

Quand c'est « chaud » en Réanimation Neuropaludisme

Fabrice Bruneel, Réanimation, CH Versailles

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

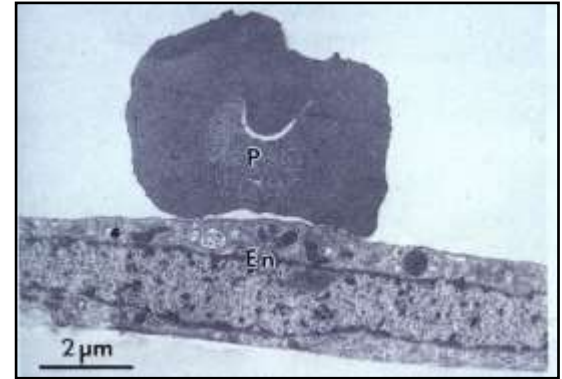
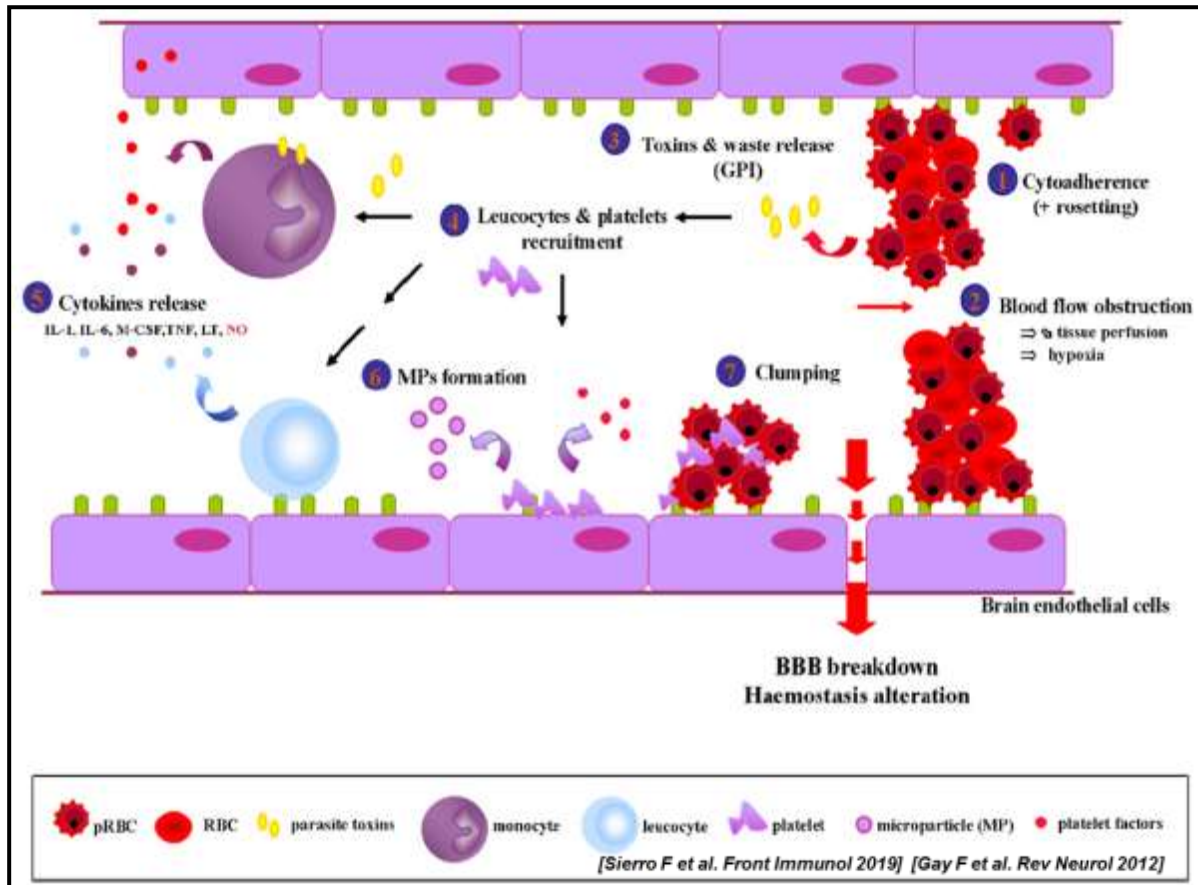
- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Interventions ponctuelles : MSD, Novartis
- Intérêts indirects : Novartis, Icomed, MSD, ViiV Healthcare, Gilead, Pfizer, Correvio

Paludisme grave : poids variable des critères

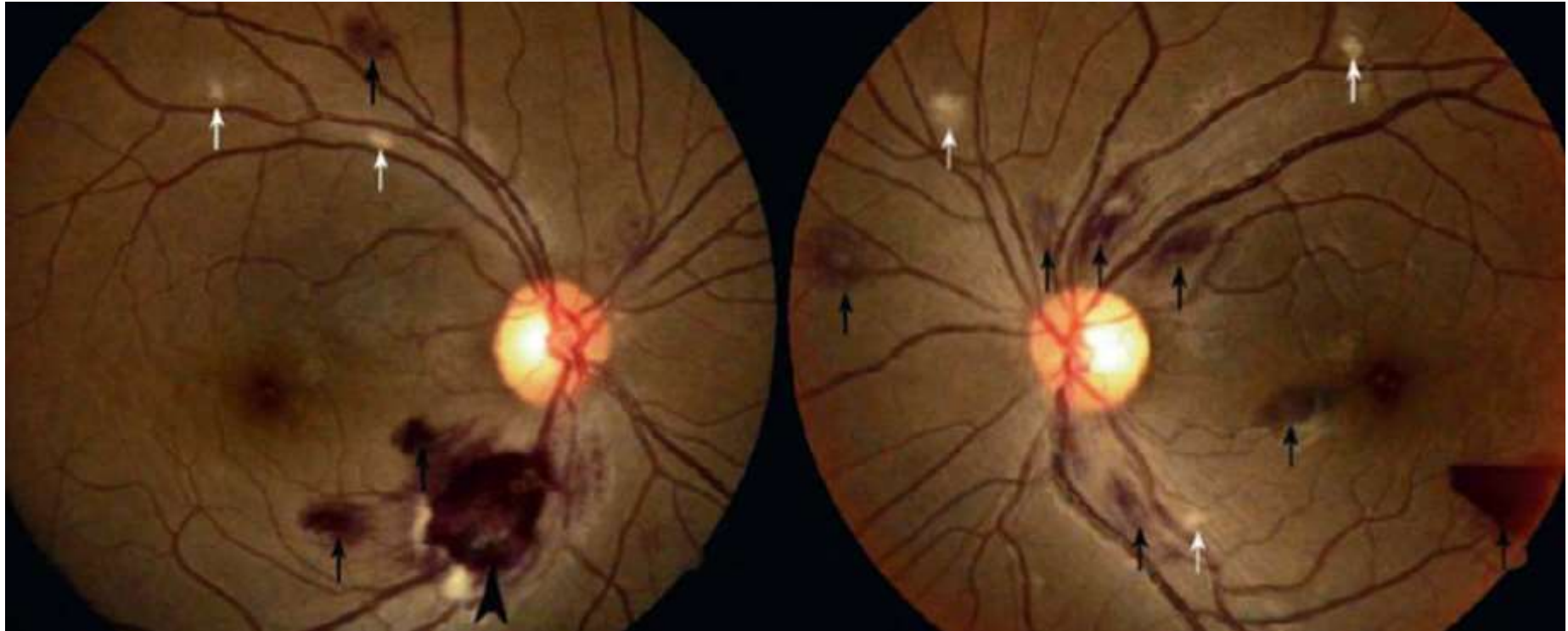
Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*^{a,b}.

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration ; coma avec score de Glasgow < 11 ; convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg ; si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min ; signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire ; nécessité de drogues vasopressives ^c et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/L (<i>a fortiori</i> si > 5 mmol/L)	++
++	Hyperparasitémie : > 4 % (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L	+++

Neuropaludisme : physiopathologie complexe



Le fond d'œil comme un miroir du cerveau



Neuropaludisme => *Plasmodium falciparum* +++

Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*^{a,b}.

[Bruneel F et al. MMI 2020]

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration ; coma avec score de Glasgow < 11 ; convulsion(s)	+++

^a Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4 % (car rarement > 2 %), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

^b Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

The Clinical Spectrum of Severe Imported Falciparum Malaria in the Intensive Care Unit

Report of 188 Cases in Adults

Fabrice Bruneel, Laurent Hocqueloux, Corinne Alberti, Michel Wolff, Sylvie Chevret, Jean-Pierre Bédos, Rémy Durand, Jacques Le Bras, Bernard Régnier, and François Vachon

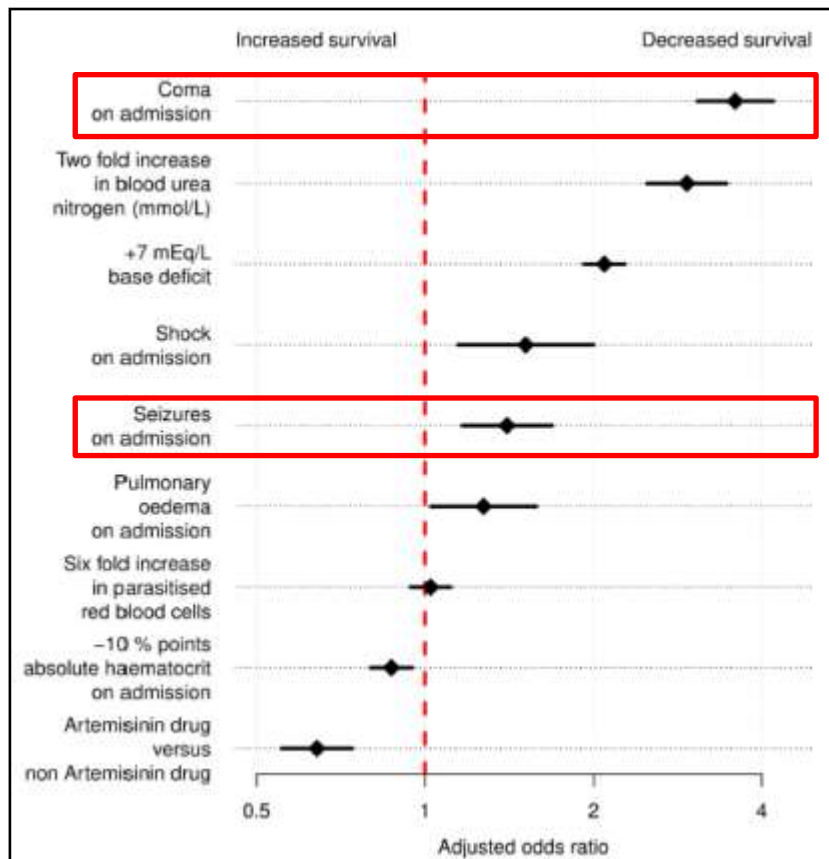


TABLE 2. MAIN CHARACTERISTICS AT INTENSIVE CARE UNIT ADMISSION IN THE 93 PATIENTS WITH SEVERE MALARIA, ACCORDING TO SURVIVAL

Parameter	Survivors (n = 83)	Nonsurvivors (n = 10)	p Value
Male, n (%)	50 (60)	6 (60)	0.99
White, n (%)	58 (70)	10 (100)	0.06
Median age, years (Q1–Q3)	40 (29–50)	44 (38–55)	0.2
Nonimmune Europeans, n (%)	66 (79)	9 (90)	0.7
SAPS II (Q1–Q3)	32 (23–44)	82 (49–98)	< 0.001†
Score on Glasgow coma scale (Q1–Q3)	14 (9–15)	6 (5–9)	< 0.001†
Mechanical ventilation, n (%)	21 (25%)	8 (80%)	0.001†
Highest temperature, °C (Q1–Q3)	39.0 (37.6–40.0)	40.1 (39.5–40.5)	0.01
Arterial pH, pH units (Q1–Q3)	7.41 (7.36–7.46)	7.14 (7.01–7.23)	< 0.001†
Arterial lactate, mM (Q1–Q3)*	3.2 (2.0–4.7)	13.0 (6.8–14.0)	0.0006†
Hemoglobin, g/dl (Q1–Q3)	8.5 (7.1–10.6)	8.7 (7.2–9.6)	0.7
Median WBC, 10 ³ /mm ³ (Q1–Q3)	9.5 (6.6–12.8)	15.4 (8.5–21.8)	0.08
Platelet count, 10 ³ /mm ³ (Q1–Q3)	34 (19–59)	18 (16–23)	0.01
Plasma prothrombin time, % (Q1–Q3)	66 (51–78)	41 (25–59)	0.002†
Serum creatinine, μM (Q1–Q3)	240 (110–500)	364 (255–575)	0.09
Serum glucose, mM (Q1–Q3)	6.0 (4.7–8.0)	5.7 (4.0–6.7)	0.4
Total bilirubin, μM (Q1–Q3)	53 (30–116)	153 (90–225)	0.01
Parasitemia first day, % (Q1–Q3)	3.5 (0.1–15.0)	18.2 (11.0–27.0)	0.02
Median time to treatment, day (Q1–Q3)	5.0 (3–6)	5.0 (3–6)	0.7

Neuropaludisme en zones d'endémie

- Six études
- 9040 patients
- 5635 enfants
- 3405 adultes
- 1980-2016
- Afrique-Asie
- A et Q iv
- Mortalité : 13%



Neuropaludisme en zones non endémiques

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults

- 400 patients
- 2000 – 2006
- Quinine iv
- Mortalité = 10,5% (n=42)

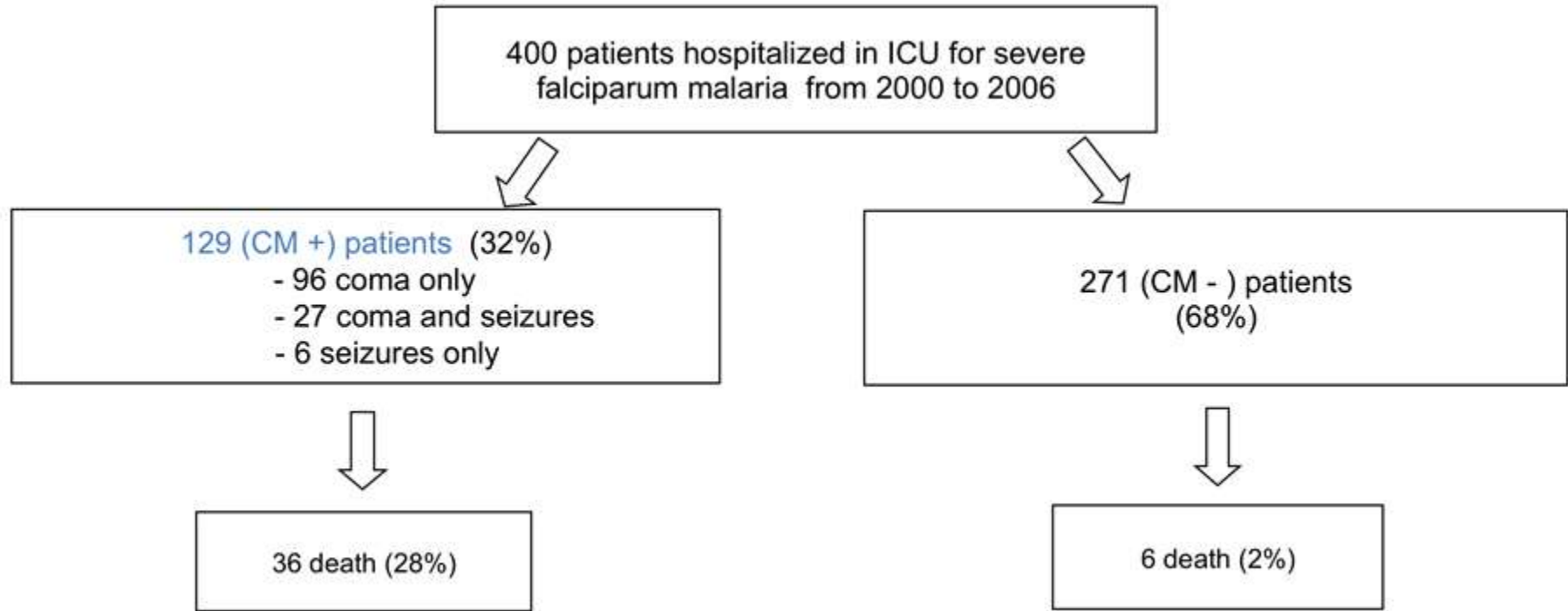
Table 6. Independent predictors of death at intensive care unit admission in the 400 patients.

	N	OR (95%CI)	P value
Age (per 10-year increment)	400	1.72 [1.28–2.32]	0.0004
Glasgow Coma Scale score (per 1-point increment)	400	1.32 [1.20–1.45]	<0.0001
Parasitemia (per 5% increment)	400	1.41 [1.22–1.62]	<0.0001

R² of the model: 0.90.



Neuropaludisme en zones non endémiques



Neuropaludisme : données admission

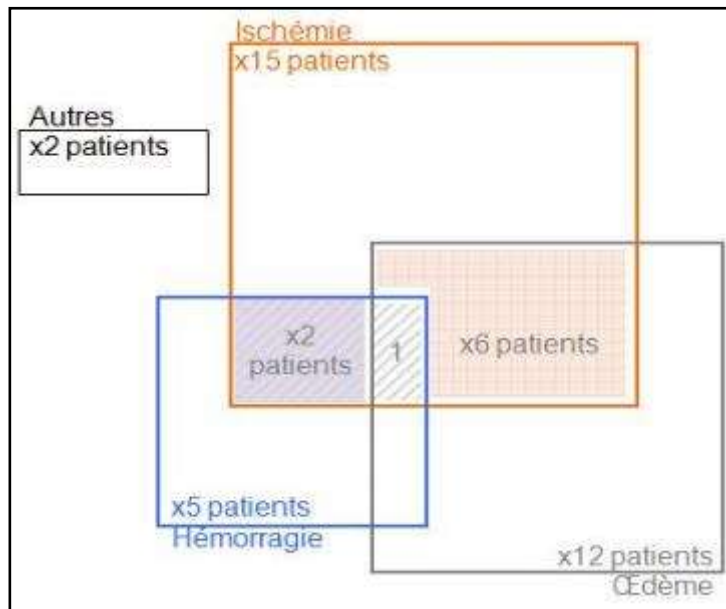
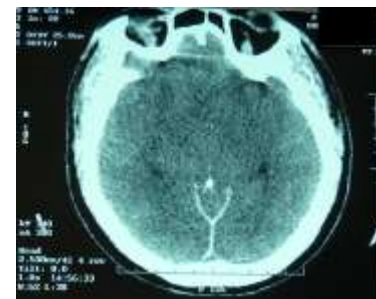
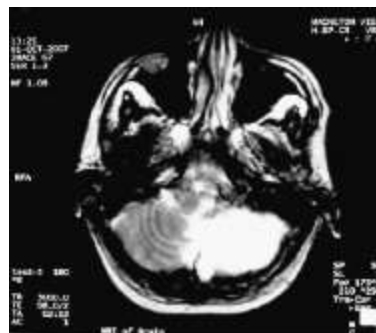
Parameter	CM+ (n = 129)	CM- (n = 271)	Univariate analysis P value
Glasgow coma scale score, median [IQR]	10.0 [6.0-11.0]	15 [14.0-15.0]	< 0.0001
SOFA score, mean $\pm$ SD	11.8 $\pm$ 5.4	6.9 $\pm$ 3.1	< 0.0001
Shock, n (%)	46 (35.7 %)	49 (18.1 %)	0.0001
Renal impairment, n (%)	53 (41.1 %)	84 (31.0 %)	0.0469
Jaundice, n (%)	77 (59.7 %)	131 (48.3 %)	0.0337
Serum bicarbonates (mmol/L), mean $\pm$ SD	18.6 $\pm$ 6.3	22.1 $\pm$ 4.6	< 0.0001
Arterial lactate (mmol/L), median [IQR]	4.3 [2.2-7.8]	2.3 [1.5-3.4]	< 0.0001
Serum LDH (IU/L), median [IQR]	1143 [763-2272]	945 [600-1416]	0.0055
Parasitemia (%), median [IQR]	8.0 [3.0-20.0]	7.0 [2.3-13.0]	0.0314

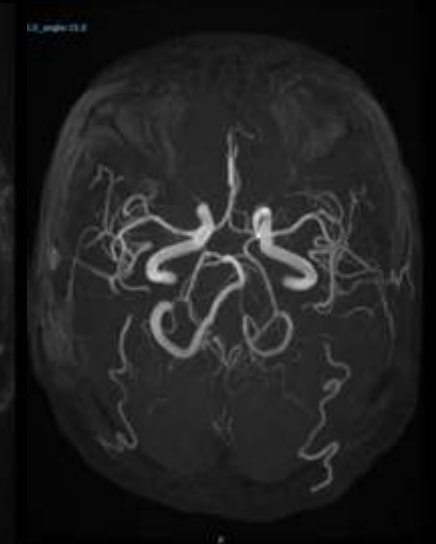
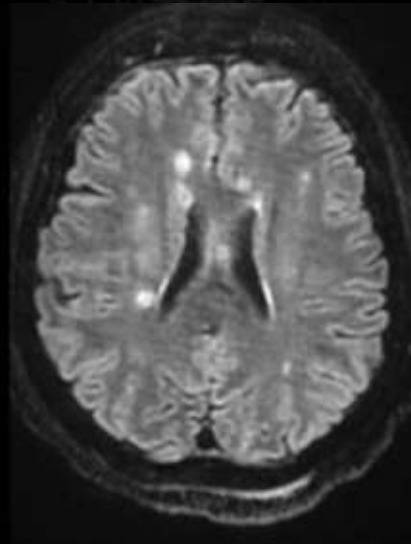
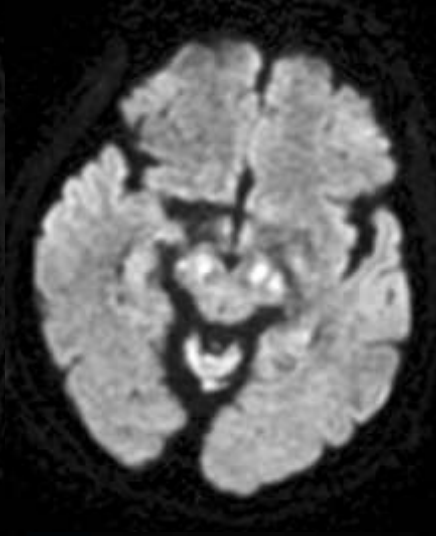
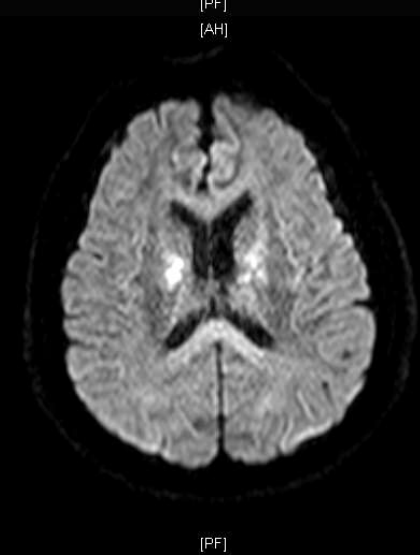
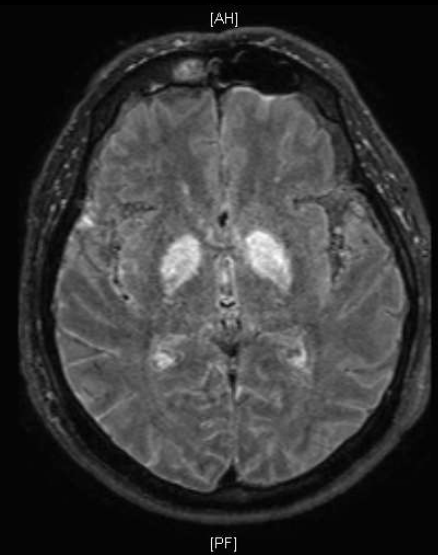
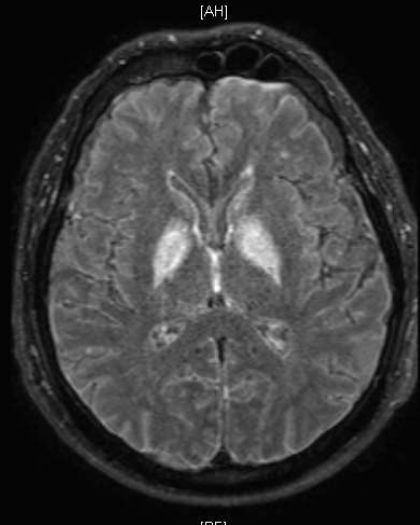
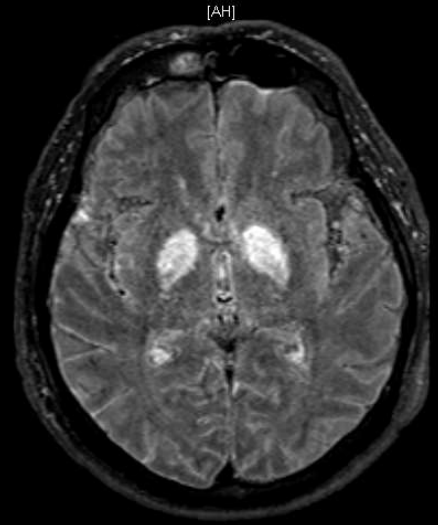
Neuropaludisme : évolution

Parameter	CM+ (n = 129)	CM- (n = 271)	Univariate analysis <i>P</i> value
Focal neurological sign, n (%)	15 (11.8 %)	7 (2.6 %)	0.0002
Mean duration of coma ($\pm$ SD), in days	5.3 $\pm$ 10.1	0.3 $\pm$ 2.3	< 0.0001
Mechanical ventilation, n (%)	89 (69.5 %)	27 (10.1 %)	< 0.0001
Vasopressors, n (%)	67 (51.9 %)	42 (15.5 %)	< 0.0001
Renal replacement therapy, n (%)	50 (38.8%)	31 (11.4%)	< 0.0001
Emergence of one or more infections, n (%)	51 (39.5%)	45 (16.6%)	< 0.0001
Median ICU stay duration ($\pm$ SD), in days	15.8 $\pm$ 25.0	6.7 $\pm$ 12.7	< 0.0001
Median hospital stay duration ($\pm$ SD), in days	21.9 $\pm$ 29.0	12,8 $\pm$ 14.6	0.1172
Neurologic sequelae, n (%)	20 (15.9%)	5 (1.9%)	< 0.0001
Death, n (%)	36 (28%)	6 (2%)	< 0.0001

Neuropaludisme : radiologie

400 accès graves dont 129 neuropalu (32%)
Imagerie : 48% => anormale dans 34%
36 décès (28%)

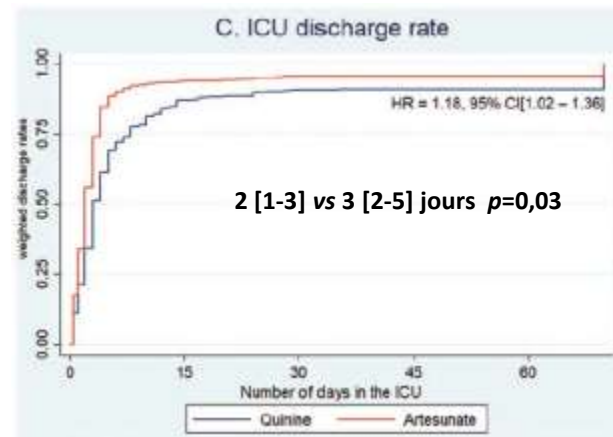
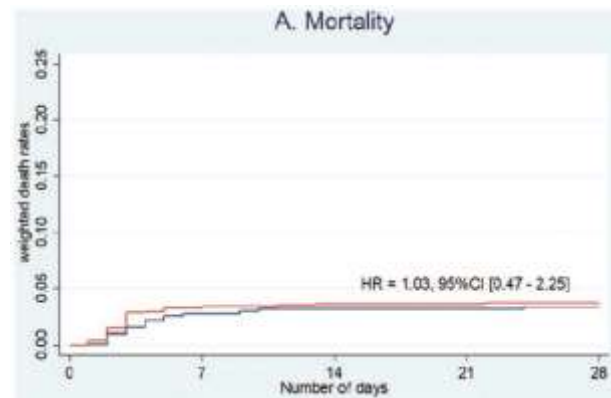




Neuropaludisme à l'ère de l'artésunate

Propensity Score Analysis of Artesunate Versus Quinine for Severe Imported *Plasmodium falciparum* Malaria in France

- 2011-2017
- 1544 patients
- **AS iv : 1084**
- **Q iv : 460**
- **Neuro : 38%**
- **CGS < 11 : 4%**
- **Convulsions : 1%**
- **Mortalité : 3,2%**



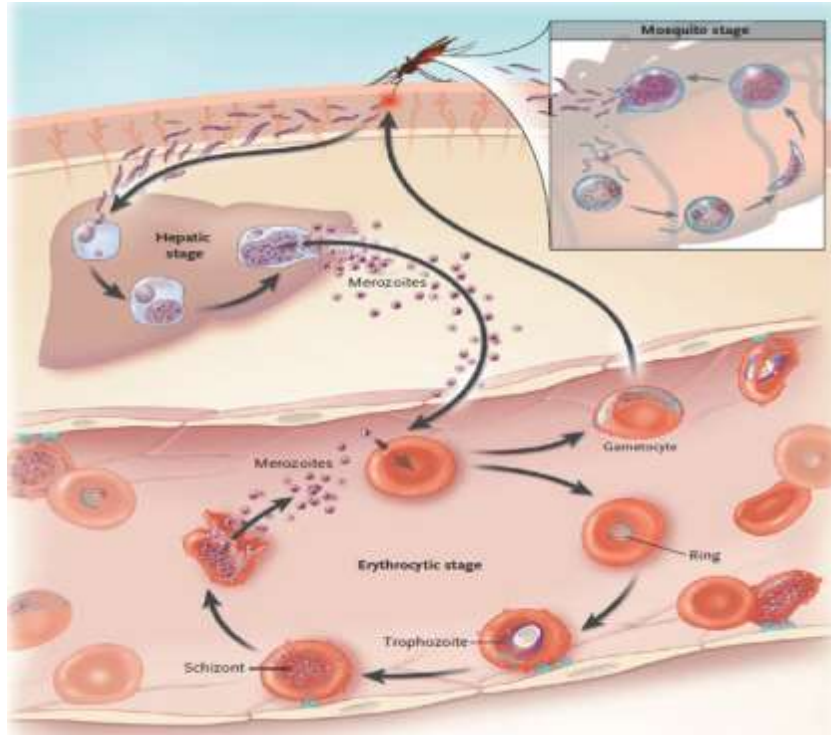
Neuropaludisme : traitement curatif

L'artésunate iv est maintenant le traitement de référence du paludisme grave dans le monde

- **Arguments physiopathologiques**
- **Arguments cliniques d'efficacité**
- **Arguments cliniques de tolérance**
- **Plus grande facilité d'utilisation**



Artésunate : arguments physiopathologiques



Clairance parasitaire plus rapide : AS > Q

ARTESUNATE

QUININE



AS inhibe plus vite et plus fortement la cytoadhérence

Artésunate : arguments cliniques

	Artésunate	Quinine	OR (IC95%)	P
Aquamat 2010 Afrique/Enfants	230/2712 (8,5%)	297/2713 (10,9%)	0,75 (0,63-0,90)	0,002
Seaquamat 2005 Asie/Adultes	107/730 (14,7%)	164/731 (22,2%)	0,60 (0,45-0,79)	0,0002
Méta Analyse 7 études	356/3626 (9,8%)	511/3663 (13,9%)	0,69 (0,57-0,84)	< 0,00001

Neuropaludisme : traitement symptomatique

- **IOT précoce du patient comateux**
- **Neuroprotection protocolisée (ACSOS)**
 - PAS / PaO₂ / PaCO₂ / T° / Position 30 à 45° / Glycémie / Natrémie / Hb
- **PIC non recommandée mais mise en place parfois au cas par cas**
- **Pas de traitement anticonvulsivant systématique mais sédation recommandée par propofol**
- **Pas de traitement anti-oedémateux systématique si œdème cérébral faible à modéré, mais utilisé ponctuellement en « sauvetage » sur aggravation brutale (œdème majeur avec signe d'engagement)**
- **Améliorer le neuromonitoring**
 - Imagerie cérébrale / DTC / EEG continu

Neuropaludisme : les points clefs

- **Au cours du paludisme grave, l'atteinte neurologique est fréquente et grave (coma) chez l'adulte et l'enfant**
- **La physiopathologie du neuropaludisme est dominée par la séquestration capillaire des hématies parasitées**
- **L'artésunate iv est maintenant le traitement de référence**
En cours : Etude PALUSTAR (NCT 04516317)
- **Importance de la neuro-réanimation (à évaluer)**



HÔPITAL RICHAUD



LA MAISON DESPAGNE



HÔPITAL ANDRÉ MIGNOT



BÂTIMENT SAU - SAMU 2012

MERCI !!!

CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES