

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)

Severe malaria (au moins 1 critère majeur OMS 1990)	(n=93) : 11%
Less severe malaria = (critères mineurs OMS 1990)	(n=95) : 0%

**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

● Troubles de la conscience : score de Glasgow < 11	<input type="checkbox"/>
● Convulsions : au moins 2 épisodes en 24H	<input type="checkbox"/>
Détresse respiratoire : - ventilation mécanique (VM) ou ventilation non invasive (VNI) OU - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg en air ambiant (FiO ₂ = 21%) et/ou FR > 32/mn	<input type="checkbox"/>
● Etat de choc : - 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"/>
Saignement anormal	<input type="checkbox"/>
Ictère : clinique OU bilirubine totale > 50 µmol/L	<input type="checkbox"/>
Hémoglobinurie macroscopique	<input type="checkbox"/>
Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dL	<input type="checkbox"/>
Hypoglycémie : glycémie < 2.2 mmol/L	<input type="checkbox"/>
Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L	<input type="checkbox"/>
Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/L	<input type="checkbox"/>
Hyperparasitémie : parasitémie ≥ 4%	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale : 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)

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

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)

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

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**

MERCI à vos équipes et labos !

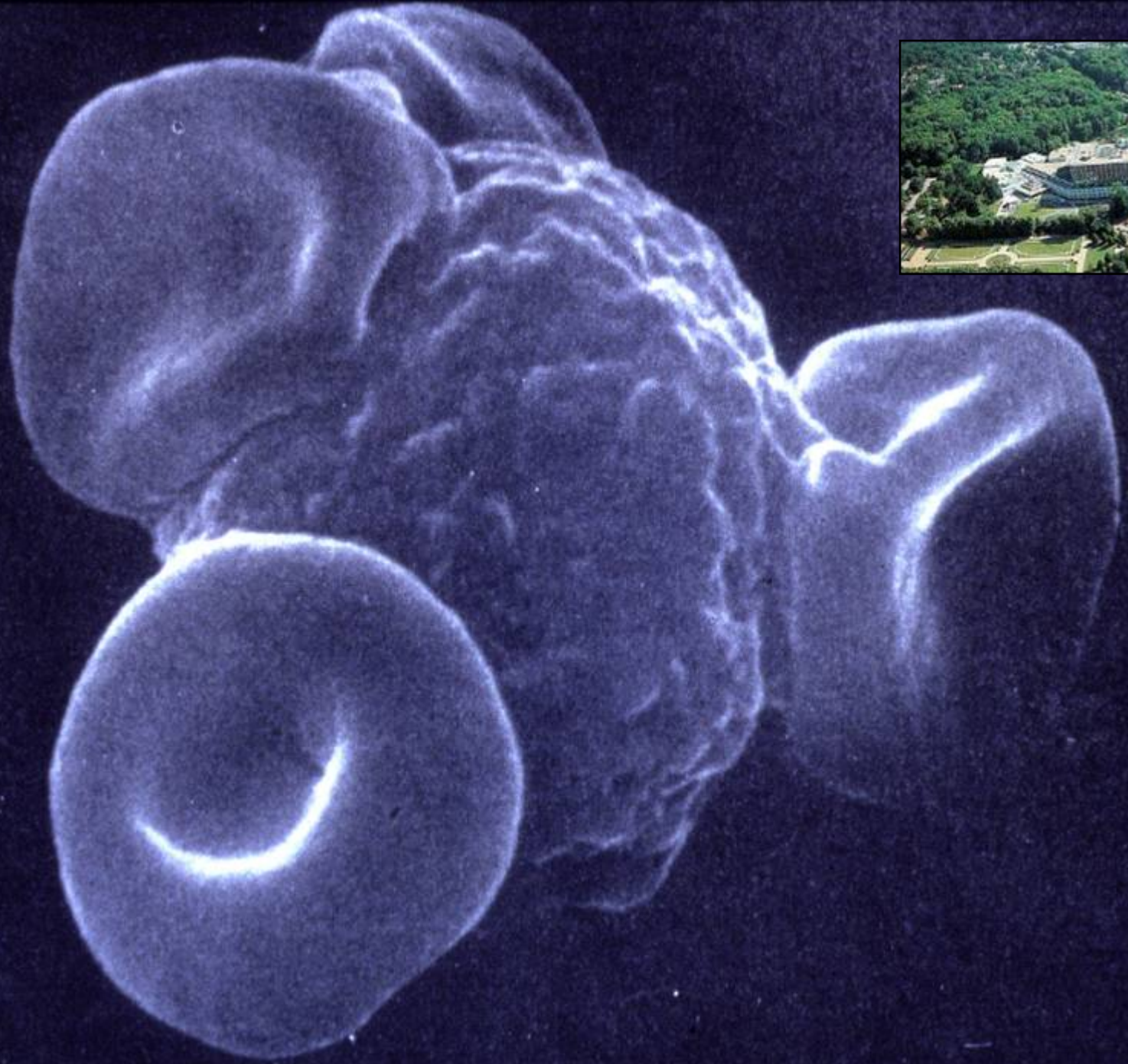
CHU Bichat Pr Michel Wolff CHU Toulouse Dr Pierre Cougot
CHU Bordeaux 1 Dr Olivier Guisard CHU Oujda Dr Kader Ouchenir
CHU Angers Dr Franck Mouton CHU Annaba Dr Mohamed Moutien
CH Belfort
CH V
CH
CH
CH
C
HIA
CHU
CHU Croix
CHU Pitié
CHU Limoges Pr Hervé
CHU Clamart Dr Frédéric Jacobs
CHU Grenoble Pr Jean-François Timsit CHR Argenteuil Dr Gaetan Plantefève
CHU Cochin Dr A. Mathonnet CHU Nice Dr H. Hyvernât
CHR Versailles Dr Fabrice Bruneel CHU St Antoine Dr Jean-Luc Baudel
CHU Colombes Dr Agnès Meybeck

**Et merci de continuer
à inclure dans**



PALUREA





Définition 1990 de l'OMS

Critères majeurs

- Coma (GCS<10)
- Œdème pulmonaire
- Choc (PAS<70 mmHg)
- Acidose (pH<7,25 ou CO₂t<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
(?)	Prostration : en règle extrême faiblesse	+++
+	Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié* < 10	++
+++	Détresse respiratoire (dyspnée d'acidose) : définition clinique chez l'enfant	+
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24h	+
+++	Etat de choc : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire	+
+++	Œdème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l'enfant	+
++	Saignement anormal : définition clinique, disparition dans l'intitulé 2000 de la CIVD	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dL	+
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2.2 mmol/L	++
+++	Acidose : pH < 7.35 ou bicarbonates < 15 mmol/L	++
+++	Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/L	++
++	Hyperparasitémie : notamment parasitémie ≥ 4% chez le non immun	+
++	Insuffisance rénale : 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 : -obnubilation, confusion, somnolence, prostration -coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : -si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg -si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/mn -signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : -pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire -patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle -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 : -bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L -ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie : -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 : -créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine >17 mmol/L -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**