

# Paludisme grave d'importation de l'adulte étude multicentrique chez 400 patients

F Bruneel (Versailles), F Tubach (Bichat), P Corne (Montpellier),  
B Mégarbane (Lariboisière), A Mathonnet (Cochin), M Wolff  
(Bichat) et tous les membres du Groupe PALURETRO



[fbruneel@ch-versailles.fr](mailto:fbruneel@ch-versailles.fr)

# Position du problème

---

- **Le paludisme grave d'importation reste une maladie associée à une mortalité de 10 à 15%**
- **Peu d'études, monocentriques**
- **Publiées avant la nouvelle définition du paludisme grave édictée par l'OMS en 2000**
- **Et avant les progrès récents de la réanimation au cours des états septiques graves**



AMERICAN JOURNAL OF

# Respiratory and Critical Care Medicine

## **Mortalité** (étude monocentrique 1988-1999)

**Severe malaria = au moins 1 critères majeurs OMS 1990 (n=93) : 11%**

**Less severe malaria = critère(s) mineur(s) OMS 1990 (n=95) : 0%**

**Critères majeurs pronostiques à l'admission de la mortalité :  
coma, détresse respiratoire, choc, acidose**

# Définition 1990 de l'OMS

## Critères majeurs

- Coma (GCS<10)
- Œdème pulmonaire
- Choc (PAS<70 mmHg)
- Acidose (pH<7,25 ou CO<sub>2</sub>t<15 mmol/L)
- IRA (créat.>265 µmol/L)
- Anémie (Hb<5g/dL)
- Hypoglycémie (<2,2mmol/L)
- Convulsions
- Saignement/CIVD
- Hémoglobinurie

## Critères mineurs

- Troubles modérés de la conscience (GCS>9)
- Prostration, asthénie intense
- Hyperparasitémie ( > 5%)
- Ictère (clinique et/ou BT > 50µmol/L)
- Hyperthermie > 40°C

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
( ? )	<b>Prostration</b> : en règle extrême faiblesse	+++
+	<b>Troubles de la conscience</b> : score de Glasgow modifié* < 10	++
+++	<b>Détresse respiratoire (dyspnée d'acidose)</b> : définition clinique chez l'enfant	+
++	<b>Convulsions répétées</b> : au moins 2 par 24h	+
+++	<b>Etat de choc</b> : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire	+
+++	<b>Œdème pulmonaire (radiologique)</b> : anomalies précisées chez l'enfant	+
++	<b>Saignement anormal</b> : définition clinique, disparition en 2000 de la CIVD	+
+	<b>Ictère</b> : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	+
+	<b>Anémie profonde</b> : hémoglobine < 5 g/dL	+
+++	<b>Hypoglycémie</b> : glycémie < 2.2 mmol/L	++
+++	<b>Acidose</b> : pH < 7.35 ou bicarbonates < 15 mmol/L	++
+++	<b>Hyperlactatémie</b> : lactates plasmatiques > 5 mmol/L	++
++	<b>Hyperparasitémie</b> : notamment parasitémie ≥ 4% chez le non immun	+
++	<b>Insuffisance rénale</b> : créatininémie > 265 µmol/L	+++

**Et ... disparition de :**

- Tbles modérés de la conscience
- Hyperthermie > 40°C
- CIVD

**Définition O.M.S. 2000 chez l'adulte [TRSTMH 2000;94 (suppl.1):1-90]**

# Objectifs & dessin de l'étude

---

- **Rapporter les principales caractéristiques cliniques et biologiques du paludisme grave d'importation de l'adulte en France**
- **Sur la période 2000-2006 (rétrospectif)**
- **Multicentrique : 45 services de réanimation constituant le Groupe PALURETRO**
- **Etude préalable à un PHRC prospectif (PALUREA) qui a débuté fin 2006**  
*[PHRC 2005 P051063 Promoteur APHP/DRRC]*

# Patients et Méthodes

## CRITERES OMS 2000 : cocher TOUS les critères présents dans les 24H

● <b>Troubles de la conscience</b> : score de Glasgow < 11	<input type="checkbox"/>
<b>Convulsions</b> : au moins 2 épisodes en 24H	<input type="checkbox"/>
<b>Détresse respiratoire</b> : - ventilation mécanique (VM) ou ventilation non invasive (VNI) OU - si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg en air ambiant (FiO <sub>2</sub> = 21%) et/ou FR > 32/mn	<input type="checkbox"/>
● <b>Etat de choc</b> : - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire OU - patients recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle	<input type="checkbox"/>
<b>Saignement anormal</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Ictère</b> : clinique OU bilirubine totale > 50 µmol/L	<input type="checkbox"/>
<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Anémie profonde</b> : hémoglobine < 5 g/dL	<input type="checkbox"/>
<b>Hypoglycémie</b> : glycémie < 2.2 mmol/L	<input type="checkbox"/>
<b>Acidose</b> : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L	<input type="checkbox"/>
<b>Hyperlactatémie</b> : lactates plasmatiques > 5 mmol/L	<input type="checkbox"/>
<b>Hyperparasitémie</b> : parasitémie ≥ 4%	<input type="checkbox"/>
<b>Insuffisance rénale</b> : créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L	<input type="checkbox"/>

# PALURETRO : RESULTATS 1

---

- **400 patients** (45 réanimations)
- **Mortalité = 10,5%** (n=42)
- **Traitement par quinine**



# PALURETRO : RESULTATS 2

---

- **Age : 45 ans ; Homme : 70% ; Caucasiens 60%**
- **Pays source = Afrique dans 95% des cas**
- **Immunodép 7% ; Comorbidités : 7%**
- **Chimio prophylaxie : 35% (mal observée = 55%)**
  
- **SAPS II admission : 29**
- **SOFA admission : 8**
- **VM ou VNI admission : 20%**
  
- **Diagnostic : frottis (85%) et/ou GE (51%) et/ou bio (12%)**
- **Parasitémie admission : médiane = 7%**

# PALURETRO : RESULTATS 3

● Coma	: 26%
● Convulsions	: 7%
● Détresse respiratoire	: 25%
● Choc	: 24%
● Acidose	: 18%
● Hyperlactémie	: 16%
● P > 4%	: 64%
● Ictère	: 52%
● I. Rén. A	: 34%
● Hémoglobininurie	: 5.5%
● Anémie < 5g/dL	: 3.5%
● Hypoglycémie	: 3%
● Saignement	: 2.5%

Critères OMS dans les 24H  
suivant l'admission  
en réanimation

# PALURETRO : RESULTATS 4

## Evolution

- VM : 29%
- VM + VNI : 33%
- Catécholamines : 27%
- EER : 20%
- Tranfusions : 33% (538 CG/130 PFC/177 CP)
  
- Infection bactérienne associée : 24%  
précoce : 51%
  
- Durée de séjour en réanimation : 4 jours
- Durée de séjour à l'hôpital : 10 jours

# Analyse univariée de la mortalité

---

- 51 données avec  $P < 0.05$
- 10 données avec  $P$  entre 0.05 et 0.2
- Quelques données manquantes
- Nombreuses données confondantes
  - \* doublons voire triplets
  - \* donnée brute / critère OMS / score de gravité

# Analyse multivariée n°1

## Critères retenus :

Sexe, ethnie, comorbidités, VM ou VNI, catécholamines, age, délai 1ers signes – hosp réa, score de Glasgow\*, bicarbonates\*, hémoglobine\*, leucocytes\*, plaquettes\*, TP\*, créatininémie\*, glycémie la plus haute\*, glycémie la plus basse\*, bilirubine totale\*, ALAT\*, parasitémie\*

(\* = valeur la plus péjorative durant les 24H suivant l'admission)

	<b>N</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Catécholamines</b>	400	<b>16.13 [5.25 - 49.58]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Age à l'entrée en réa (pour une augmentation de 10 ans)</b>	400	<b>1.68 [1.17 – 2.42]</b>	<b>0.0051</b>
<b>Score de coma de Glasgow (pour une diminution de 1)</b>	400	<b>1.24 [1.12 – 1.37]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Parasitémie (pour une augmentation de 5%)</b>	400	<b>1.31 [1.11 – 1.54]</b>	<b>0.0013</b>

# Analyse multivariée n°2

## Critères retenus :

Sexe, ethnie, comorbidités, 12 critères OMS (sauf hémoglobinurie) à l'admission, age, délai 1ers signes – hosp réa, leucocytes\*, plaquettes\*, TP\*, glycémie la plus haute\*, ALAT\*

	<b>N</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Age à l'entrée en réa</b> (par une augmentation de 10 ans)	400	<b>1.64</b> [1.24 – 2.17]	<b>0.0005</b>
<b>Critère OMS Acidose</b>	400	<b>7.38</b> [3.38 – 16.14]	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Critère OMS Détresse respi</b>	400	<b>4.10</b> [1.86 – 9.03]	<b>0.0004</b>

# Discussion

---

- **Mortalité de 10.5% stable...**
- **Confirmation dans notre contexte de soins de la valeur pronostique de : choc, coma, détresse respiratoire et acidose** (attention en cas de DO débutante)
- **Mise en évidence de l'importance de l'âge**
- **Et de la valeur de la parasitémie...**
  - Au seuil de 15 : sensibilité 0.64 pour spécificité 0.76
  - Au seuil de 12 : sensibilité 0.69 pour spécificité 0.69

# Conclusion : comment progresser?

---

- En améliorant la chimioprophylaxie
- En améliorant la prise en charge de l'accès simple
- En dépistant l'accès grave à un stade précoce en s'appuyant sur les critères mis en évidence (4 DO même débutantes, âge, parasitémie)
- Pour le traiter rapidement en réanimation/USC  
Voir RPC 2008 en ligne sur sites SRLF et SPILF et publiées dans MMI
- Intérêt de l'artesunate IV *versus* quinine ?
- Recherche clinique et fondamentale



# MERCI aux équipes et aux labos !

CHU Bichat Pr Michel Wolff CHU Toulouse Dr Pierre Cougot

CHU Bordeaux 1 Dr Olivier Guissard CHU Clermont-Ferrand Dr Kader Ouchenir

CHU Angers Pr Hélène Bonnaud CHU Marseille Dr Franck Mouton Dr Maud Mouton Dr Franck Mouton Dr Maud Mouton Dr Franck Mouton Dr Maud Mouton Dr Franck Mouton Dr Maud Mouton Dr Franck Mouton Dr Maud Mouton

CH Belfort

CH Viroflay

CH

CH

Et merci de continuer  
à inclure dans

😊 PALUREA 😊

CHU

CHU Croix

CHU Pitié

CHU Limoges

CHU Clamart

CHU Grenoble

CHU Cochin

CHR Versailles

Pr Hervé

Dr Frédéric Jacobs

Pr Jean-François Timsit

Dr A. Mathonnet

Dr Fabrice Bruneel



CHR Argenteuil

CHU Nice

CHU St Antoine

CHU Colombes

Dr Bruno Debien

Dr Marie Thuong

Dr Gaetan Plantefève

Dr H. Hyvernat

Dr Jean-Luc Baudel

Dr Agnès Meybeck

# **Plus de méthodologie...**

## **1.Méthodologie d'analyse pour le modèle multivarié**

**Etape 1 : procédure de bootstrap sur 1000 échantillons tirés au sort pour sélectionner les variables retenues dans au moins 20% des modèles de régression logistique multiple**

**Etape 2 : imputation multiple pour les variables sélectionnées donnant 5 jeux de données complets**

**Etape 3 : procédure de bootstrap sur 1000 échantillons tirés au sort pour chacun des 5 jeux de données pour sélectionner au final les variables retenues dans au moins 60% des modèles**

**Etape 4 : moyenne des estimations du modèle final (avec seulement les variables sélectionnées à l'étape 3) appliqué aux 5 jeux de données complets**

# Liste 1 : données à l'admission

**Les variables à inclure dans le modèle à l'étape 1 sont :** état de choc, âge à l'entrée en réa, délai entre premiers signes et entrée en réa, le Glasgow, parasitémie, glycémie la plus haute, ALAT, plaquettes, bicarbonates, ventilation mécanique, TP, glycémie la plus basse, bilirubine totale, créatininémie, ethnies, leucocytes, Hb, comorbidités et sexe.

**Ont été retenues à l'étape 1 les variables :** âge à l'entrée en réa, parasitémie, ventilation mécanique, délai entre premiers signes et entrée en réa, bicarbonates, plaquettes, le Glasgow, ALAT, glycémie la plus haute, bilirubine totale et TP.

**Remarque :** les variables quantitatives ont été entrées dans le modèle en continu.

	<b>N</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Age à l'entrée en réa (pour une ↑ de 10 ans)</b>	<b>400</b>	<b>1.84 [1.34 – 2.52]</b>	<b>0.0001</b>
<b>Ventilation mécanique</b>	<b>400</b>	<b>13.61 [6.00 – 30.88]</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Parasitémie (pour une ↑ de 5%)</b>	<b>400</b>	<b>1.35 [1.16 – 1.56]</b>	<b>&lt;0.0001</b>