zone d'endémie, la perception de ce risque est moindre en raison notamment de facteurs culturels, mais aussi d'un sentiment de certitude d'être protégées. Il est donc important d'informer préventivement ces patients qu'en cas de voyage en zone endémique, ils doivent prévoir une prévention efficace avec leur médecin.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP *et al.* Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11:328.
2. Pasvol G. Management of severe malaria : interventions and controverses. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(1):211-40.
3. Karp CL, Auwaerter PG. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin Infect Dis.* 2007;45 (1):1208-13.
4. Hewitt K, Steketee R, Mwapasa V, Whitworth J, French N. Interactions between HIV and malaria in non-pregnant adults: evidence and implications. *AIDS.* 2006;20(16):1993-2004.
5. Subramaniam KS, Skinner J, Ivan E, Mutimura E, Kim RS, Feintuch CM *et al.* HIV Malaria Co-Infection Is Associated with Atypical Memory B Cell Expansion and a Reduced Antibody Response to a Broad Array of Plasmodium falciparum Antigens in Rwandan Adults. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124412.
6. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med.* 1995;155(8):861-68.
7. Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Wirima J, Pendame R *et al.* Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis.* 2005;192(6):984-91.
8. Doolan DL, Dobano C, Baird KJ. Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):13-36.
9. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P *et al.* Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(1):21-5.
10. Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, Concia E, Marocco S, Anselmi M *et al.* Imported malaria in immigrants to Italy: a changing pattern observed in north eastern Italy. *J Travel Med.* 2009 Sep;16(5):317-21.
11. Farnert A, Wyss K, Dashti S, Naucler P. Duration of residency in a non-endemic area and risk of severe malaria in African immigrants. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(5):494-501.
12. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, Thumbua F, Zijlstra EE, Graham SM *et al.* Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis.* 2006;193(6):872-8.
13. Mouala C, Guiguet M, Houzé S, Damond F, Pialoux G, Viget N *et al.* Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. *AIDS.* 2009;23(15):1997-2004.
14. Danquah I, Bedu-Addo G, Mockenhaupt P. Type 2 diabetes mellitus and increased risk for malaria infection. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1601-4.
15. World Health Organization. Severe malaria. *Trop Med Int Health*;19(suppl 1):7-131.
16. Niuguna P, Newton C. Management of severe falciparum malaria. *J Postgrad Med.* 2004;50(1):45-50.
17. Mung'Ala-Odera V, Snow RW, Newton CR. The burden of the neurocognitive impairment associated with Plasmodium falciparum malaria in sub-saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(2 suppl):64-70.
18. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos JP *et al.* The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):684-9.

19. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review : severe malaria. *Crit Care*. 2003;7(4):315-23.
20. Marks ME, Armstrong M, Suvari MM, Batson S, Whitty CJ, Chiodini PL *et al*. Severe imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London. *BMC Infect Dis*. 2013;13:118.
21. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3th ed. Geneva:WHO;2015.
22. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, 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.
23. Twomey PS, Smith BL, McDermott C, Novitt-Moreno A, McCarthy W, Kachur SP *et al*. Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under an Investigational New Drug Protocol. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):498-506.
24. Arrêté ministériel du 17 décembre 2013. Moniteur du 19 décembre 2013. Ed. 2:100351-100479.
25. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria : evidence base and literature review. *Clin Infect Dis*. 2013;57(7):923-8.
26. HIV Drug Interactions. (Consulté le 02/12/2016). Having trouble viewing the interactions? Click here for the Interaction Checker Lite. [Internet]. [www.hiv-druginteractions.org/checker](http://www.hiv-druginteractions.org/checker).

**Correspondance et tirés à part :**

P. FERON  
C.H.U. Saint-Pierre  
Services des Urgences  
Rue Haute, 322  
1000 Bruxelles.  
E-mail : [feron\\_pascale@yahoo.fr](mailto:feron_pascale@yahoo.fr)

Travail reçu le 17 mai 2016 ; accepté dans sa version définitive le 14 décembre 2016.