

# Paludisme

## *Actualités & Perspectives*

Etude PALURETRO : données & analyses définitives



**10 juin 2009 Lyon**

**Fabrice Bruneel pour le Groupe PALURETRO**

**Service de Réanimation - Centre Hospitalier de Versailles**

**Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines**



# **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)

|  |                     |
|--|---------------------|
| <b>Severe malaria (au moins 1 critère majeur OMS 1990)</b> | <b>(n=93) : 11%</b> |
| <b>Less severe malaria = (critères mineurs OMS 1990)</b>   | <b>(n=95) : 0%</b>  |

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

# 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), avec définition OMS 2000 (adaptée)**
- **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> :<br>- ventilation mécanique (VM) ou ventilation non invasive (VNI)<br>OU<br>- 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> :<br>- pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire<br>OU<br>- 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 : Résultats 1

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

# Résultats 2

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

# Résultats 3

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

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

# Résultats 4

## Evolution en réanimation

- VM : 29%
- VM + VNI : 33%
- Catécholamines : 27%
- EER : 20%
- Tranfusions : 33% (538 CG/130 PFC/177 CP)
  
- Au moins une coinfection bactérienne : 24% (n=96) ( $p=0.0025$ )
  - Communautaire : 31% ( $p=0.2520$ )
  - Nosocomiale : 69% ( $p=0.0076$ )
  
- 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

# First multivariable analysis

## Variables selected for the final model:

Sex, ethnic origin, comorbidities, MV or NIV, vasopressors, age, delay between first symptoms and ICU admission, GCS score\*, plasma bicarbonate\*, hemoglobin\*, leucocytes\*, platelets\*, prothrombin time\*, plasma creatinine\*, highest blood glucose\*, lowest blood glucose\*, total serum bilirubin\*, ALAT\*, parasitemia\*

(\* = worst value during the 24 hours after ICU admission)

|   | <b>N</b>   | <b>OR (CI 95%)</b>          | <b>P</b>           |
|---|------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>Age at admission (for increment of 10 years)</b>   | <b>400</b> | <b>1.84 [1.34 – 2.52]</b>   | <b>0.0001</b>      |
| <b>MV or NIV at ICU admission</b>                     | <b>400</b> | <b>13.61 [6.00 – 30.88]</b> | <b>&lt; 0.0001</b> |
| <b>Parasitemia at admission (for increment of 5%)</b> | <b>400</b> | <b>1.35 [1.16 – 1.56]</b>   | <b>&lt; 0.0001</b> |

**Si parasitémie testée à la borne  $\geq 15\%$**

**OR 3.8 pour IC95% [1.66-9.06]  $P = 0.0017$**

**Courbe ROC (seuil de 15%) : Ss 64% / Sp 76%**

**Courbe ROC (seuil de 12%) : Ss 69% / Sp 69%**

# Second multivariable analysis

## Variables selected for the final model:

Sex, ethnic origin, comorbidities, the 12 severity criteria defined by 2000 WHO definition (at the exclusion of hemoglobinuria) at the ICU admission, age, delay between first symptoms and ICU admission, leucocytes\*, platelets\*, prothrombin time\*, highest blood glucose\*, ALAT\*

(\* = worst value during the 24 hours after ICU admission)

|   | <b>N</b>   | <b>OR (CI 95%)</b>         | <b>P</b>           |
|---|------------|----------------------------|--------------------|
| <b>Age at admission (for increment of 10 years)</b> | <b>400</b> | <b>1.64 [1.24 – 2.17]</b>  | <b>0.0005</b>      |
| <b>WHO criteria Acidosis</b>                        | <b>400</b> | <b>7.38 [3.38 – 16.14]</b> | <b>&lt; 0.0001</b> |
| <b>WHO criteria Respiratory Distress</b>            | <b>400</b> | <b>4.10 [1.86 – 9.03]</b>  | <b>0.0004</b>      |

# Discussion dans notre contexte

- **Mortalité de 10.5% stable, mortalité plancher ?**
- **Confirmation de la valeur pronostique de la détresse respiratoire (VM/VNI ou critère OMS) et du critère OMS acidose**
- **Confirmation de l'importance de l'âge dans toutes les populations** (*Legros et al. EID 2007 / Dondorp et al. CID 2008*)
- **Et de la valeur de la parasitémie**  
(*Bruneel et al. AJRCCM 2003 / RCP MMI 2008 / WHO 2006 / Phillips et al. CID 2009 / Dondorp et al. PLoS Med 2005 / Badiaga et al. J Emerg Med 2005*)

# Paludisme grave & mortalité

[White N. AJRCCM 2003;167:673-4]

- **Paludisme d'importation**
  - dont [AJRCCM 2003] (France, n=93)
    - Quinine 11%
  - dont PALURETRO (France, n=400)
    - Quinine 10,5%
- **Paludisme en zone d'endémie**
  - dont [NEJM 1996] (Vietnam, n=560)
    - Groupe quinine 17%
    - Groupe artéméter 13%
  - dont [Lancet 2005] (Asie, n=1461)
    - Groupe quinine 22%
    - Groupe artésunate 15%

# Comment progresser ?

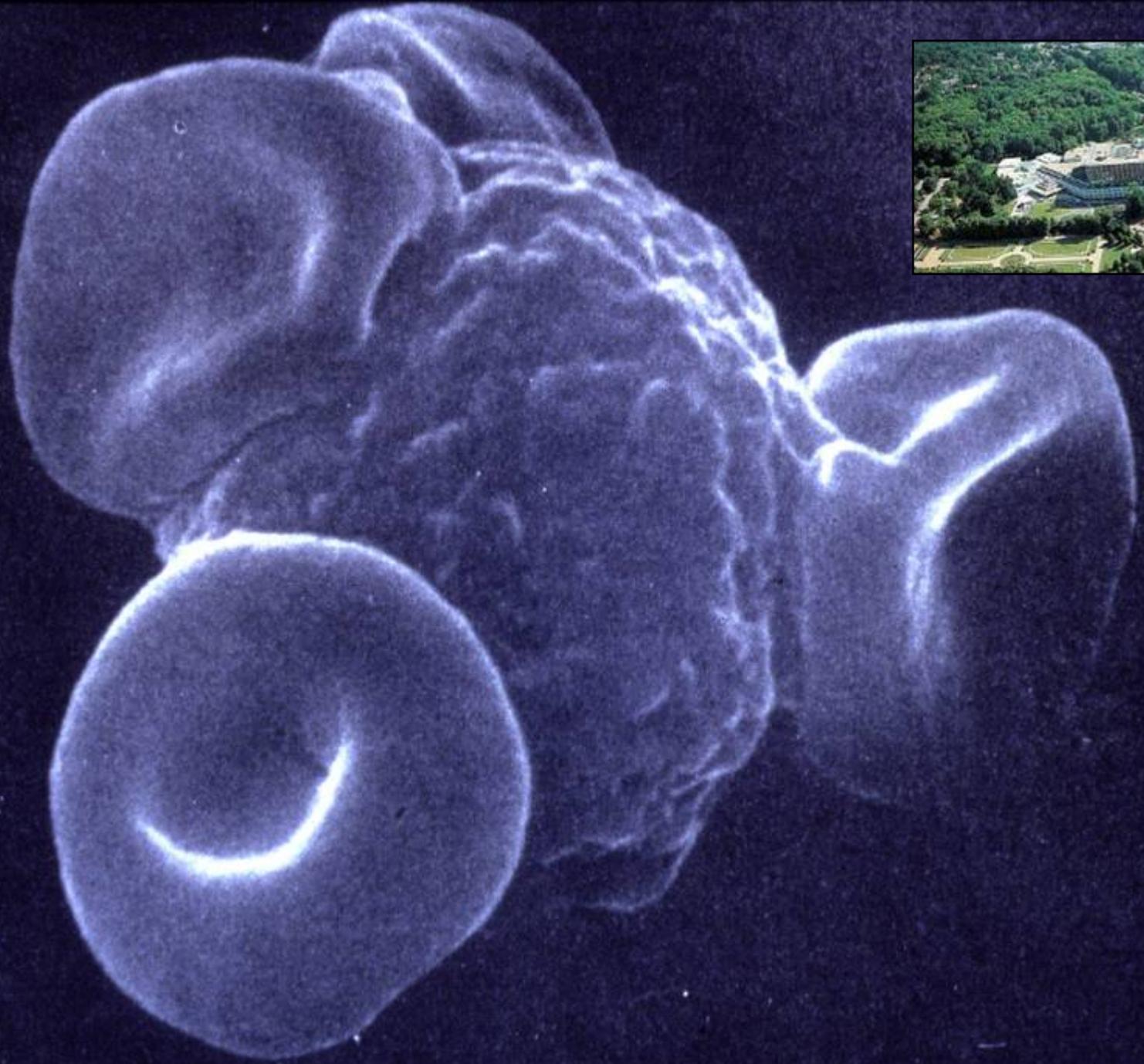
- **En améliorant la chimioprophylaxie**
- **En améliorant la prise en charge de l'accès simple**
- **En dépistant l'accès grave à un stade précoce en s'appuyant sur les critères mis en évidence (détresse respiratoire quelle que soit sa cause, acidose, âge, parasitémie...)**
- **Pour le traiter rapidement en réanimation/USC**
  - Voir RPC 2007 en ligne sur sites SRLF et SPILF et MMI 2008
- **Intérêt de l'artesunate IV *versus* quinine ?**
- **Poursuivre recherches clinique et fondamentale**

# Texte clinique de référence

**Management and prevention of imported  
*Plasmodium falciparum* malaria**  
(Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference)

**Med Mal Infect. 2008 Feb;38(2):  
39-53 / 54-67 / 68-117**





# 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

# Définition OMS 2000 chez l'adulte [TRSTMH 2000;94 (suppl.1):1-90]

| 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 dans l'intitulé 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 :**  
 Tbles modérés de la conscience  
 Hyperthermie > 40°C  
 CIVD

| Pronostic | Critères cliniques ou biologiques  | Fréquence |
|-----------|--|-----------|
| +++       | Toute défaillance neurologique incluant :<br>-obnubilation, confusion, somnolence, prostration<br>-coma avec score de Glasgow < 11   | +++       |
| +++       | Toute défaillance respiratoire incluant :<br>-si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg<br>-si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn<br>-signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires  | +         |
| +++       | Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :<br>-pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire<br>-patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle<br>-signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension | ++        |
| ++        | Convulsions répétées : au moins 2 par 24h  | +         |
| ++        | Hémorragie : définition clinique   | +         |
| +         | Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L   | +++       |
| +         | Hémoglobinurie macroscopique   | +         |
| +         | Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématicrite < 20%  | +         |
| +         | Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L   | +         |
| +++       | Acidose :<br>-bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L<br>-ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)  | ++        |
| +++       | Toute hyperlactatémie :<br>-dès que la limite supérieure de la normale est dépassée ( <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/)  | ++        |
| +         | Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)  | +++       |
| ++        | Insuffisance rénale :<br>-créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine >17 mmol/L<br>-et diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation  | +++       |

# **PALUREA**

**Premier patient inclus le 07/11/06  
A ce jour : 134 APG et 127 APS**

**Paludisme Grave d'Importation de l'Adulte  
Etude Multicentrique Clinique et Physiopathologique**

**Fin des inclusions : février 2010**

**Tenter de mieux comprendre le paludisme  
grave d'importation**