



Etude rétrospective sur le paludisme grave d'importation de l'enfant en France, 2011-2023 IMPULSE

Imported Malaria Pediatric Unit Life-threatening Severe Experience

Laura DANELUZZO, Marc THELLIER, Frédérick GAY, Frédéric
SORGE, Julie TOUBIANA, Lise MUSSET, Olivier LORTHOLARY,
Sandrine HOUZE, Pierre BUFFET, Cléa MELENOTTE

1. Paludisme : épidémiologie

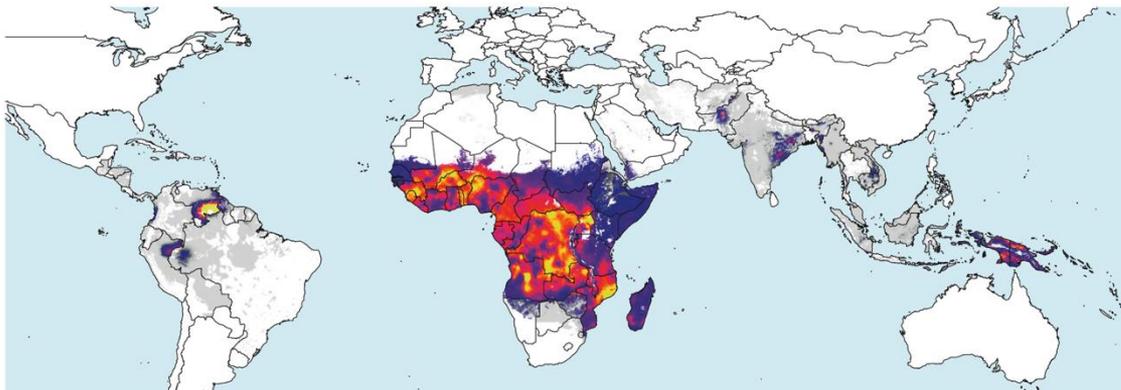
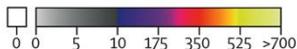
249 millions de cas de paludisme

94% en Afrique

608 000 décès

80% < 5 ans

P. falciparum incidence 2017
(cases per 1000 people per annum)



Weiss et al, Lancet, 2017

En pays non endémiques :

Taux de mortalité : 0,2-0,4 %

En France : 15% d'enfants

Country	Total	
Australia	1,504	
Denmark†	257	1993-2002
France	6.618	➤ 38,9%
Germany‡	757	
Italy§	407	
Japan	45	
Netherlands	420	
Sweden¶	155	
Switzerland	416	
United Kingdom	3,816	
United States	2,614	
Total cases	17,009	

WHO, World Malaria report 2023
Stager et al, EID, 2009
Mornant, PlosOne 2017
CNRP

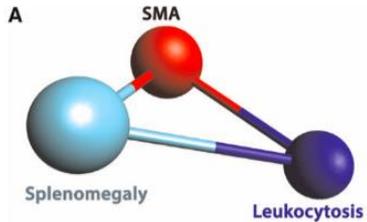
2. Paludisme grave : définition

Deux présentations cliniques chez l'enfant en zone d'endémie :

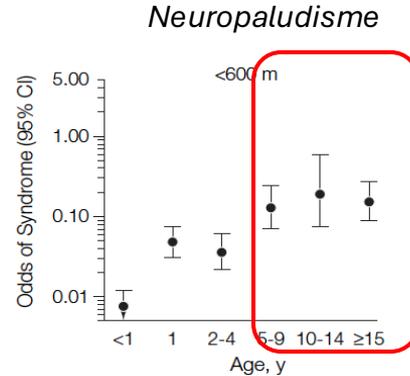
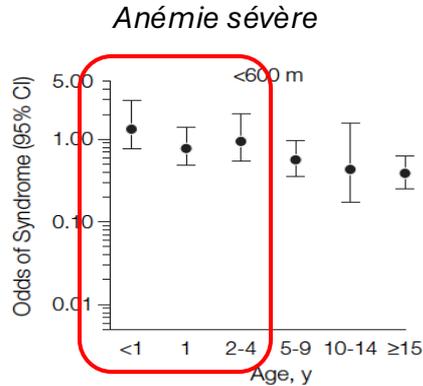
Anémie sévère

<5 ans, Hb moyenne 3,9 g/dl

Non associé à la mortalité



Reyburn et al, JAMA, 2005
Buffet et al, Blood, 2011
Cserti-Gazdewich et al, Am J Trop Med Hyg, 2013

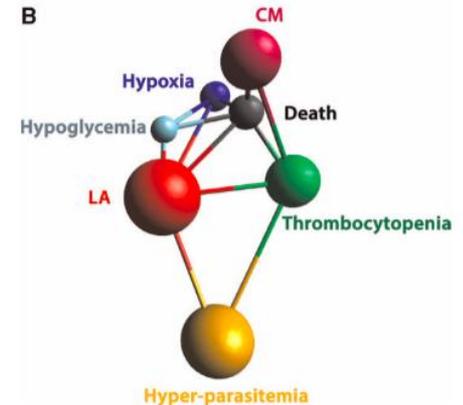


Dondorp et al, Acta Trop, 2004
Taylor, Ann. N.Y. Acad. Sci, 2015
Seydel et al, N Engl J Med, 2015
Birbeck et al, Lancet Neurol 2010

Neuro paludisme :

>10 ans, Hb moyenne 7,6 g/dl,

Mortalité 15% , séquelles



3. Paludisme grave d'importation

Différence : non immunité

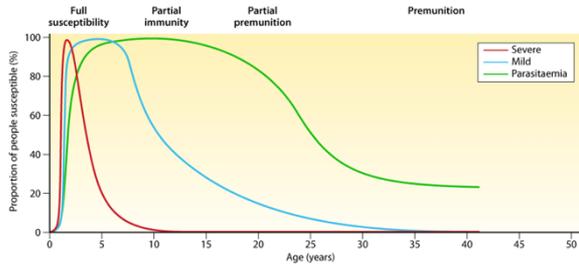


FIG 2 Relationship between age and malaria severity. Protection from malaria is acquired gradually with repeated exposure, first against severe disease and then against clinical symptoms of disease, and at a lower rate against high levels of parasitemia. Preimmunity means protection from illness but not from infection. (Adapted from reference 38 with permission from Elsevier.)

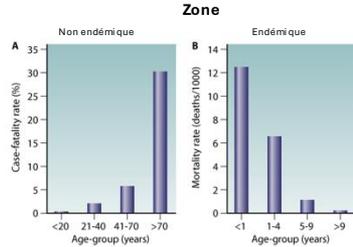
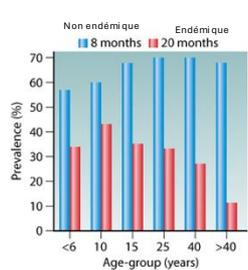


FIG 5 Age-related susceptibility to death in relation to acute or chronic exposure. (A) Case fatality rates for malaria-naïve American civilians ($n = 1,111$) traveling to malaria-endemic areas. (B) Mortality rates for populations living in holoendemic West Africa show an inverse trend. (Adapted from reference 43.)

Evolution des critères clinico-biologiques (2007 et 2017)

Pronostic	Critères cliniques et ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant :	+++
+	- Obnubilation, confusion, somnolence, prostration	+++
+++	- Troubles de conscience avec score de Glasgow entre 11 et 15	+++
+++	- Coma avec score de Glasgow < 11	+++
+	- Convulsions répétées (> 1/24h)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant :	+++
	- Signes cliniques de détresse respiratoire aiguë	
	- Polypnée d'acidose de Küssmaul	
	- Signes radiologiques : syndrome interstitiel et/ou alvéolaire	
+++	Défaillance cardio-circulatoire incluant :	+
	- < 1 an : PAS < 70 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	+
	- > 1 an : PAS < 80 mmHg + signes d'insuffisance circulatoire périphérique	
+++	Hémorragie : saignement anormal défini cliniquement	±
++	Ictère : clinique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl ou hématocrite < 15 %	+++
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+++
+++	Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou excès de base < -8 mmol/l ou acidémie avec pH < 7,35	+++
+++	Hyperlactatémie : > 5 mmol/l	++
±	Hyperparasitémie : > 10 % (voir texte long)	+
++	Insuffisance rénale : diurèse < 0,5 ml/kg/h ou créatininémie élevée pour l'âge après réhydratation	+

4. Etude : matériels et méthodes

Objectifs :

Principal : Décrire les cas de paludisme d'importation grave de l'enfant en réanimation.

Secondaires :

- Évaluer les facteurs de risque d'hospitalisation en réanimation parmi les patients atteints de paludisme grave.
- Description clinico-biologique et radiologique des neuropaludismes de l'enfant.
- Identifier les séquelles possiblement en lien avec le paludisme grave d'importation (séquelles neurologiques et autre).

Etude de cohorte rétrospective multicentrique sur le paludisme grave d'importation à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France métropolitaine, 2011-2023
Avec CNR paludisme

4. Etude : résultats

4848 patients atteints de paludisme ≤18 ans entre 2011 et 2023 en France

120 cas de paludisme dus à *P. vivax*
310 cas de paludisme dus à *P. ovale*
159 cas de paludisme dus à *P. malariae*
1 cas de paludisme dû à *P. knowlesi*
116 cas de paludisme mix
17 cas de paludisme non définis
12 cas de paludisme spp

4113 patients atteints de paludisme à *P. falciparum*

136 exclus car données manquantes
3462 cas simples

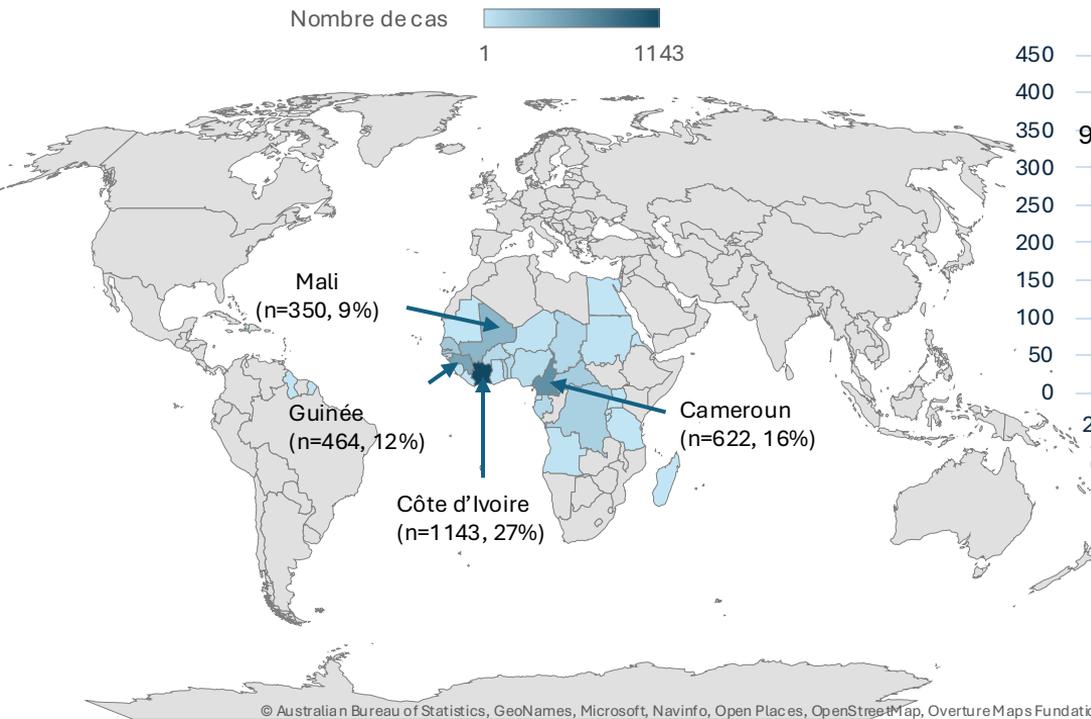
515 cas graves

264 exclus car données manquantes

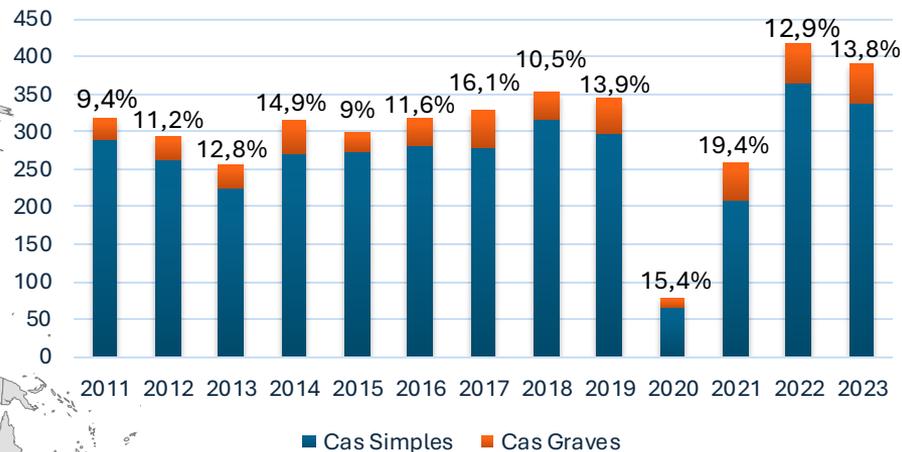
78 cas non hospitalisés en réanimation

173 cas hospitalisés en réanimation

4. Etude : résultats des cas de *P. falciparum*



Nombre de cas de paludisme d'importation par an en France métropolitaine de 2011-2023



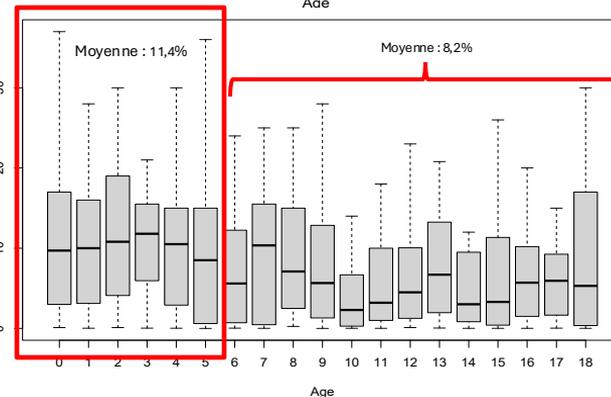
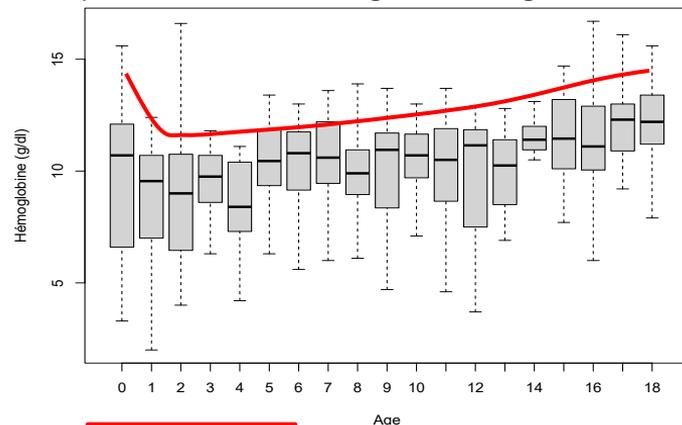
306 cas/an dont 40 cas graves (13%)

4. Etude : résultats des cas de *P. falciparum*

	Accès simple	Accès grave	p-value
Total (n)	3462 (87%)	515 (13%)	
Age (années)			
médiane (IQR)	11 (6-15)	9 (4-15)	0,003
moyenne ± ET	10 ± 5,2	9,2 ± 5,7	
Sexe			
Féminin	1480 (43%)	213 (41%)	0,7
Masculin	1981 (57%)	302 (59%)	
Sexe ratio	1,3	1,4	
Hémoglobine (g/dl) (IQR)	11,4 (10-12,7)	10,7 (8,9-11,9)	<0,0001
Parasitémie (%) (IQR)	0,8 (0,2-2)	6,5 (1,3-13)	<0,0001
Hospitalisation (jours) (IQR)	2 (1-3)	5 (3-6,5)	<0,0001
Décès	1*	7	<0,0001

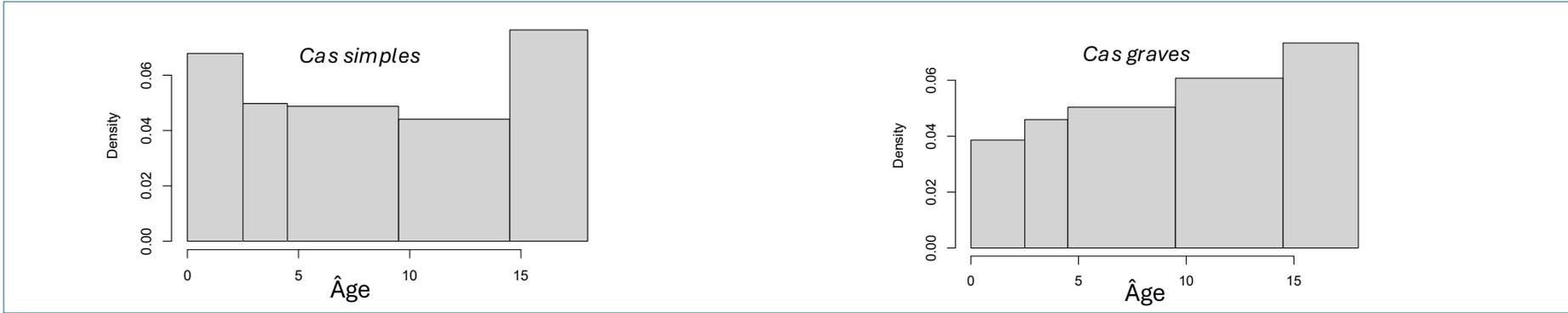
*Aucune autre information sur le cas

Figure : répartition de l'hémoglobine et de la parasitémie selon l'âge des cas graves

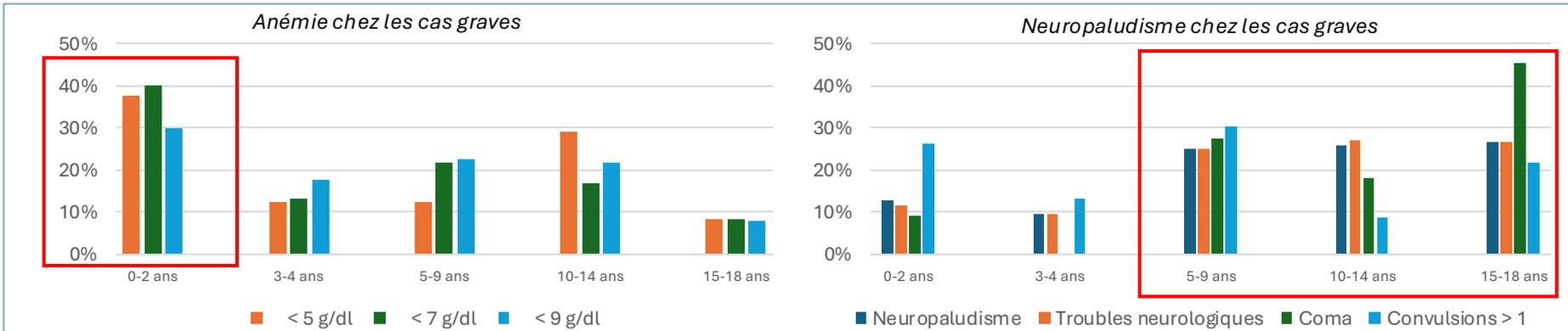


4. Etude : résultats des cas de *P. falciparum*

Densité des cas simples (gauche) et graves (droite) en fonction de l'âge (0-2 ans, 3-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans, 15-18 ans). P-value = 0,003.



Répartition de la proportion en fonction de l'âge de l'anémie (gauche) et du neuropaludisme (droite).



4. Etude : cas graves

	Réa	Non réa	p- value
	173 (69%)	78 (31%)	
Age			
médiane (IQR)	10 (5-15)	7,5 (2-13)	0,046
Sexe			
Féminin	80 (46%)	36 (46%)	1
Masculin	93 (54%)	42 (54%)	
Sexe ratio	1,16	1,16	
Hospitalisation (jours)	6 (4-8)	3 (1-5)	<0,001
Plaquettes (G/L)	62 (35-108)	80 (49-142)	0,007
Parasitémie (%)	5,45 (1,25-11)	9,25 (2,65-14,25)	0,07
Hémoglobine (g/dl)	10,3 (8,4-11,8)	11 (10,1-11,8)	0,06
< 5 g/dl	7/169 (4%)	4/76 (5%)	0,7
< 7 g/dl	25/169 (15%)	6/76 (8%)	0,19
< 9 g/dl	48/(28%)	10/76 (13%)	0,01

	Réa	Non réa	p- value
Insuffisance rénale	30/173 (17%)	3/78 (4%)	0,006
Hyperparasitémie > 10%	47/164 (27%)	35/76 (46%)	0,007
Acidose métabolique	27/173 (16%)	3/78 (4%)	0,01
Hyperlactatémie > 5 mmol/l	22/173 (13%)	1/78 (1%)	0,007
Défaillance cardio circulatoire	18/173 (10%)	3/78 (4%)	0,13
Détresse respiratoire	11/173 (6%)	2/78 (3%)	0,35
Ictère	50/173 (29%)	19/78 (24%)	0,55
Hématocrite < 15%	4/59 (7%)	1/78 (1%)	1
Hypoglycémie	6/173 (3%)	0/78 (0%)	0,18
Syndrome hémorragique	6/173 (3%)	6/78 (8%)	0,19
Hyperbilirubinémie > 50µmol/l	45/173 (26%)	12/78 (15%)	0,08

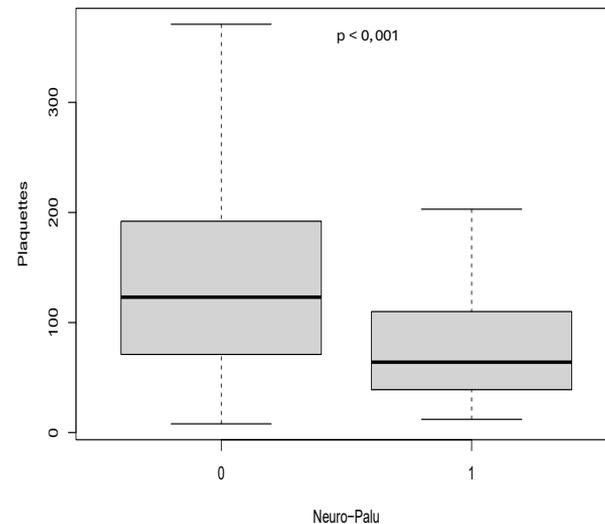
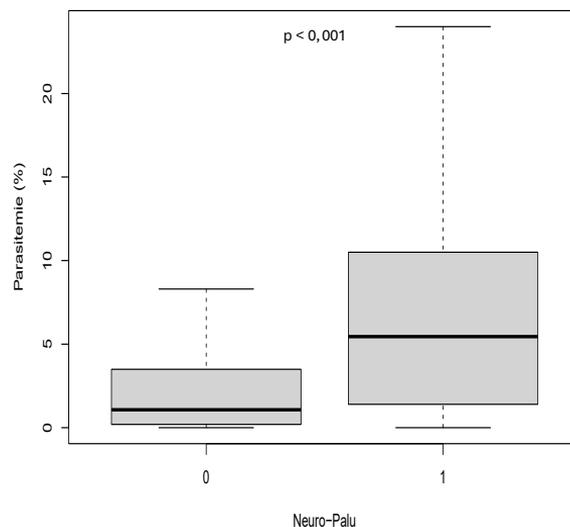
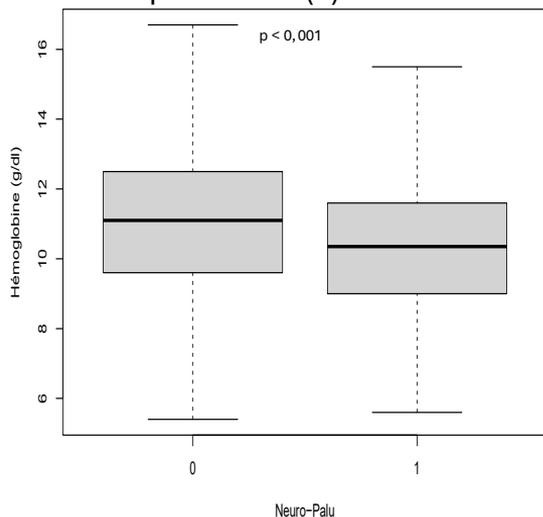
4. Etude : neuropaludisme

Critères :

- Convulsions > 1/24h
- Obnubilation, somnolence, confusion, prostration
- Troubles de la conscience ou SG < 15

	Réa	Non réa	p-value
Neuropaludisme	103/173 (60%)	20/78 (26%)	<0,001
troubles neurologiques	94/173 (54%)	19/78 (24%)	<0,001
Coma	12/173 (7%)	1/78 (1%)	0,07
Convulsions >1	9/173 (5%)	0/78 (0%)	0,06

Hémoglobininémie (gauche), parasitémie (milieu) et taux de plaquettes (droite) chez les cas graves avec neuropaludisme (1) et sans neuropaludisme (0)



5. Discussion : accès palustre grave de l'enfant en réanimation

Etude de 1996-2005 sur l'accès palustre grave à *P. falciparum*
 Enfants de 0-15 ans : 4150 (20% accès graves)

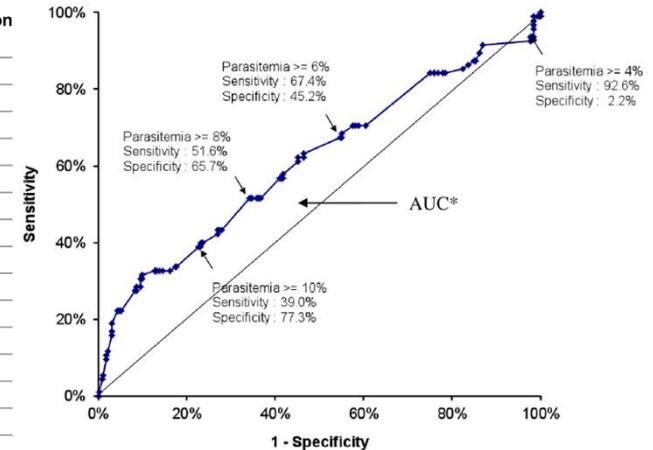
Table 5. Sensitivity (Se), specificity (Spe), positive (PPV) and negative (NPV) predictive values of the WHO 2000 severity criteria for the admission in PICU in 422 children admitted for severe malaria in metropolitan France between 1996 and 2005.

WHO criteria	N	No PICU*	PICU	Sensitivity	Specificity	NPV**	PPV***
Coma	422	0.5%	14.0%	14.0%	99.5%	75.0%	91.1%
Impaired consciousness	422	11.6%	65.1%	65.1%	88.4%	38.9%	95.7%
Convulsions	422	1.3%	14.0%	14.0%	98.7%	54.5%	91.0%
Prostration	422	2.9%	30.2%	30.2%	97.1%	54.2%	92.5%
Respiratory distress	422	0.3%	16.3%	16.3%	99.7%	87.5%	91.3%
Hypoglycemia	302	21.0%	50.0%	50.0%	79.0%	20.8%	93.5%
Jaundice	422	10.8%	27.9%	27.9%	89.2%	22.6%	91.6%
Metabolic acidosis	269	0.4%	8.0%	8.0%	99.6%	66.7%	91.4%
Hyperlactatemia	9	0.0%	25.0%	25.0%	100.0%	100.0%	14.3%
Severe anemia	414	2.4%	11.9%	11.9%	97.6%	35.7%	90.8%
Hemoglobinuria	422	3.2%	7.0%	7.0%	96.8%	20.0%	90.2%
Renal failure	326	13.7%	29.4%	29.4%	86.3%	20.0%	91.3%
Circulatory collapse	296	0.0%	8.8%	8.8%	100.0%	100.0%	89.4%
Spontaneous bleeding	422	0.0%	2.3%	2.3%	100.0%	100.0%	90.0%
Pulmonary edema	422	0.0%	7.0%	7.0%	100.0%	100.0%	90.5%
Hyperparasitemia >4%	416	97.9%	85.0%	85.0%	2.1%	8.5%	57.1%

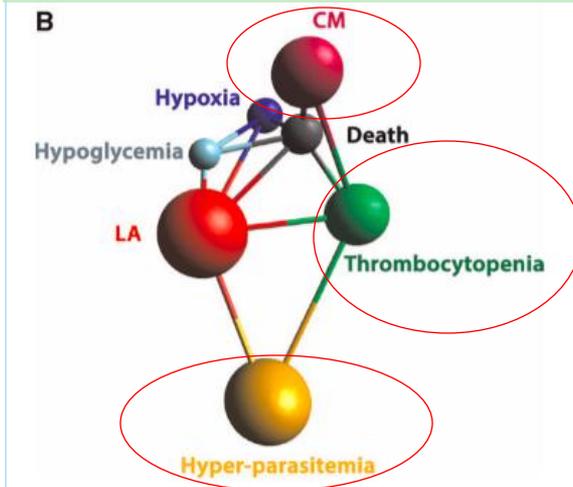
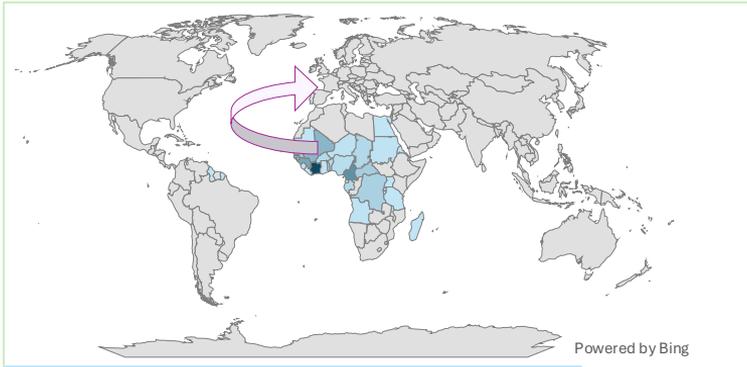
*: PICU = admission to a pediatric intensive care unit

** : NPV = negative predictive value

*** : PPV = positive predictive value



5. Etude : conclusion et suite ...



306 cas/an, 40 (13%) cas graves dont 69% hospitalisés en USI

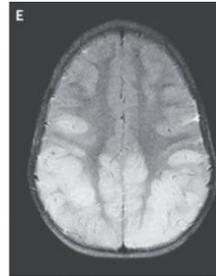
> 14 ans plus souvent hospitalisés en réanimation

Hyperparasitémie < 5 ans, critère de sévérité mais pas FDR hospitalisation réa

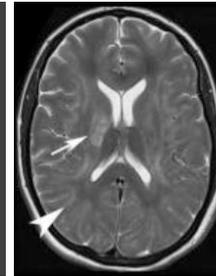
Anémie sévère < 2 ans, très peu de cas

Neuropaludisme

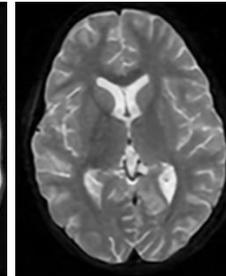
- > 5 ans
- thrombopénie/hyperparasitémie
- 60% hospitalisation en réa



14 mois, neuropaludisme
Malawi



28 ans, neuropaludisme
22% parasitémie
London, UK



6 ans, neuropaludisme
23% parasitémie
IRMc normale
CHU Necker

Cserti-Gazdewich, Am J Trop Med Hyg, 2013
Coughlan et al, Clinical Infect Dis, 2024
Taylor, Ann. N.Y. Acad. Sci, 2015
Seydel et al, N Engl J Med, 2015

6. Etude : perspective

Projet:

- Compléter les données clinico biologiques et radiologiques des enfants atteints de paludisme grave afin
- Caractériser les enfants hospitalisés en USI
 - Décrire les caractéristiques clinico- radiologiques des neuropaludismes
- >Relecture centralisée des IRMc

Remerciements

Toute l'équipe du CNR: Sandrine Houze

Le SMIT de Necker et l'Equipe Mobile d'Infectiologie de Necker

La task Force IMPULSE: Marc Thellier, Frédérick Gay, Frédéric Sorge, Julie Toubiana, Lise Musset, Olivier Lortholary, Sandrine Houze, Pierre Buffet, Cléa Melenotte

Et VOUS pour nous aider à compléter les données !



Les données disponibles concernant les décès (7 cas d'accès graves)

Patient	Age/sex e	Atcd	Critère de gravité	Hb (g/dL)	Plaquettes (G/L)	Atteinte neurologique	Parasitémie (%)
1	13/F		Coma/ hyperbilirubinémie (>50µmol/l)/Acidose	10,1	49	Tb conscience/CE/GSG 5	11
2	17/F		Neuro-paludisme/ DRA	10,2	69	Tb conscience/CE	7,6
3	1/H	Drépanocyto se	Anémie sévère/choc	2	17		0,02
4	2/H		Coma/Créatinine >265 µmol/l/Acidose /DRA/choc hémorragique	16,6	34	Tb conscience GSG 3	2,6
5	3/H	Cardiopathie congénitale	Choc/DRA/Acidose	18	151	Tb conscience	10,5
6	4/H		Hypoglycémie/acidose	5,7	38	Tb conscience/CE	0,02
7	7/H	ND	ND	9,5	102	ND	11,7

F: femme; H: homme; DRA: détresse respiratoire aigüe; ND: non disponible; Tb: trouble; CE: Crise d'Epilepsie