



**HAL**  
open science

# Critères prédictifs du recours aux traitements de suppléance d'organe en réanimation dans les formes graves du paludisme

Laura Rustin

► **To cite this version:**

Laura Rustin. Critères prédictifs du recours aux traitements de suppléance d'organe en réanimation dans les formes graves du paludisme. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03371281

**HAL Id: dumas-03371281**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03371281>**

Submitted on 8 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Critères prédictifs du recours aux traitements de suppléance  
d'organe en réanimation dans les formes graves de Paludisme**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 30 Septembre 2021**

**Par Madame Laura RUSTIN**

**Née le 13 mai 1991 à Paris 11<sup>ème</sup> (75)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GAINNIER Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur RANQUE Stéphane**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CARVELLI Julien**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Critères prédictifs du recours aux traitements de suppléance  
d'organe en réanimation dans les formes graves de Paludisme**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 30 Septembre 2021**

**Par Madame Laura RUSTIN**

**Née le 13 mai 1991 à Paris 11<sup>ème</sup> (75)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. d'ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GAINNIER Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur RANQUE Stéphane**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CARVELLI Julien**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
*VIHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)  
  
BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
BOUFI Mourad (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
LUCAS Guillaume (MAST)  
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
MELLINAS Marie (MAST)  
ROMAN Christophe (MAST)  
TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**ANDRE Nicolas (PU-PH)  
BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
FABRE Alexandre (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)  
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)



## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Marc GAINNIER**, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Pour les nombreuses choses que j'ai pu apprendre à la Réanimation des Urgences, veuillez recevoir, Monsieur le Professeur l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER**, de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma considération.

**A Monsieur le Professeur Stéphane RANQUE**, d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Julien CARVELLI**, pour m'avoir fait découvrir et aimer la réanimation lorsque j'étais externe, pour m'avoir plus tard guidée avec disponibilité, sympathie et bienveillance, que ce soit à l'hôpital ou pour ce travail ; j'espère que tu recevras ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration.

**A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à cette thèse :**

- **Aux Docteur PY. CORDIER, Dr. E. MARTIN et Dr. P. GOUTORBE** pour leur aide à mon recueil de données.
- **Aux secrétaires des réanimations de l'APHM et des HIA Ste Anne et Laveran.**
- **Monsieur I. HAMOUDA** pour la réalisation des études statistiques.

**A mes parents :**

**A ma Maman adorée**, c'est probablement grâce à toi, infirmière, que j'ai choisi cette voie. Des petits plats aux grandes discussions, je ne te remercierai jamais assez des sacrifices que tu as pu faire pour que j'accomplisse mes rêves ; tu m'as toujours comprise et soutenue.

**A mon Père vénéré**, pour ta patience, ton calme à toute épreuve, ta pédagogie, ton intelligence, ton humilité, tes principes, ton aide précieuse tout au long de mes études et de ma vie. Soyez assurés de mon amour et de ma reconnaissance. Ma réussite est la vôtre.

**A ma famille :**

- **A mon grand-frère** qui disons... m'a toujours poussée à faire des études. Merci Charlie pour ton soutien, ton anglais et ton sens de la famille.
- **A mon grand-père** dommage que tu ne sois plus là aujourd'hui, tu aurais été fier je pense. Merci Pépé de m'avoir légué ton caractère, il me sera précieux dans ce métier.
- **A Mamie**, merci de m'avoir montré l'exemple d'une femme de conviction, avec calme et douceur.
- **A hanna**, pour l'ascenseur social dans lequel tu nous as fait monter, pour m'avoir montré ce beau pays qu'est l'Algérie.
- **A mes oncles et tantes :**  
**Josette et Bernard Tableaux**, pour le rire et l'amour que vous portez autour de vous ;  
**A Malika, Soraya, Nordine, Mohamed, Fateha, Aichouch, Saïd** parce que nous sommes une famille, même si on se voit rarement, merci d'être là quand j'en ai besoin.
- **A mes cousines : Nacéra, Myriam et Kenza ; Maud et Lucie ; et mes cousins : Léo, Lucas, Etienne, Sid, Zacharia, Hicham et les autres**

### **A la fafa, mes amis d'enfance :**

Je vous remercie pour notre belle amitié, qui m'a accompagnée quasiment tout au long de ma vie. Vous êtes restés présents malgré mes absences répétées ; que ce soit pour me soutenir ou me changer les idées. Vous êtes des personnes très importantes à mes yeux.

- **A Baja**, mon copain de bac à sable, merci d'être resté tel quel ! Tu sais que je te considère comme un frère.
- **A mon Tuteur**, merci pour ta bonne humeur permanente, ton énergie et ta capacité à me faire oublier mon stress.
- **A Eliott** merci d'être aussi exceptionnel, pour discuter sérieusement ou faire les choses les plus folles, on peut toujours compter sur toi.
- **Au Couz**, pour m'avoir toujours soutenue et cru en moi.
- **A Zé**, merci de me régaler de ta personne.
- **A César, mon jumeau**, même si on ne se voit pas souvent, merci d'être toujours présent pour les événements de ma vie. C'est nous maintenant l'élite de la nation !
- **A Luz**, pour ta précieuse amitié féminine dans la famille.
- **A fils Pierre**, merci pour notre amitié et les services que tu m'as rendus (les vignes par exemple)
- **Au Pavon**, merci d'être toi, ne change rien, tu régales.
- **A Amaelle**, pour ton gout de l'aventure.
- **A Dridri** merci pour ta grandeur, en souvenir des teufs.
- **A Sandro**, merci de râler autant que moi.
- **A Féfé**, pour quand je squattais de longue chez toi.
- **A Simslam**, d'être devenu un si bon camarade d'empallage.
- **A Max**, qu'on adore...
- **A Amélie, à Torch, à Mattéo, ...**

### **A mes potes de la fac :**

**A Any**, merci d'avoir relu mon tableau statistique malgré ton emploi du temps chargé, de m'avoir fait découvrir la Colombie, de notre précieuse amitié. Tu es une des personnes que j'admire Any BELTRAN.

**A Bimot**, du Pérou à la BU, merci de ton amitié depuis dix ans, Chica !

**A Dorothée**, merci de m'avoir accompagnée des bancs de facs, conf, sous-colles jusqu'aux verres entre copines !

**A Delphine**, à la fac, en stage (le tout premier de l'externat, avec Julien Carvelli, tu te souviens hein ?) ou chez toi, merci pour ces bons moments.

**A mes co-internes : merci à Claire. Z, Gabriel. P, Lucas. S, Laura. K, Nazim. H, Momo. M, Soline. VDP, Christophe. B ; Pauline. G, Aline. R, Manon. C, Charlotte. M**

**A Lucie. V** : ma maman d'Ajaccio, merci de prendre soin de moi comme tu le fais.

### **A mes compagnons de voyage.**

**A ceux qui m'ont accueillie** à l'étranger, qui ont partagé ce qu'ils avaient avec moi.

**A Monsieur R. Peyressaubes**, mon médecin de famille.

**A Monsieur MICHEL**, mon professeur de français au collège.

**A Monsieur DUMAS**, mon professeur de maths au collège.

**A Monsieur DUPY** : mon professeur de SVT au lycée, merci pour ton exigence et ta sympathie.

**Aux différents médecins** qui m'ont appris mon métier ; merci de votre bienveillance, de m'avoir transmis un peu de votre savoir et de vos compétences :

**Aux Dr. A. ATIAS, Dr. S. LAMARRE**, médecins généralistes ; **A Anne-Flore. LAINE**, ostéopathe

**Aux Dr. J. RAKOTONIRINA, Dr. G. GAMBINI**, urgentistes du CHU Timone.

**Aux Dr. L. DUCROS, Dr. C. HENRY, Dr. N. EMBRIACO, Dr. G. CORNO** de la réanimation de Toulon Ste Musse.

**Aux Dr. S. BOUSSEN, Dr. L. MOREL** de la réanimation polyvalente du CHU Timone.

**Aux Dr. S. THIBAUT, Dr. A. FROIN** au CH d'Avignon.

**Aux Dr. S. ARNAUD, Dr. F. BLANC, Dr. F. UGHETTO** de la réanimation pédiatrique Timone.

**Aux Dr L. SERPTIN, Dr. M. MATTYS, Dr. C. DUMONT, Dr. J. COUCORAVAS, Dr. Y. BENZIDI, Dr. C. CASELLA, Dr. J-L. SETTI, Dr. C. LEROY** de la réanimation d'Ajaccio, merci pour tout ce que j'ai appris à vos côtés, pour l'ambiance qui règne dans la réanimation, pour les médecins et personnes exceptionnelles que vous êtes. Je suis heureuse et fière de venir travailler avec vous.

**Aux Dr. URSULET, Dr. V. BENAS, Dr. E. BARRIER, Dr. A. HUMMEL, Dr. A. GAUTHIER** de la réanimation du CH de St Paul à la Réunion.

**Aux Dr. F. BOUZANA, Dr. J. BOURENNE, Dr. A. LESAUX, Dr. A. TILMONT** de la réanimation des urgences de la Timone, merci pour ce que vous m'avez transmis, pour ces stages qui auront été passionnants, comme externe ou comme interne.

**Aux Dr. M-C. BOGHOSSIAN, Dr. S. CASTILLON, Dr. R. FRESCO, Dr. A. RIVORY, Dr. R. RONFLE, Dr. A. CHARVET, Dr. P. MORA** du bloc et réanimation polyvalente du CHU Nord.

**Aux Dr. D. ARNAUX ; Dr. E. GIULY, Dr. R. ARMAND** du CHU Conception

**Aux Dr. R. HORRAS, Dr. M. NGUYEN, Dr. V. RIERA** du Bloc de Ste Marguerite.

**Au Pr. J. ALBANESE, aux Dr. V. BLASCO, Dr. K. HARTI, Dr. L. REYDELLET, Dr. A. XERRI** de la RPPF du CHU Timone.

**Aux Infirmiers/ères, IADE/AS/ASH** qui sont nos yeux et nos oreilles ; elles/ils m'ont beaucoup appris d'un point de vue technique mais également humain. Un immense merci à celles/ceux qui me mettent à manger de côté et qui essaient de grouper les appels, à celles/ceux qui m'ont parfois consolée... Merci surtout pour votre joie et vos rires qui font vivre un hôpital.

**A Isa**, (celle qui m'a tout appris), **à Stéphane le major, à Manu, à Philippe, à Sylvain, à Damien, à Loïc, à Jasmine** (On s'ouvre un thorax à la SAUV ?), **à Papi, à Kathia**

**A Aurore, à Ségo, à Marina, à Manu.**

**A Yoan, à Françoise.**

**A Paule-Marie, à Cécile, à Philippine, Marie Ange, à Marie-Paule, à Laurence, à Nils.**

**A Stéphane, Céline, Damien, Rémy, Clara** (arrête Clara, fais pâtissière !).

**A Julie, Sophie, Chloé, Ludivine, Antho, Sarah, Jen, à Carlita et Marie** les chats noirs.

**A Ly, Marie, Marc, Brigitte, Mag, Monique, Pierrette...**

**A tous ceux que j'oublie.**

**A Quentin**, merci de ta patience, ton soutien, ton aide précieuse en informatique ; du bonheur que me procure ta présence au quotidien. Je t'aime.

**Critères prédictifs du recours aux traitements de suppléance d'organe  
en réanimation dans les formes graves de paludisme**

## TABLE DES MATIERES

RESUME.....	2
INTRODUCTION .....	4
METHODES .....	7
RESULTATS .....	9
DISCUSSION.....	19
CONCLUSION.....	24
BIBLIOGRAPHIE.....	25
Matériels Supplémentaires .....	27
Liste des abréviations .....	33

## RESUME

### Introduction

5000 accès palustres (paludisme d'importation) sont enregistrés chaque année en France dont 5 à 10% de cas graves. La gravité est définie par la présence d'au moins un critère de sévérité selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Si un seul de ces critères justifie le recours à un traitement antiparasitaire d'urgence par artésunate, les critères devant impérativement conduire à l'hospitalisation du patient en soins critiques ne sont pas connus. Notre objectif était d'identifier les critères clinico-biologiques prédictifs de la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe en réanimation : support ventilatoire (oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive et/ou ventilation mécanique invasive), noradrénaline et/ou épuration extra-rénale.

### Méthodes

Nous avons inclus de manière rétrospective les patients pris en charge en réanimation ou en unité de surveillance continue pour un paludisme grave (au moins un critère de l'OMS) entre 2000 et 2020. Les services de l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) ainsi que les Hôpitaux d'Instruction des Armées (HIA) de Marseille et de Toulon ont participé à l'étude.

### Résultats

130 patients atteints de paludisme grave ont été inclus. L'âge médian était de 40ans (IQR(31-53)) ; 70% des patients inclus étaient des hommes (n = 91/130). L'espèce *P. Falciparum* était principalement représentée (95% ; n= 124/130). Il s'agissait essentiellement de paludisme importé au retour d'un voyage en Afrique sub-saharienne (n= 125/126 patients). Parmi les patients inclus, un quart (26% ; n = 34/130) a justifié le recours à une thérapeutique de suppléance d'organe et 4% (n = 5/130) sont décédés. Les patients ayant eu recours à une suppléance d'organe présentaient une parasitémie plus élevée (9% (IQR(1.8-20)) vs 4.7% (IQR(1-9)) ; p= 0.03) et un syndrome inflammatoire plus marqué (Leucocytes : 7.1G/L (IQR(5.1-

10.4) vs 5.5G/L (IQR(3.9-7.4)) ; p= 0.02 ; et PCT : 100µg/L (IQR(44.9-100)) vs 6µg/L (IQR(2.4-19.2)) ; p= 0.002). Cependant, en dehors d'une défaillance d'organe évidente (état de choc, insuffisance respiratoire, coma/convulsions), seules l'altération de la vigilance (pour une baisse de 1point de Glasgow, OR= 1.80 (IC95%[1.09-2.98]) ; p= 0.002), l'acidose métabolique avec une bicarbonatémie veineuse plus basse (pour une baisse de 1mmol/L, OR= 1.42 (IC95%[1.08-1.88]) ; p= 0.013), l'élévation de la bilirubinémie totale (pour augmentation de 5µmol/L, OR= 1.12 (IC95%[1.02 - 1.23]) ; p= 0.026 ) et l'absence d'usage d'artésunate (OR= 26.10 (IC95%[3.43-198.15]) ; p= 0.002) étaient prédictifs de la nécessité de recours à une suppléance d'organe en analyse multivariée.

### **Conclusion**

Lors d'un accès palustre, l'existence d'un critère de gravité de l'OMS justifie un traitement antiparasitaire d'urgence par artésunate. Les critères plus spécifiques pour décider d'une admission en soins critiques sont, en dehors de la défaillance d'organe évidente, une altération même légère de la vigilance (score de Glasgow < 14), un niveau de bicarbonates veineux < 20.2mmol/L et une bilirubinémie totale > 79 mmol/L. La parasitémie ou le syndrome inflammatoire biologique ne sauraient justifier à eux-seuls une telle admission.

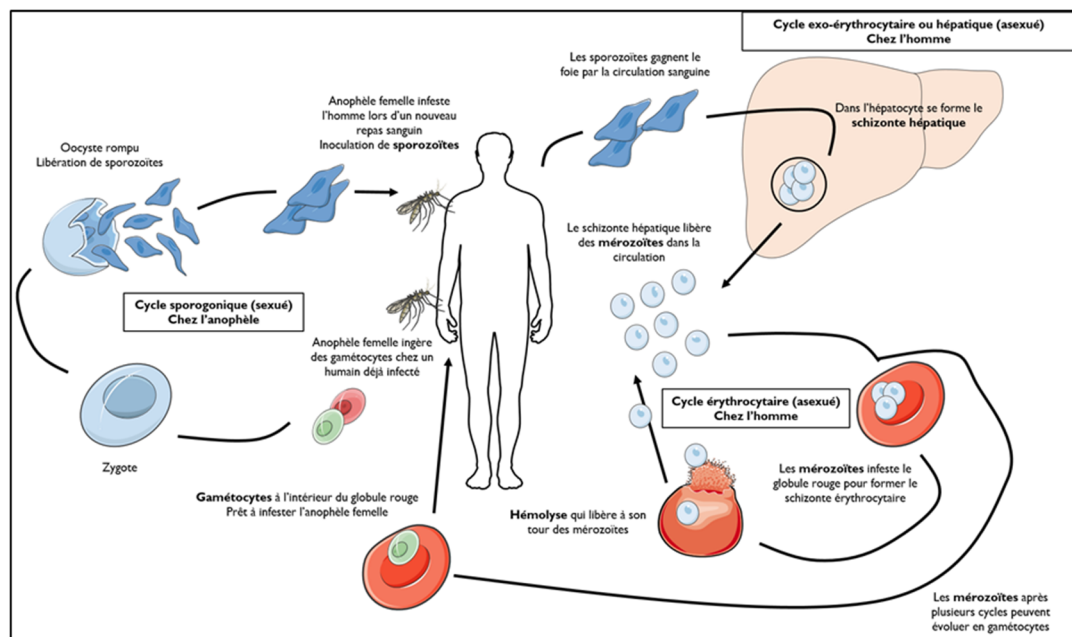
## INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie endémique causée par un parasite du genre *Plasmodium*, transmis à l'être humain par un moustique vecteur, l'anophèle femelle. Dans le monde, deux milliards de personnes sont exposées au paludisme avec plus de 400 000 décès chaque année. C'est la 6<sup>ème</sup> cause de mortalité dans les pays en développement et 94% des décès pour paludisme sont recensés en Afrique subsaharienne. En Europe, le paludisme d'importation touche plus de 8000 personnes par an. La France est le premier pays touché avec 5000 cas/an dont 5 à 10% de formes graves et 20 à 30 décès (1).

Le cycle du *P. Falciparum* est exposé dans la **Figure 1**. Il est d'abord inoculé à l'être humain par l'anophèle femelle sous forme de sporozoïtes qui infectent l'hépatocyte. La maturation hépatique (cycle pré-érythrocytaire) aboutit à la formation des schizontes. Les hépatocytes infectés éclatent pour libérer dans la circulation des mérozoïtes. Ils infectent alors les hématies (cycle érythrocytaire) (2). Les schizontes érythrocytaires se rompent à leur tour (hémolyse) pour libérer des mérozoïtes érythrocytaires. Les cycles hépatiques et érythrocytaires se succèdent. Après plusieurs cycles apparaît une production érythrocytaire de gamétocytes que l'anophèle femelle peut ingérer lors d'un repas sanguin. Il existe cinq espèces différentes de Plasmodium : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. La durée entre l'infection de l'hématie et son éclatement (hémolyse) dépend de l'espèce plasmodiale : 24h pour *P. knowlesi*, 48h pour *P. falciparum*, *vivax*, *ovale* (fièvres tierces) et 72h pour *P. malariae* (fièvre quarte).



**Figure 1 : cycle de vie du *Plasmodium***



La forme bénigne ou accès palustre simple correspond à un syndrome pseudo-grippal parfois associé à des symptômes digestifs. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence directe de plasmodies par microscopie (Frottis sanguin-Goutte épaisse), test de diagnostic rapide (méthode antigénique) ou PCR (*Polymerase Chain Reaction*). La forme sévère ou accès palustre grave est essentiellement due à *P. falciparum*. Elle serait causée par un phénomène dit de séquestration des globules rouges parasités dans les capillaires viscéraux (notamment du système nerveux central) et leur adhérence (cyto-adhérence) aux cellules endothéliales (3). Ces phénomènes sont alors responsables, comme dans le sepsis, d'une réaction inflammatoire, de la formation de microthrombi (4), d'une dysfonction microvasculaire et d'une hypoxie tissulaire (5). Les sujets exposés régulièrement au paludisme développent une immunité les protégeant des formes sévères. Les sujets à risque de formes sévères sont donc les personnes nouvellement exposées comme les enfants, les touristes ou les migrants retournant en zone endémique après une période de non-exposition (6) (1).

L'accès palustre grave est défini par des critères internationaux (7) (8) (9) (critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) disponibles dans le **Tableau 1**). La

présence d'un critère de gravité justifie alors souvent une prise en charge en secteur de soins critiques (Unités de Surveillance Continues (USC)/réanimation). Cependant, le recours aux soins critiques et à la réanimation n'est vraiment indispensable que si le patient a besoin d'une thérapeutique de suppléance d'organe : support ventilatoire (oxygénothérapie à haut débit (OHD)/ventilation non invasive (VNI)/ventilation mécanique invasive (VMI)), amines vasopressives (noradrénaline) et/ou épuration extra-rénale (EER).

**Tableau 1 : Critères de gravité du Paludisme selon OMS, 2021 (10)**

- Score de Glasgow < 11
- Convulsions répétées
- Détresse respiratoire aiguë : Fréquence respiratoire (FR) > 30 cycles/min, Saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) < 92% en air ambiant
- Etat de choc : Temps de recoloration cutané (TRC) > 3s, Pression artérielle systolique (PAS) < 80 mmHg
- Hyperlactatémie > 5 mmol/L
- Insuffisance rénale aiguë : créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20mmol/L
- Acidose métabolique : bicarbonates veineux < 15mmol/L, Base excess > 8 mmol/L
- Ictère : bilirubinémie totale > 50 µmol/L
- Hémorragie significative : saignement récurrent et prolongé (épistaxis, muqueux, points de ponctions, hémorragie digestive, hémoptysie)
- Anémie : Hémoglobine ≤ 5 g/dL
- Hypoglycémie < 2.2 mmol/L
- Hyperparasitémie > 10%

La présence d'une défaillance d'organe d'emblée (coma, état de choc, insuffisance respiratoire aiguë) ne laisse aucun doute sur la gravité d'un accès palustre et justifie une prise en charge en soins critiques. En revanche, d'autres critères utilisés par l'OMS (marqueurs biologiques d'hémolyse, parasitémie...) semblent plus discutables pour justifier ou non de l'admission d'un patient en réanimation (6).

Notre travail a donc eu pour objectifs de définir les critères prédictifs, cliniques et biologiques, de la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe dans le cadre d'un accès palustre grave et de permettre de préciser les patients à admettre en priorité en secteur de soins critiques.

## METHODES

Les patients pris en charge en réanimation ou en USC pour un accès palustre grave ont été inclus de manière rétrospective entre 2000 et 2020. Le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Marseille (APHM, Assistance-Publique Hôpitaux de Marseille) et les Hôpitaux d'Instruction des Armées (HIA) de Marseille et Toulon (Laveran et Sainte-Anne) ont participé à cette étude. L'étude a été approuvée par le service de règlement général sur la protection des données sans nécessité d'obtention d'un consentement de la part des participants (APHM, recherche MR003, #2021-41.). Les patients ont été retrouvés par leur codage diagnostique (codage informatique) : « paludisme » pendant leur séjour en soins critiques. Le diagnostic de paludisme grave était ensuite confirmé si l'accès palustre s'associait à au moins un critère de sévérité de l'OMS (**Tableau 1**).

Nous avons défini le besoin d'une suppléance d'organe comme la nécessité de recours à un support ventilatoire de réanimation (OHD, VNI, VMI), de recours aux vasopresseurs (essentiellement noradrénaline) et/ou de mise en place d'une EER. Un patient non-immun était défini comme un voyageur originaire d'une zone non endémique et de retour d'une zone d'endémie.

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médianes (IQR (*Interquartiles Range*) 25-75). Concernant l'analyse des facteurs prédictifs de recours à une technique de suppléance d'organe, nous avons pris en compte toutes les variables dans l'analyse univariée. Pour l'analyse multivariée, nous avons gardé les variables avec une *p value* < 0.2 en analyse univariée. Par ailleurs, nous avons éliminé de l'analyse multivariée :

- 1) Les variables dont il était évident qu'elles s'associeraient à la nécessité de recours à la suppléance d'organe : le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), la présence d'un état de choc ou d'une détresse respiratoire à l'admission en réanimation, la créatininémie, l'existence d'une infection

bactérienne associée à l'accès palustre (infections essentiellement nosocomiales) et les complications hémorragiques (associées à une réanimation agressive et non spécifiques de l'accès palustre).

- 2) Les variables redondantes : la bicarbonatémie a été préférée au pH et à la lactatémie, les leucocytes totaux ont été préférés aux polynucléaires neutrophiles (PNN) et aux lymphocytes.
- 3) Les variables pour lesquelles il existait un nombre élevé de données manquantes : procalcitonine (PCT), albuminémie, Créatinine Phospho-Kinase (CPK), troponine.

## Analyse statistique

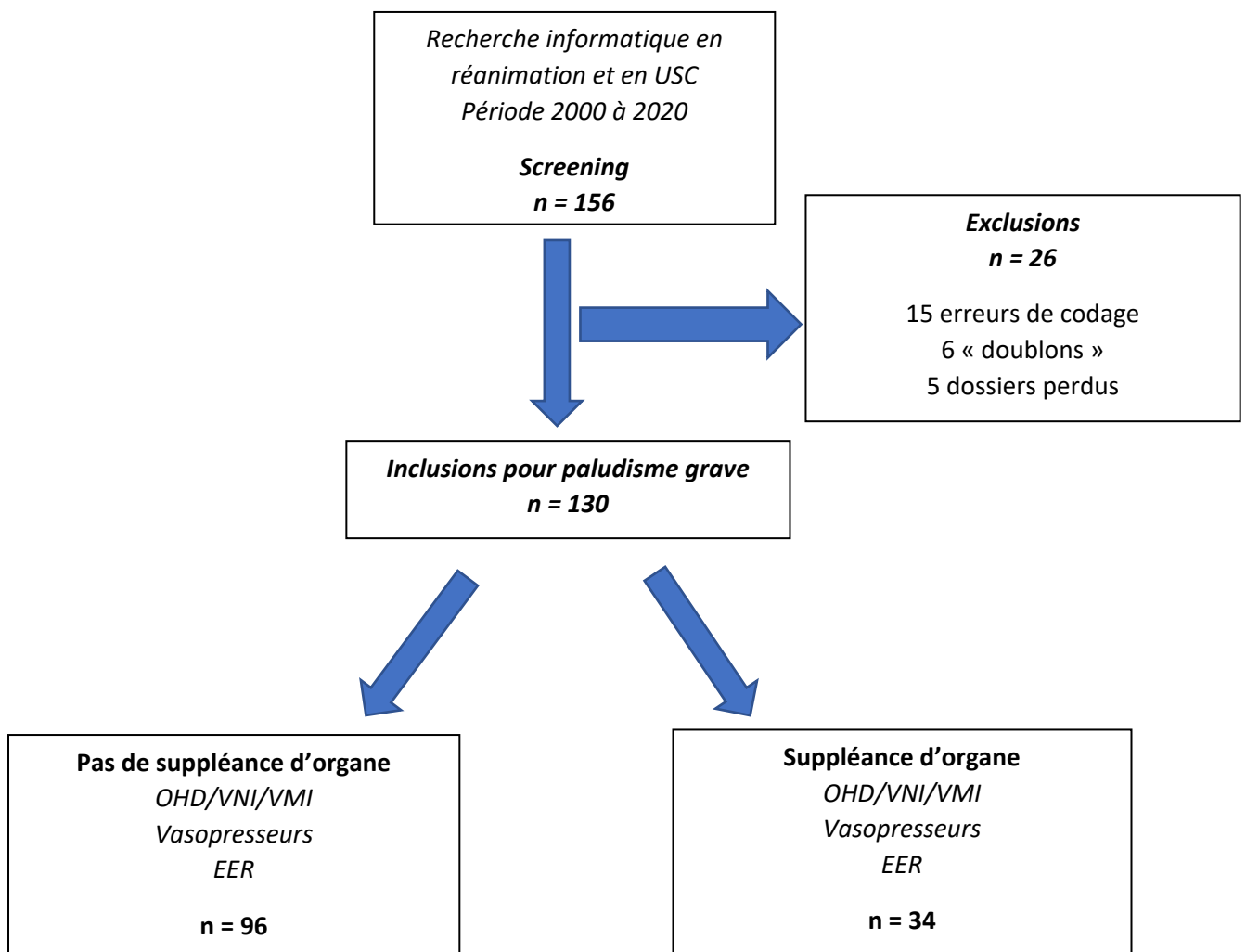
La saisie des données à partir des dossiers des patients a été faite sur Excel et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20.0. L'analyse descriptive des variables s'est faite par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne ( $m$ ), la médiane ( $me$ ), minimum, maximum, 1er et 3eme quartiles, la variance ( $\sigma^2$ ), l'écart type ( $\sigma$ ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne, pour les variables quantitatives ; la détermination des fréquences pour les variables qualitatives. L'analyse univariée est utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante (à expliquer) et d'autres variables indépendantes (explicatives). Les tests utilisés étaient : le test  $X^2$  d'indépendance ou d'homogénéité, le test exact de Fisher, avec la détermination des seuils de signification à 0,05. Le test t de Student pour deux groupes indépendants a été utilisé pour la comparaison des variables continues. L'analyse multifactorielle a été réalisée afin de neutraliser d'éventuels facteurs de confusion par un modèle de régression logistique, dans lequel les variables avec un  $p < 0,2$  en analyse univariée ont été introduites avec la détermination des seuils de signification à 0,05.

Pour la détermination des seuils, les valeurs maximales de l'aire sous la courbe ROC (AUC) avaient été retenues.

## RESULTATS

Entre 2000 et 2020, 156 patients avaient un codage diagnostique de paludisme au cours de leur séjour en USC et/ou en réanimation. 26 patients ont été exclus d'emblée : 15 pour une erreur de codage (antécédent de paludisme non lié à la prise en charge en réanimation), 6 pour un enregistrement en « doublons » et 5 pour des dossiers médicaux introuvables. 130 patients pris en charge en soins critiques pour un accès palustre ont finalement été retenus. Tous présentaient au moins un critère de sévérité selon l'OMS. Parmi eux, 34 patients (26%) ont nécessité le recours à une technique de suppléance d'organe (**Figure 2, diagramme de flux**).

**Figure 2 :** Diagramme de flux



## Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des 130 patients inclus sont disponibles dans le **Tableau 2**.

Leur âge médian était de 40 ans (IQR(31-53)). Les hommes représentaient 70% (n = 91/130) des cas de paludisme grave pris en charge en soins critiques. Il s'agissait essentiellement de paludismes d'importation au retour d'un voyage en Afrique subsaharienne (n = 125/126). Les pays concernés sont à retrouver dans le **Matériel Supplémentaire 1**. Les patients immuns représentaient 13% (n = 17/130) de la population globale. Moins d'un quart des patients (20%, n = 26/130) avaient pris une chimioprophylaxie avant l'accès palustre. Comme attendu, *P. falciparum* était l'espèce plasmodiale la plus largement représentée (95%, n =124/130).

Une majorité de patients n'avait pas d'antécédent. 12 patients (9%) avaient un antécédent de diabète, 17 (13%) étaient suivis pour une hypertension artérielle (HTA) et 4 (3%) avaient déjà été pris en charge pour une maladie cardiovasculaire. 5 patients (4%) étaient suivis et traités pour une infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et un seul présentait un antécédent de cancer.

Les données clinico-biologiques à l'admission en réanimation sont celles exposées dans le **Tableau 2**. Les données clinico-biologiques à l'admission aux urgences n'ont pas été présentées dans le tableau car le délai médian entre l'admission à l'hôpital et en réanimation était de 0 jour. Elles sont par contre disponibles dans le **Matériel Supplémentaire 2**. Dans la population à l'étude, la parasitémie médiane était de 5% (IQR(1.3-11)). Le score SOFA médian était de 5 (IQR(4-7)).

La nécessité d'une thérapeutique de suppléance d'organe était observée dans 26% des cas (n=34/130). Une intubation pour protection des voies aériennes dans le cadre d'un trouble de la vigilance concernait 17 patients (13%), 21 patients dans le cadre d'une détresse respiratoire (18%). Pour 6 patients en détresse respiratoire, de la VNI avait été mise en place et un seul patient a reçu une oxygénothérapie à haut débit. Parmi les sept patients avec un support ventilatoire initialement non-invasif, cinq ont finalement été intubés et mis sous ventilation mécanique. Une épuration extra-rénale a dû être mise en place pour 15% des patients (n = 19/130). La mise sous vasopresseurs (noradrénaline) concernait 29 patients (22%).

La mortalité globale était de 4% (n = 5). La durée médiane de séjour en réanimation était de 2 jours (IQR(1-4)). La durée totale d'hospitalisation était de 6 jours (IQR(5-9)).

**Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population**

	<b>Patients n = 130</b>
<b>Données démographiques</b>	
Age, années	40(31-53)
Sexe, hommes - n(%)	91(70)
Antécédents - n(%)	
- Diabète	12(9)
- HTA	17(13)
- Obésité	5(4)
- Tabac	29(22)
- Maladies cardio-vasculaires	4(3)
- VIH	5(4)
- Cancer	1(1)
<b>Accès palustre</b>	
Patient « immun » pour le paludisme - n(%)	17(13)
Espèce plasmodiale - n(%)	
<i>P. falciparum</i> *	124(95)
<i>P. vivax</i>	1(1)
<i>P. malariae</i>	1(1)
Chimioprophylaxie - n(%)	26(20)
Évacuation sanitaire	6(5)
<b>Données cliniques à l'admission en réanimation</b>	
SOFA	5(4-7)
Score de Glasgow	15(14-15)
Convulsions - n(%)	6(5)
Défaillance respiratoire d'emblée** - n(%)	27(21)
Défaillance hémodynamique d'emblée*** - n(%)	27(21)
Délai entre admission hôpital et admission réanimation, jours	0(0-0)
Délai entre admission réanimation et nécessité de suppléance d'organe, jours	0(0-1)
<b>Données cliniques durant le séjour en réanimation</b>	
Hémorragie significative - n(%)	8(6)
Hémoglobinurie - n(%)	17(13)
Co-infection bactérienne documentée- n(%)	18(14)
<b>Données biologiques à l'admission en réanimation</b>	
Lactatémie artérielle, mmol/L	2(1.3-3.7)
Ph	7.44(7.41-7.47)
Bicarbonatémie, mmol/L	23.6(21-25)
Urée, mmol/L	7.4(4.9-13.6)
Créatininémie, µmol/L	101(72-148)
Glycémie, mmol/L	6.4(5.5-8)
Troponine > 0.6 µg/L - n(%)	7(5)
Temps de Prothrombine (TP), %	72(64-80)
Fibrinogène, g/L	4.3(3.1-5.1)



Hémoglobine, g/dL		11.7(9.4-13)
Plaquettes, G/L		37(25-65)
Leucocytes, G/L		5.9(4.2-8)
PNN, G/L		3.9(2.9-5.7)
Lymphocytes, G/L		0.8(0.5-1.5)
Aspartate Amino-Transférase (ASAT), UI/L		67(40-115)
Alanine Amino-Transférase (ALAT), UI/L		50(29-87)
Bilirubine totale, µmol/L		42(23-72)
Lactate déshydrogénase (LDH), UI/L		635(424-1083)
CPK, UI/L		78(39-124)
Albuminémie, g/L		31.1(27.5-34.1)
Protéine C réactive (CRP), mg/L		162(109-230)
PCT, µg/L		8.2(3.9-78.3)
Parasitémie, %		5(1.3-11)
<b>Médicaments administrés</b>		
Transfusion - n(%)		35(27)
Antibiothérapie - n(%)		41(32)
Antipaludéen d'urgence - n(%)		
	<i>Artésunate****</i>	70(46)
	<i>Pas d'artésunate</i>	60(54)
<b>Suppléances d'organe - n(%)</b>		
	EER	19(15)
	OHD/VNI/VM pour IRA	23(18)
	VM pour défaillance neurologique	17(13)
	Vasopresseurs	29(22)
	Au moins une suppléance d'organe	34(26)
<b>Evolution</b>		
Durée du séjour hospitalier, jours		6(5-9)
Durée du séjour en réanimation, jours		2(1-4)
Mortalité intra hospitalière -n(%)		5(4)

\*Parmi les paludismes classés falciparum (n=124), 6 sont des infections à plusieurs espèces plasmodiales dont au moins un falciparum

\*\*Défaillance respiratoire d'emblée définie par une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> < 80mmHg) ou une hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> > 45mmHg) ou la nécessité immédiate d'un support ventilatoire (oxygénothérapie conventionnelle ou à haut débit, ventilation non invasive ou invasive)

\*\*\*Défaillance hémodynamique d'emblée définie par une hypotension artérielle (PAM ≤ 65mmHg et/ou PAS ≤ 90mmHg) ou la nécessité de vasopresseurs (noradrénaline) d'emblée

\*\*\*\* Parmi les patients n'ayant pas été traités par artésunate ou quinine, 2 ont d'abord été traité par quinine puis par artésunate, 1 a reçu un traitement par doxycycline

## Comparaison des patients ayant eu recours ou non à une thérapeutique de suppléance d'organe (analyse univariée)

Ces résultats sont disponibles dans le **Tableau 3**.

Aucune donnée démographique ou comorbidité ne différait significativement entre les 2 groupes. Seul un antécédent d'HTA était plus fréquent chez les patients n'ayant pas eu recours à un moyen de suppléance (n= 1 (2.9%) Versus (Vs) 16= (16.7%) ; p= 0.042).

Parmi les patients ayant nécessité une suppléance d'organe, la majorité avait reçu un traitement antiparasitaire par quinine (n = 23/34, 67.6%) ; tandis que la majorité des patients sans suppléance avaient reçu de l'artésunate (n = 59/96, 61.5%, p < 0.001).

On comptait dix fois plus d'infections bactériennes documentées pendant le séjour en réanimation dans le groupe présentant au moins une suppléance d'organe (n= 14 (40%) Vs n= 4 (4%) ; p < 0.001). Les sites infectés et germes responsables sont reportés dans **le Matériel Supplémentaire 3**. 81% (n= 17/21) des surinfections bactériennes étaient en réalité des infections nosocomiales très spécifiques à la réanimation (12 pneumonies acquises sous ventilation mécanique, 3 bactériémies sur cathéter). De la même manière, les saignements anormaux et la transfusion étaient trois fois plus rapportés dans le groupe ayant nécessité une suppléance d'organe (n = 6 (17%) Vs n = 2 (2%), p = 0.004). Cependant, ces épisodes hémorragiques ont compliqué le séjour en réanimation, sans être présent à l'admission. Comme pour les surinfections bactériennes, ils n'étaient pas spécifiques de l'accès palustre. Les surinfections bactériennes documentées et les épisodes hémorragiques, en lien à la réanimation et non au paludisme, ont donc été écartés de l'évaluation des facteurs prédictifs de recours à une technique de suppléance d'organe en analyse multivariée.

Concernant les autres données cliniques, les patients qui présentaient d'emblée des signes de souffrance d'organe étaient les plus représentés dans le groupe ayant eu recours à une technique de suppléance. Le score de Glasgow était ainsi plus bas parmi ces patients (14 (IQR(9 – 15)) Vs 15 (IQR(14 -15)),  $p= 0.001$ ) et les convulsions plus fréquentes ( $n= 5$  (14.7%), Vs  $n=1$  (1%),  $p = 0.005$ ).

Les paramètres biologiques (paramètres à l'admission en réanimation) associés à la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe étaient les suivants : pH et bicarbonatémie (veineuse) bas, lactatémie élevée, urémie et créatininémie élevées, troponinémie et CPK élevés, leucocytes et PNN, TP et fibrinogénémie bas, albuminémie basse, ASAT et ALAT élevées, bilirubinémie totale élevée, PCT élevée et parasitémie plus élevée. Les valeurs dans chaque groupe et les *p value* sont à retrouver dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients ayant justifié une technique de suppléance d'organe en réanimation comparées à celles des patients atteints de paludisme grave mais n'en ayant pas justifié**

	Suppléance d'organe n = 34	Pas de suppléance n = 96	p
<b>Données démographiques</b>			
Age, années	44.4	41.4	NS*
Sexe, homme (%)	27(79.4)	64(66.7)	0.163
Antécédents, n(%)			
<i>Diabète</i>	3(8.8)	9(9.3)	NS
<i>HTA</i>	1(2.9)	16(16.7)	0.042
<i>Obésité</i>	0	5(5.2)	NS
<i>Tabac</i>	9(26.5)	20(20.8)	NS
<i>Maladies cardio-vasculaires</i>	0	4(4.2)	NS
<i>VIH</i>	2(5.9)	3(3.1)	NS
<i>Cancer</i>	1(2.9)	0	NS
<b>Accès Palustre</b>			
Adulte immun- n(%)	4(12.1)	13(13.5)	NS
Pays endémique : Afrique subsaharienne- n(%)	33(100)	93(97)	NS
Espèce falciparum- n(%)	32(94)	92(100)	0.071
Chimioprophylaxie- n(%)	6(21.4)	20(22.7)	NS
<b>Données cliniques à l'admission en réanimation</b>			
Glasgow, score – points/15	14 (9-15)	15 (14-15)	0.001
Convulsions - n(%)	5(14.7)	1(1%)	0.005
Défaillance hémodynamique** - n(%)	20(58.8)	13(13.5)	< 0.001
Défaillance respiratoire*** - n(%)	24(70.6)	38(39.6)	0.002
<b>Données cliniques durant le séjour en réanimation</b>			
Hémorragie significative - n(%)	6(17.6)	2(2.1)	0.004
Hémoglobinurie macroscopique - n(%)	6(17.6)	11(11.5)	NS
Co- Infection bactérienne documentée - n(%)	14(42.4)	4(4.3)	< 0.001
<b>Données biologiques à l'admission en réanimation</b>			
Lactatémie, mmol/L	3.7(1.8-5)	1.9(1.2-3)	0.013
pH	7.38(7.34-7.43)	7.45(7.42-7.48)	0.002
Bicarbonatémie, mmol/L	21.2(17.2-24)	23.7(22-25.6)	0.007
Urée, mmol/L	15.6(5.6-32)	6.5(4.5-9.7)	0.001
Créatinine, µmol/L	177(89-450.5)	93(70-120.8)	0.001
Glycémie, mmol/L	5.8(5.2-9.3)	6.6(5.8-7.8)	NS
Troponine élevée**** - n(%)	5(14.7)	2(2.1)	0.013
TP, %	63(55-79)	74(67-81.5)	0.010
Fibrinogène, g/L	2.8(1.6-4.6)	4.4(3.7-5.3)	0.002
Hémoglobine, g/dL	9.8(8.6-11.9)	12.2(10-13)	0.023

Plaquettes, G/L	30(18.5-55.5)	36(28-67)	NS
Leucocytes, G/L	7.1(5.1-10.4)	5.5(3.9-7.4)	0.02
PNN, G/L	5.9(3.6-11)	3.9(2.8-5)	0.023
ASAT, UI/L	105(57-158)	61(33-92)	0.033
ALAT, UI/L	67(34-144)	45(28-75)	0.060
Bilirubine totale, $\mu\text{mol/L}$	80(38-125)	38(20-58)	0.006
LDH, UI/L	641(244-1031)	630(430-1038)	NS
CPK, UI/L	88(25-260)	77(41-122)	0.160
Albuminémie, g/L	26.6(20.9-27.5)	32.2(29.3-34.5)	0.006
CRP, mg/L	162(124-217)	162(97-230)	NS
PCT, $\mu\text{g/L}$	100(44.9-100)	6(2.4-19.2)	0.002
Parasitémie, %	9.5(1.9-20)	4.7(1-9)	0.030
<b>Médicaments administrés</b>			
Transfusion- n(%)	24(70.6)	11(11.5)	< 0.001
Antibiothérapie- n(%)	24(70.6)	17(17.9)	< 0.001
Traitement antipaludéen d'urgence- n(%)			
<i>Artésunate</i>	11(38.3)	59(61.5)	0.003
<i>Pas d'artésunate</i>	23(67.7)	37(38.5)	
<b>Techniques de suppléance d'organe- n(%)</b>			
<i>EER</i>	19(55.9)	0	< 0.001
<i>OHD/VNI/VM pour IRA</i>	23(67.6)	0	< 0.001
<i>VM pour défaillance neurologique</i>	19(55.9)	0	< 0.001
<i>Amines/ Vasopresseurs</i>	17(50)	0	< 0.001
<b>Evolution</b>			
Durée totale d'hospitalisation (jours)	18(7-30)	6(4-7)	<0.001
Durée de séjour en réanimation (jours)	11(4.8-22)	2(1-2)	< 0.001
Mortalité intra hospitalière- n(%)	5(14.7)	0	0.001

\* Non Significatif (NS) :  $p > 0.2$

\*\*Défaillance respiratoire d'emblée définie par une hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$ ) ou une hypercapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ ) ou la nécessité immédiate d'un support ventilatoire (oxygénothérapie conventionnelle ou à haut débit, ventilation non invasive ou invasive)

\*\*\*Défaillance hémodynamique d'emblée définie par une hypotension artérielle ( $\text{PAM} \leq 65\text{mmHg}$  et/ou  $\text{PAS} \leq 90\text{mmHg}$ ) ou la nécessité de vasopresseurs (noradrénaline) d'emblée

\*\*\*\* Troponinémie  $> 0.6 \mu\text{g/L}$

## Critères prédictifs de la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe en réanimation (analyse multivariée)

Ces résultats sont disponibles dans le **Tableau 4**.

En analyse multivariée, les critères indépendants associés à la nécessité de recours à une suppléance d'organe en réanimation étaient un score de Glasgow plus faible (pour la baisse de 1point de Glasgow, 1.80 (IC95%[1.09-2.98]),  $p= 0.022$ ), une bicarbonatémie veineuse plus basse (pour une diminution de 1mmol/L, OR= 1.42 (IC95%[1.08-1.88]),  $p= 0.013$ ), une bilirubinémie totale plus élevée (pour une augmentation de 5 $\mu$ mol/L, OR= 1.12 (IC95%[1.02 - 1.23]),  $p= 0.026$ ) et une absence de recours à l'artésunate (OR= 26.10 (IC95%[3.43-198.15]),  $p= 0.002$ ).

Concernant la bilirubinémie totale, le meilleur seuil pour prédire la nécessité ultérieure d'une défaillance d'organe était 79 $\mu$ mol/L (Sensibilité (Se)= 0.52; Spécificité (Sp)= 0.90). Pour la bicarbonatémie veineuse, le seuil le plus pertinent était 20.2mmol/L (Se= 0.89; Sp= 0.48). Le seuil retenu pour le score de Glasgow était 14 (Se= 0.87; Sp = 0.47). Les courbes ROC sont disponibles dans le **Matériel Supplémentaire 4**.

**Tableau 4 : Critères pronostiques indépendants associés à la survenue d'une défaillance d'organe**

Critères prédictifs	Unité	OR [IC 95%]	p
Score de Glasgow	- 1 point	1.80 [1.09-2.98]	0.022
Bicarbonates veineux, mmol/L	- 1 mmol/L	1.42 [1.08-1.88]	0.013
Bilirubinémie, $\mu$ mol/L	+5 $\mu$ mol/L	1.12 [1.02 - 1.23]	0.026
Absence de traitement par artésunate	Non	26.10 [3.43-198.15]	0.002

*Note : étude sur 95 patients, 35 exclus pour données manquantes*

## DISCUSSION

La sévérité d'un accès palustre est définie par l'existence d'un ou plusieurs critères cliniques ou biologiques selon l'OMS (**Tableau 1**). 130 patients de notre cohorte ont ainsi été pris en charge entre 2000 et 2020 en secteur de soins critiques (USC et/ou réanimation). Un quart d'entre eux seulement (26%, n = 34/130) a eu recours à une ou des techniques de suppléance d'organe (supports ventilatoires de réanimation, noradrénaline, EER) et 4% (n = 5) sont décédés. Nos données sont concordantes avec les travaux déjà conduits en réanimation dans des pays à haut niveau de soins (11) (12).

Si les critères de gravité de l'OMS justifient l'urgence d'un traitement antiparasitaire adapté, en l'occurrence l'artésunate, certains ne sauraient justifier à eux-seuls une admission urgente en soins critiques. Notre étude avait pour but d'identifier les critères prédictifs du recours à une technique de suppléance d'organe en réanimation pour préciser les indications d'admission. L'existence immédiate d'une défaillance d'organe (état de choc, insuffisance respiratoire aiguë, coma) ne laisse pas de doute sur l'indication d'une admission en soins critiques. En revanche, la pertinence d'autres critères comme l'intensité de l'hémolyse ou le niveau de parasitémie restaient à évaluer.

Les critères indépendants associés à la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe étaient les troubles de la vigilance avec la baisse du score de Glasgow < 14 (Se= 0.87; Sp= 0.47) ; l'acidose métabolique avec la baisse de la bicarbonatémie < 20.2mmol/L (Se= 0.89; Sp= 0.48) et l'intensité de l'hémolyse avec l'élévation de la bilirubinémie totale > 79 $\mu$ mol/L (Se= 0.52; Sp= 0.90). Nous retenons ainsi les critères (**Tableau 5**) qui doivent impérativement mener le patient à être admis en urgence dans une structure de soins critiques.

**Tableau 5 : critères cliniques et biologiques justifiant l'admission d'un patient atteint d'un paludisme grave en secteur de soins critiques (USC/réanimation)**

Critères	Seuil(s)
Défaillance d'organe clinique	État de choc Insuffisance respiratoire aiguë
Score de Glasgow	< 14
Convulsions	1 seul épisode suffit
Bicarbonatémie veineuse	< 20.2mmol/L
Bilirubinémie totale	> 79µmol/L

1 seul de ces critères suffit

Concernant le score de Glasgow, nos résultats sont cohérents avec la littérature (13) (14) (15). Ce résultat n'est pas original : la dégradation de la vigilance ou l'apparition de convulsions étant les témoins d'un neuropaludisme ou d'une complication grave de l'infection (défaillance d'organe associée). L'existence de crises convulsives, à fortiori répétées, et/ou d'un trouble de la vigilance doivent conduire sans délai à l'admission du patient en secteur de soins critiques. En effet, notre travail suggère que le seuil de 11 pour le score de Glasgow retenu par l'OMS pourrait être revu à la hausse car la moindre altération de la vigilance semble signer la gravité de l'infection. Un score de Glasgow < 14 justifierait ainsi un traitement en urgence par artésunate et l'admission en secteurs de soins critiques. Le neuropaludisme est expliqué par la séquestration des globules rouges parasités dans la microcirculation cérébrale. Le mécanisme de cytoadhérence correspond à l'adhérence des globules rouges parasités aux cellules endothéliales. La liaison du ligand des hématies parasitées (*Plasmodium falciparum* Endothelial Membran Protein 1 (PfEMP1)) aux différents récepteurs endothéliaux (*Intercellular Cell Adhesion Molecule* (ICAM), *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM), Cluster de différenciation (CD36), Récepteur endothélial à la protéine C (EPCR)... ) entraîne l'activation endothéliale (16) (17). Celle-ci conduit à une réponse inflammatoire locale et systémique et à des phénomènes de microthromboses. L'altération du glycocalyx, qui tapisse l'endothélium vasculaire, contribuerait dans le neuropaludisme à l'œdème cérébral par augmentation de la perméabilité de la



barrière hémato-encéphalique (18). L'endothéliopathie est donc la clef de voute des formes sévères de paludisme (inflammation, œdème, microthromboses) à l'étage cérébral et au niveau systémique (19) (20).

La profondeur de l'acidose métabolique était aussi associée à la survenue d'une défaillance d'organe justifiant une suppléance. Ce n'est pas non plus un résultat original et ce lien est connu depuis longtemps (7) (13). En 2018, à travers l'étude de 1400 patients atteints de paludisme grave, Njim T et al. (15) retrouvaient en analyse multivariée une association entre l'acidose métabolique et la survenue d'une hypotension (OR= 1.02 (IC95%[1.01-1.05]), p= 0.05). Certains scores basés uniquement sur l'état de vigilance et l'acidose ont d'ailleurs été proposés et semblent prédictifs d'un risque accru de mortalité (12) (21) . Dans notre étude, nous avons décidé de sélectionner la bicarbonatémie veineuse en analyse multivariée, plus facilement disponible en pratique clinique que les résultats des gaz du sang artériels (pH, lactatémie). La baisse de la bicarbonatémie peut à la fois être le reflet de l'insuffisance rénale aiguë et/ou d'une hyperlactatémie, reflétant alors la sévérité de l'état de choc.

La bilirubinémie totale, reflet de l'intensité de l'hémolyse, était également une variable prédictive de la nécessité de recours à la suppléance d'organe dans notre étude. L'hémoglobine libérée lors de l'hémolyse provoque d'une part une atteinte rénale par tubulopathie (22). D'autre part, la libération d'hème libre aux propriétés pro-oxydantes, exerce un effet cytotoxique sur l'endothélium vasculaire (23). Ainsi, l'hémolyse participe également au déclenchement des cascades inflammatoires et procoagulantes (24) (25). Dans une étude récente (26), l'activation endothéliale, associée aux formes les plus sévères de paludisme, était corrélée à l'intensité de l'hémolyse (LDH, bilirubinémie). Si la bilirubinémie totale était associée à un moins bon pronostic, nous n'avons pas retrouvé cette association pour les autres marqueurs biologiques d'hémolyse (hémoglobininémie, LDH). Les données de la littérature sont plus contradictoires. Certaines études confirment le lien entre bilirubinémie et gravité mais leurs effectifs sont limités (27) (21). Une étude française effectuée sur 400 patients de réanimation ne retrouvait pas d'association

entre la bilirubinémie et la mortalité en analyse multivariée (14). Nos effectifs sont moins importants mais notre volonté était de prédire la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe et pas la mortalité. L'utilisation de la mortalité comme critère de jugement est d'ailleurs discutable car elle est faible à l'heure actuelle dans les pays occidentaux. Néanmoins, tous les patients décédés avaient préalablement justifié le recours à une thérapeutique de suppléance d'organe.

Dans notre étude, la parasitémie était deux fois supérieure chez les patients nécessitant une suppléance d'organe (9.5% vs 4.7%,  $p = 0.03$ ) sans en constituer un facteur prédictif indépendant en analyse multivariée. Plusieurs études de grande ampleur retrouvent une association statistique entre parasitémie et mortalité (14) (15). Un seuil de 4% serait associé à un risque de décès multiplié par 1.4 en analyse multivariée (IC95%[1.2-1.6],  $p < 0.001$ ) (14). Dans une étude britannique (27) portant sur 400 patients dont 75 atteints de paludisme grave, le risque d'évolution défavorable (critère composite : décès ou hospitalisation en soins critiques ou durée de séjour  $\geq 5$  jours) était quatre fois plus élevé chez les patients avec une hyperparasitémie  $\geq 2\%$  à l'admission (OR= 4.4 (IC95%[2.4-7.7]),  $p = 0.005$  en analyse multivariée). Indiscutablement, la parasitémie doit être prise en compte dans l'évaluation de la gravité initiale et de la nécessité d'un traitement antiparasitaire d'urgence par artésunate. Sa prise en compte pour une décision d'admission en réanimation est plus discutable. Une admission en soins continus ou en réanimation ne devrait pas se décider sur un seul chiffre de parasitémie.

L'intensité du syndrome inflammatoire biologique semble également corrélée à la gravité dans certains travaux (28). Si c'est aussi le cas dans le nôtre, les marqueurs inflammatoires n'étaient pas prédictifs de la nécessité de recours à une suppléance d'organe en analyse multivariée. Nous n'avons pas non plus retrouvé ce lien pour les anomalies de la coagulation (TP, fibrinogénémie). L'inflammation et la coagulopathie font pourtant bien partie de la physiopathologie du paludisme grave (29) et doivent intégrer l'évaluation clinico-biologique globale du patient.

Enfin, nous confirmons l'absolue nécessité de prescrire de l'artésunate pour tout patient présentant un ou des critères de sévérité selon l'OMS (en dehors de l'atteinte neurologique qui devrait justifier un traitement par artésunate dès qu'elle est présente). L'absence d'utilisation de ce médicament, à la faveur de la quinine, était en effet associée à un moins bon pronostic. L'effet sur la mortalité n'était pas évaluable en raison du faible nombre de décès (4/5 des patients décédés étaient sous quinine). Si notre étude ne souligne qu'une association entre l'usage d'artésunate et le meilleur pronostic et pas une relation de causalité, elle conforte des données solides de travaux déjà publiés en faveur de son utilisation (30)(31)(32). L'essai contrôlé randomisé SEAQUAMAT (31), évaluant l'efficacité de l'artésunate par rapport à la quinine en Asie du Sud-Est sur plus de 1400 adultes, retrouve une diminution de mortalité en faveur de l'artésunate (15% vs 22% pour la quinine (OR= 0.6 (IC95%[0.45-0.79]),  $p < 0.001$ ). Ce médicament est prescrit en France avec une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) depuis 2012. Son principal effet secondaire est l'hémolyse tardive post-artésunate (*Post-Artesunate Delayed Hemolysis*, PADH), marquée par la survenue d'une anémie profonde, deux à trois semaines après le début du traitement. Un suivi des marqueurs d'hémolyse après administration d'artésunate est donc recommandé (33). Une récente étude réalisée en France sur 1390 patients retrouve un rapport bénéfice-risque en faveur de l'artésunate malgré la fréquence du PADH et la survenue de rares effets cardiaques (34). Ce traitement agirait par inhibition des pompes  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-dépendantes parasitaires. Contrairement à la quinine, son action s'exerce sur des parasites asexués à des stades très précoces et serait encore plus efficace sur les mécanismes de cytoadhérence endothéliale (35).

Notre étude présente tout de même de nombreuses limites inhérentes à son schéma rétrospectif. Des biais de sélection conduiraient à la non-inclusion de patients sévères et décédés avant la réanimation ou hospitalisés en service conventionnel avec une évolution favorable sans passage par la réanimation. Les données manquantes, essentiellement biologiques, sont aussi nombreuses et ont compliqué notre analyse multivariée (95/130 patients). Nous précisons que nous ne mettons en évidence que des associations statistiques et non des relations de

causalité. Par exemple, l'utilisation d'artésunate pourrait s'associer à un meilleur pronostic du fait de son utilisation à partir de 2012, période à partir de laquelle les critères d'admission en unité de surveillance continue se sont considérablement élargis et ont pu conduire à l'admission en soins critiques de patients d'emblée moins sévères.

## CONCLUSION

Ce travail conforte la prise en charge thérapeutique actuelle du paludisme indiquant l'administration urgente d'artésunate intraveineux pour tous les patients présentant au moins un critère de sévérité de l'OMS. L'évaluation clinique et biologique des patients présentant un accès palustre doit rester exhaustive. Elle doit prendre en compte le terrain, les données de l'examen clinique, l'espèce plasmodiale en cause, la parasitémie, l'intensité de la réponse inflammatoire et de la coagulopathie... Concernant l'orientation des patients, en dehors de la défaillance d'organe inaugurale (état de choc, insuffisance respiratoire aiguë), une attention très particulière (prise en charge immédiate en soins continus ou en réanimation) doit être accordée en cas d'atteinte neurologique (Score de Glasgow < 14), d'acidose métabolique (bicarbonatémie veineuse < 20.2 mmol/L) et/ou d'hyperbilirubinémie > 79 $\mu$ mol/L. Dans ce travail, ces trois paramètres sont en effet associés de manière indépendante à la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe (support ventilatoire de réanimation, noradrénaline et/ou épuration extra-rénale) et sont donc prédictifs d'une gravité supplémentaire.

## Bibliographie

1. Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, Falkner M, Huang Z, Howes R, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis.* janv 2017;17(1):98-107.
2. Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. *The Lancet.* avr 2018;391(10130):1608-21.
3. Storm J, Craig AG. Pathogenesis of cerebral malaria, inflammation and cytoadherence. *Front Cell Infect Microbiol.* 29 juill 2014;4.
4. Francischetti IMB, Seydel KB, Monteiro RQ. Blood Coagulation, Inflammation, and Malaria. *Microcirculation.* janv 2008;15(2):81-107.
5. Hanson J, Lee SJ, Hossain MA, Anstey NM, Charunwatthana P, Maude RJ, et al. Microvascular obstruction and endothelial activation are independently associated with the clinical manifestations of severe falciparum malaria in adults: an observational study. *BMC Med.* déc 2015;13(1):122.
6. Checkley AM. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ.* 2012;11.
7. Blumberg L, Lee RP, Lipman J, Beards S. Predictors of Mortality in Severe Malaria: A Two-Year Experience in a Non-Endemic Area. *Anaesth Intensive Care.* 1996;24(2):7.
8. Marsh K, Forster D, Wariuru C, Mwangui I, Winstanley M, Marsh V, et al. Indicators of Life-Threatening Malaria in African Children. *N Engl J Med.* 1995;332(21):6.
9. Al-Taiar A, Jaffar S, Assabri A, Al-Habori M, Azazy A, Al-Mahdi N, et al. Severe malaria in children in Yemen: two site observational study. *BMJ.* 21 oct 2006;333(7573):827.
10. WHO Guidelines for Malaria (World Health Organization). Jul 2021.
11. Marks ME, Armstrong M, Suvari MM, Batson S, Whitty CJM, Chiodini PL, et al. Severe imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London. *BMC Infect Dis.* déc 2013;13(1):118.
12. Kurth F, Develoux M, Mechain M, Malvy D, Clerinx J, Antinori S, et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J.* déc 2017;16(1):57.
13. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos J-P, et al. The Clinical Spectrum of Severe Imported Falciparum Malaria in the Intensive Care Unit: Report of 188 Cases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 2003;167(5):684-9.
14. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira J-P, Peytel E, et al. Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults. *Sinnis P, éditeur. PLoS ONE.* 8 oct 2010;5(10):e13236.
15. Njim T, Dondorp A, Mukaka M, Ohuma EO. Identifying risk factors for the development of sepsis during adult severe malaria. *Malar J.* déc 2018;17(1):278.
16. Erice C, Kain KC. New insights into microvascular injury to inform enhanced diagnostics and therapeutics for severe malaria. *Virulence.* 1 janv 2019;10(1):1034-46.
17. Turner L, Lavstsen T, Berger SS, Wang CW, Petersen JEV, Avril M, et al. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor. *Nature.* juin 2013;498(7455):502-5.

18. Hempel C, Pasini EM, Kurtzhals JAL. Endothelial Glycocalyx: Shedding Light on Malaria Pathogenesis. *Trends Mol Med.* juin 2016;22(6):453-7.
19. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J.* déc 2020;19(1):266.
20. Seydel KB, Kampondeni SD, Valim C, Potchen MJ, Milner DA, Muwalo FW, et al. Brain Swelling and Death in Children with Cerebral Malaria. *N Engl J Med.* 19 mars 2015;372(12):1126-37.
21. D'Abramo A, Lepore L, Iannetta M, Gebremeskel Tekle S, Corpolongo A, Scorzolini L, et al. Imported severe malaria and risk factors for intensive care: A single-centre retrospective analysis. Carvalho LH, éditeur. *PLOS ONE.* 14 nov 2019;14(11):e0225135.
22. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA.* 6 avr 2005;293(13):1653.
23. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood.* 1 août 2002;100(3):879-87.
24. Roumenina LT, Rayes J, Lacroix-Desmazes S, Dimitrov JD. Heme: Modulator of Plasma Systems in Hemolytic Diseases. *Trends Mol Med.* mars 2016;22(3):200-13.
25. Ferreira A, Balla J, Jeney V, Balla G, Soares MP. A central role for free heme in the pathogenesis of severe malaria: the missing link? *J Mol Med.* oct 2008;86(10):1097-111.
26. Ouma BJ, Ssenkusu JM, Shabani E, Datta D, Opoka RO, Idro R, et al. Endothelial Activation, Acute Kidney Injury, and Cognitive Impairment in Pediatric Severe Malaria. *Crit Care Med.* sept 2020;48(9):e734-43.
27. Phillips A, Bassett P, Zeki S, Newman S, Pasvol G. Risk Factors for Severe Disease in Adults with Falciparum Malaria. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2009;8.
28. Bruneel F, Tubach F, Mira J-P, Houze S, Gibot S, Huisse M-G, et al. Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med.* oct 2016;42(10):1588-96.
29. O'Sullivan JM. Emerging roles for hemostatic dysfunction in malaria pathogenesis. *Blood.* 2016;127(19):8.
30. Dondorp AM. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *The Lancet.* 2010;376:11.
31. Dondorp AM. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria (SEAQUAMAT): a randomised trial. *The Lancet.* 27 août 2005;366(9487):717-25.
32. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. Cochrane Infectious Diseases Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 juin 2012;
33. Rolling T, Agbenyega T, Krishna S, Kremsner PG, Cramer JP. Delayed haemolysis after artesunate treatment of severe malaria – Review of the literature and perspective. *Travel Med Infect Dis.* mars 2015;13(2):143-9.
34. Roussel C, Ndour PA, Kendjo E, Larréché S, Taieb A, Henry B, et al. Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe Imported Malaria: Implementation, Efficacy, and Safety in 1391 Patients. *Clin Infect Dis.* 13 févr 2021;ciab133.
35. White NJ. Malaria parasite clearance. *Malar J.* déc 2017;16(1):88.

## Matériels Supplémentaires (MS)

### **MS1 : pays d'endémie source de l'importation de l'accès palustre**

<b>PAYS D'ENDEMIIE</b>	<b>Patients N= 126/126*</b>
Angola - n(%)	2(2)
Bénin - n(%)	2(2)
Burkina Faso - n(%)	6(5)
Cameroun - n(%)	16(13)
Comores - n(%)	20(16)
Cote d'Ivoire - n(%)	25(20)
Gabon - n(%)	6(5)
Ghana - n(%)	2(2)
Guinée - n(%)	4(3)
Libéria - n(%)	2(2)
Madagascar - n(%)	4(3)
Mali - n(%)	5(4)
Nigéria - n(%)	1(1)
République de Centre-Afrique - n(%)	2(2)
République démocratique du Congo - n(%)	3(2)
Sénégal - n(%)	5(4)
Tanzanie - n(%)	1(1)
Tchad - n(%)	1(1)
Togo - n(%)	6(5)
Aéroport- n(%)	1(1)
Destinations multiples - n(%)	13(10)

\*4 patients avec données manquantes

## **MS2 : caractéristiques générales des patients à l'admission à l'hôpital**

	<b>Patients n = 130</b>
<b>Données cliniques</b>	
Score de Glasgow, points/15	15(14-15)
Convulsions - n(%)	3(2)
Défaillance respiratoire d'emblée* - n(%)	18(14)
Défaillance hémodynamique d'emblée** – n(%)	19(15)
Hémorragie significative - n(%)	3(2)
<b>Données biologiques sanguines</b>	
Lactatémie artérielle, mmol/L	2.5(1.6-3.7)
pH	7.47(7.40-7.49)
Bicarbonatémie, mmol/L	23(20.6-25)
Urée, mmol/L	7.2(5.2-13.6)
Créatinine, µmol/L	106(76-174)
Glycémie, mmol/L	6.6(5.5-8)
Troponine > 0.6 µg/L - n(%)	2(2)
TP, %	77(65-85)
Fibrinogène, g/L	4.6(3.9-5.4)
Hémoglobine, g/dL	12.9(10.7-14)
Plaquettes, G/L	39(26-70)
Leucocytes, G/L	5.4(4-8.2)
PNN, G/L	4.3 (2.8-5.5)
Lymphocytes, G/L	0.7(0.5-1.2)
ASAT, UI/L	58(38-101)
ALAT, UI/L	54(29-74)
Bilirubine totale, µmol/L	42(25-71)
LDH, UI/L	730(374-1122)
CPK, UI/L	92(57-185)
Albuminémie, g/L	34.9(31.7-38.1)
CRP, mg/L	152(95-221.9)
PCT, µg/L	30.9(5.8-92.6)
Parasitémie, %	5.7(1.6-10.5)

\*Défaillance respiratoire d'emblée définie par une hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$ ) ou une hypercapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ ) ou la nécessité immédiate d'un support ventilatoire (oxygénothérapie conventionnelle ou à haut débit, ventilation non invasive ou invasive)

\*\*Défaillance hémodynamique d'emblée définie par une hypotension artérielle ( $\text{PAM} \leq 65 \text{ mmHg}$  et/ou  $\text{PAS} \leq 90\text{mmHg}$ ) ou la nécessité de vasopresseurs (noradrénaline) d'emblée



**MS3 : infections bactériennes documentées associées à l'épisode de Paludisme, portes d'entrée et germes responsables**

Sites infectés n =21*	Infections communautaires n = 4	Infections nosocomiales n= 17
<b>Pneumonie</b> Germes	1 <i>B. Catarrhalis</i>	12 <i>SAMS, SARM, A. Baumannii, H. Influenzae, K. Pneumoniae, E. Aerogenes, E. Cloacae, K. Pneumoniae, E. Coli, P. Aeruginosa, Candida, Aspergillus**</i>
<b>Bactériémie</b>	0	3 <i>SAMS, S. Warneri, E. Coli</i>
<b>Infection urinaire</b>	2 <i>E. Coli, K. Pneumoniae</i>	1 <i>K. Pneumoniae</i>
<b>Autres</b>	Abdominale : <i>C. Jejuni</i> (1)	Péricarde : <i>S. Pneumoniae</i> (1)

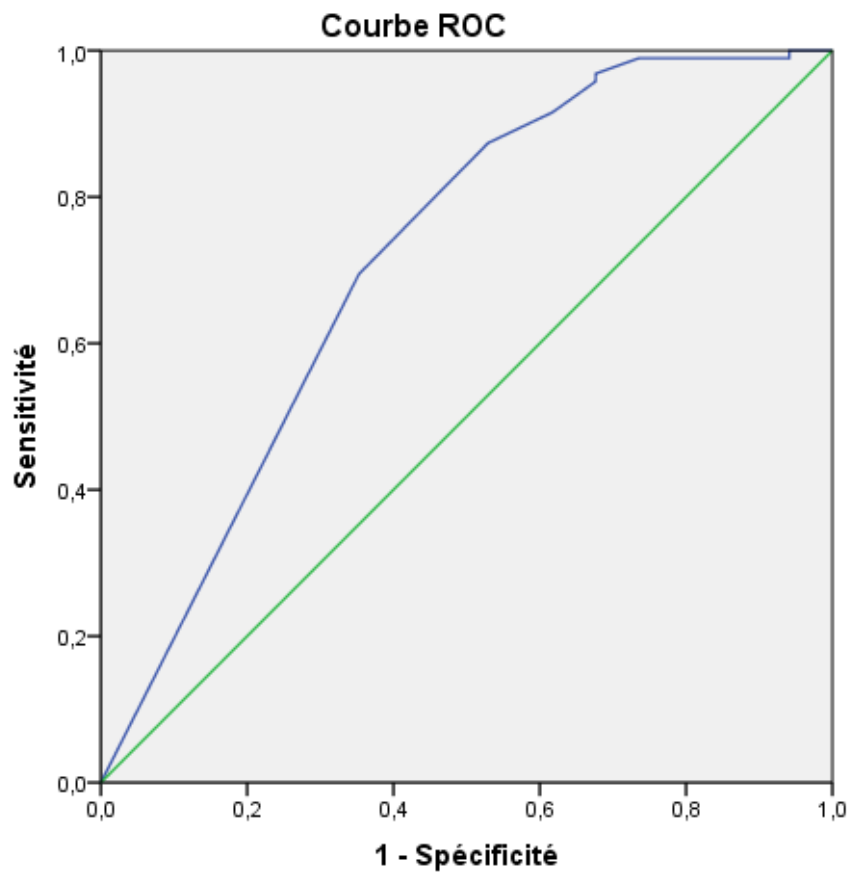
\*Parmi les 18 patients ayant présenté une infection bactérienne documentée associée à l'épisode de Paludisme, 3 patients avaient plusieurs sites infectés.

\*\* Parmi les 13 prélèvements respiratoires positifs, 7 sont polymicrobiens (2 germes retrouvés pour 4 patients, 3 germes retrouvés pour 3 patients) : *S. Aureus sensible à la méticilline (SAMS)* (5), *A. Baumannii* (3), *S. Aureus résistant à la méticilline (SARM)* (2), *E. Coli* (2), *P. Aeruginosa* (2), *Candida* (2), *H. Influenzae* (1), *K. Pneumoniae* (1), *E. Arerogenes* (1), *E. Cloacae* (1), *K. Pneumoniae* (1), *Aspergillus* (1), *B. Catarrhalis* (1).

## MS4 : Courbes ROC

### a) Score de Glasgow

AUC= 0.715 (IC95%[0.605-0.826]) ;  $p < 0.001$

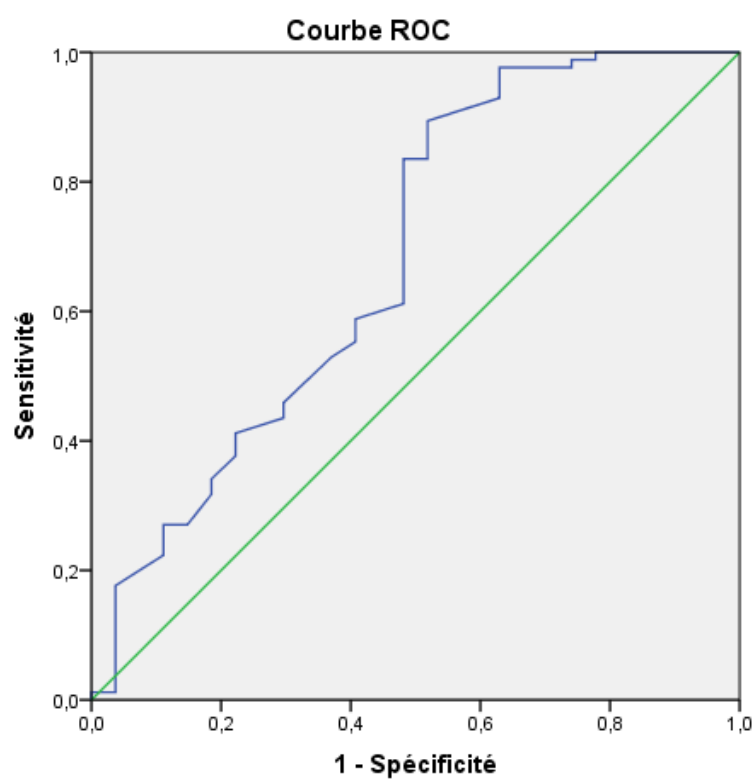


Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

**MS4 : Courbes ROC**

**b) Bicarbonatémie veineuse**

AUC= 0.681 (IC95%[0.554-0.809]) ; p= 0.005

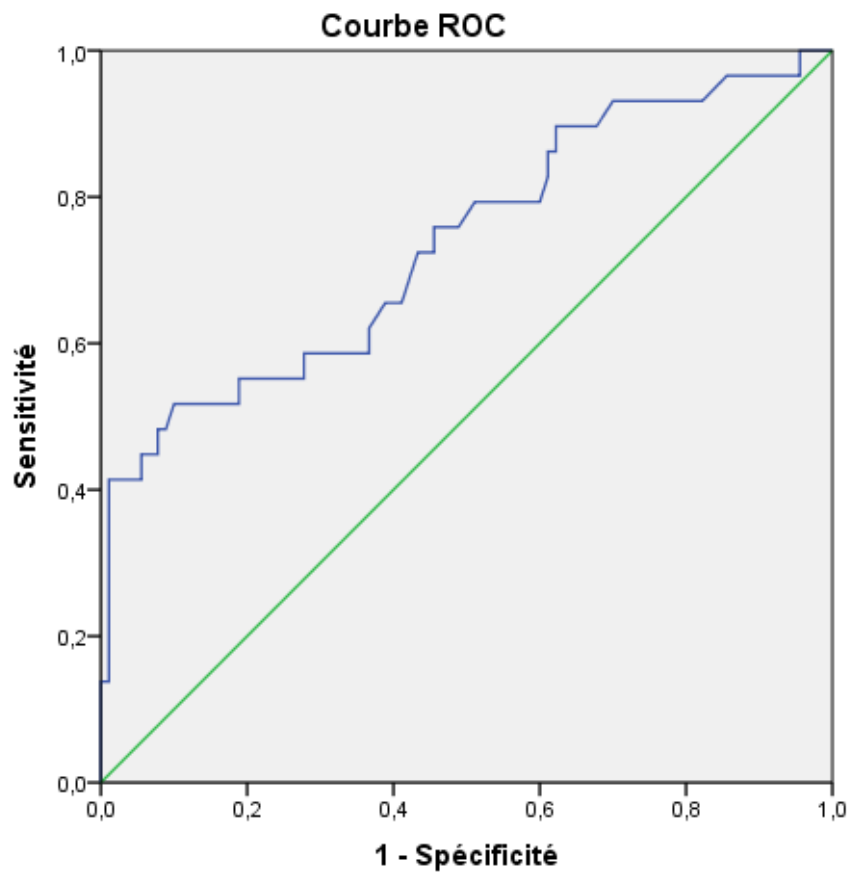


Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

**MS4 : Courbes ROC**

**c) Bilirubinémie totale**

AUC= 0.736 (IC95%[0.623-0.849]) ;  $p < 0.001$



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

## Liste des abréviations

- ALAT : Alanine aminotransférase
- APHM : Assistance Publique- Hôpitaux de Marseille
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- CD : Cluster de Différentiation
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CPK : Créatine PhosphoKinase
- CRP : Protéine C réactive
- EER : Épuration Extra- Rénale
- EPCR : Récepteur Endothélial à la Protéine C
- FR : Fréquence Respiratoire
- HIA : Hôpital d'instruction des Armées
- HTA : Hypertension artérielle
- IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
- ICAM : *Intercellular Cell Adhesion Molecule*
- IQR : *Interquartile Range*
- LDH : Lactate Déshydrogénase
- MS : Matériel Supplémentaire
- NS : Non Significatif
- OHD : Oxygénothérapie à haut débit
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OR : *Odds Ratio*
- PADH : *Post-Artesunate Delayed Hemolysis*
- PAS : Pression artérielle systolique
- PAM : Pression artérielle moyenne
- PaO<sub>2</sub> : Pression artérielle en oxygène
- PaCO<sub>2</sub> : Pression artérielle en dioxyde de carbone
- PCR : *Polymerase Chain Reaction*
- PCT : Procalcitonine
- PfEMP1 : *Plasmodium falciparum Endothelial Membran Protein 1*
- PNN : Polynucléaires Neutrophiles
- TP : Taux de prothrombine
- TRC : Temps de Recoloration Cutané
- SAMS : *S. Aureus sensible à la méticilline*
- SARM : *S. Aureus résistant à la méticilline*
- Se : Sensibilité
- SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*
- Sp : Spécificité
- SpO<sub>2</sub> : Saturation pulsée en oxygène
- USC : Unité de Surveillance Continue
- VCAM : *Vascular Cell Adhesion Molecule*
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VM(I) : Ventilation Mécanique (Invasive)
- VNI : Ventilation Non Invasive
- Vs : Versus

# SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.**



# RESUME

## Introduction

5000 accès palustres (paludisme d'importation) sont enregistrés chaque année en France dont 5 à 10% de cas graves. La gravité est définie par la présence d'au moins un critère de sévérité selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Si un seul de ces critères justifie le recours à un traitement antiparasitaire d'urgence par artésunate, les critères devant impérativement conduire à l'hospitalisation du patient en soins critiques ne sont pas connus. Notre objectif était d'identifier les critères clinico-biologiques prédictifs de la nécessité de recours à une technique de suppléance d'organe en réanimation : support ventilatoire (oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive et/ou ventilation mécanique invasive), noradrénaline et/ou épuration extra-rénale.

## Méthodes

Nous avons inclus de manière rétrospective les patients pris en charge en réanimation ou en unité de surveillance continue pour un paludisme grave (au moins un critère de l'OMS) entre 2000 et 2020. Les services de l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) ainsi que les Hôpitaux d'Instruction des Armées (HIA) de Marseille et de Toulon ont participé à l'étude.

## Résultats

130 patients atteints de paludisme grave ont été inclus. L'âge médian était de 40ans (IQR(31-53)) ; 70% des patients inclus étaient des hommes (n = 91/130). L'espèce *P. Falciparum* était principalement représentée (95% ; n= 124/130). Il s'agissait essentiellement de paludisme importé au retour d'un voyage en Afrique sub-saharienne (n= 125/126 patients). Parmi les patients inclus, un quart (26% ; n = 34/130) a justifié le recours à une thérapeutique de suppléance d'organe et 4% (n = 5/130) sont décédés. Les patients ayant eu recours à une suppléance d'organe présentaient une parasitémie plus élevée (9% (IQR(1.8-20)) vs 4.7% (IQR(1-9)) ; p= 0.03) et un syndrome inflammatoire plus marqué (Leucocytes : 7.1G/L (IQR(5.1-10.4)) vs 5.5G/L (IQR(3.9-7.4)) ; p= 0.02 ; et PCT : 100µg/L (IQR(44.9-100)) vs 6µg/L (IQR(2.4-19.2)) ; p= 0.002). Cependant, en dehors d'une défaillance d'organe évidente (état de choc, insuffisance respiratoire, coma/convulsions), seules l'altération de la vigilance (pour une baisse de 1point de Glasgow, OR= 1.80 (IC95%[1.09-2.98]) ; p= 0.002), l'acidose métabolique avec une bicarbonatémie veineuse plus basse (pour une baisse de 1mmol/L, OR= 1.42 (IC95%[1.08-1.88]) ; p= 0.013), l'élévation de la bilirubinémie totale (pour augmentation de 5µmol/L, OR= 1.12 (IC95%[1.02 - 1.23]) ; p= 0.026) et l'absence d'usage d'artésunate (OR= 26.10 (IC95%[3.43-198.15]) ; p= 0.002) étaient prédictifs de la nécessité de recours à une suppléance d'organe en analyse multivariée.

## Conclusion

Lors d'un accès palustre, l'existence d'un critère de gravité de l'OMS justifie un traitement antiparasitaire d'urgence par artésunate. Les critères plus spécifiques pour décider d'une admission en soins critiques sont, en dehors de la défaillance d'organe évidente, une altération même légère de la vigilance (score de Glasgow < 14), un niveau de bicarbonates veineux < 20.2mmol/L et une bilirubinémie totale > 79mmol/L. La parasitémie ou le syndrome inflammatoire biologique ne sauraient justifier à eux-seuls une telle admission.

Mots-clés : paludisme, réanimation, suppléance d'organe, critères OMS.