

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la propriété intellectuelle

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2023-2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 20/09/2024

Par

Sébastien GAULTIER

Pronostic de l'hyperparasitémie isolée à *P.falciparum* dans le paludisme grave d'importation de l'adulte en France.

Dirigée par M. le docteur Etienne De Montmollin

JURY

M. le Professeur Stéphane Jauréguiberry
M. le docteur Etienne de Montmollin
Mme la Professeure Sandrine Houzé
M. le Professeur Éric Maury
M. le docteur Benoit Henry

Président
Directeur
Membre du jury
Membre du jury
Membre du jury

Remerciements

À **M. le Professeur Stéphane Jauréguiberry**, merci d'avoir accepté de présider ce jury, pour votre exigence et vos remarques constructives tout au long de ce projet. Merci de m'avoir accueilli dans votre service, et d'avoir entretenu par votre expérience et vos enseignements ma passion pour la médecine tropicale et des voyages.

À **M. le docteur Etienne de Montmollin**, merci pour ton accompagnement et ton aide tout au long de cette thèse qui ne serait pas ce qu'elle est sans toi. J'espère qu'elle correspond à tes attentes. Merci également pour ton encadrement tout au long de ce passionnant semestre de réanimation à Bichat. Le calme, l'exigence et le leadership dont tu fais preuve chaque jour au lit du patient m'ont beaucoup inspiré.

À **Mme la Professeure Sandrine Houzé**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et pour cette thèse qui vous doit beaucoup. Merci pour votre gentillesse et disponibilité, que ce soit pour cette thèse ou pour TILAPIA avec l'IRD. J'espère avoir l'opportunité de continuer à apprendre auprès de vous.

À **M. le Professeur Éric Maury**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour le semestre de réanimation d'été 2023 passé dans votre service. Votre passion pour la médecine et l'exigence quotidienne que vous y consacrez sont communicatives et inspirantes, ce fut un honneur de pouvoir apprendre à vos côtés.

À **M. le docteur Benoît Henry**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta présence bienveillante tout au long de mon semestre à Bicêtre. L'admiration que je te porte tient autant de tes connaissances que de ta gentillesse et de ton humilité, j'espère pouvoir m'en inspirer toute ma carrière.

À **l'équipe du CNR Paludisme et ses correspondants**, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour.

Aux Pr Olivier Lortholary, Pr Fanny Lanternier, Pr Pierre Buffet et Pr Caroline Charlier-Woerther, pour m'avoir initié à l'infectiologie durant mon externat, et pour m'y former depuis avec bienveillance dans toutes ses dimensions humaines, sociales, cliniques et scientifiques.

A Dimitri Kornblum, pour ces heures passées à parler parasites et champignons, et pour m'avoir laissé citer ton incroyable thèse. Je suis heureux d'avoir eu l'occasion de partager un semestre avec l'excellent ami et tropicaliste que tu es !

À **Edouard Flammarion, Tomas Urbina et Rudy Birsen**, je n'oublierai pas les temps passés à apprendre et rire à vos côtés. Vous êtes de formidables personnes, et d'incroyables médecins.

À tous les médecins, para-médicaux, co-internes, avec qui j'ai eu plaisir à apprendre et à travailler et que je ne peux pas tous citer ici.

À Grand-Ma, Nonna, Grand-Pa et Nonno, vous qui m'avez tant appris, je vous dédie cette thèse. Vous rendre fier est un moteur permanent. Merci de m'avoir inculqué le goût de l'effort et de l'exigence dans ce que l'on entreprend. Merci de m'avoir inspiré par vos enseignements, vos parcours et vos rêves.

À mes parents et Antonella, merci d'être la famille la plus formidable que l'on puisse espérer. Merci d'être présents à chaque étape de ma vie et de me soutenir.

À Benjamin, merci d'avoir partagé avec moi ces belles années de colocation. Tu es un ami très cher que j'estime beaucoup.

À Victor, Lucas, Louis, Valentin, Antoine C, Antoine V, Alexandre, Louis-Jean, merci d'être la meilleure bande de copains médecins que je pouvais rêver d'avoir. Que nous ne puissions jamais nous éloigner.

À Romain, Thibault et Charlotte, j'espère qu'on pourra un jour former cette fameuse clinique de réanimation myco-parasito-tropicale de l'immunodéprimé.

À Victor, Ines, Lucile, Julie, Apolline, Élise, Arthur, Maude, Emma, Mathilde, merci d'être mes plus vieux amis et soutiens dans cette vie parfois trop médicale.

Enfin, à Emma, merci d'être depuis trois ans la présence indéfectible qui me soutient et m'encourage chaque jour. Merci de comprendre et de partager la passion que je porte pour ce métier. Je ne pourrais pas rêver d'une meilleure partenaire que toi.

Résumé et indexation en français

Titre de la thèse : Pronostic de l'hyperparasitémie isolée à *P.falciparum* dans le paludisme grave d'importation de l'adulte en France.

Résumé :

Introduction: L'hyperparasitémie > 4 % (HP) est le plus fréquent des critères de gravité dans le paludisme d'importation sévère de l'adulte. L'hyperparasitémie isolée (iHP) représente 10 à 40 % des cas de paludisme d'importation sévère dans la littérature. Sa signification pronostique reste controversée.

Matériel et méthodes: Étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients adultes hospitalisés pour un paludisme à *Plasmodium falciparum* avec HP dans 16 CHU de la région parisienne entre 2018 et 2022 et rapportés au Centre National de Référence. Les patients présentant une iHP à l'admission ont été déterminés rétrospectivement à partir des dossiers médicaux de patients rapportés HP, afin de minimiser le biais de classification. Le critère de jugement principal était un critère composite utilisant la méthode DOOR (*Desirability of Outcome Ranking*) avec trois niveaux de désirabilité décroissante : Survie hospitalière, absence de recours au support d'organes, durée de séjour la plus courte. Nous avons évalué l'association entre HP, iHP et le critère de jugement principal à l'aide de modèles de régression binomiale négative.

Résultats : Sur 355 patients inclus avec HP, 135 (38 %) présentaient une iHP. Les patients avec iHP étaient majoritairement des hommes (55,6 %), âgés de 41 ans [32–52,3], et nés dans un pays d'endémie (86,4 %). Comparée aux patients avec HP et d'autres critères de gravité associés, l'iHP était associée de manière indépendante à un risque plus faible de mauvaise évolution selon le DOOR (RR 0,56, IC95 % [0,48–0,65]). Aucun décès n'a été rapporté dans la population iHP, et 2/135 patients (1,5 %) ont nécessité une suppléance d'organe (hémodialyse). Dans la population iHP, l'immunosuppression (RR 1,65, IC95 % [1,16–2,37]) et une parasitémie > 10 % (RR 1,57, IC95 % [1,01–2,24]) étaient associées de façon indépendante à une mauvaise évolution selon le DOOR. Seuls 47 patients (34,8 %) avec iHP ont été admis en soins intensifs au diagnostic, et 40 (29,6 %) ont été traités par voie orale uniquement.

Conclusion : Dans le paludisme d'importation en France, l'iHP est associée à un faible risque d'évolution défavorable. Chez les patients présentant une iHP, l'immunosuppression et une parasitémie > 10 % sont associées à un risque accru de complications, soulignant l'importance d'une surveillance hospitalière étroite.

Spécialité :

DES Maladies infectieuses et tropicales

Mots clés français :

fMeSH : Paludisme à *Plasmodium falciparum*, parasitémie, soins intensifs, Artésunate.

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Title: Prognosis of isolated hyperparasitaemia in adults with severe imported malaria in France.

Abstract

Background. Parasitemia >4% (HP) is the most frequent severity criterion considered in adults with imported malaria, isolated hyperparasitemia (iHP) accounting for 10-40% cases. Its prognostic significance is controversial.

Methods. Multicenter retrospective study including all adult patients with imported *Plasmodium falciparum* malaria and HP admitted to 16 hospitals in the Greater Paris area between 2018 and 2022 and reported to the National Reference Center. Among HP patients, iHP at hospital admission was identified by retrospective analysis of medical records to minimize classification bias. The primary endpoint was a composite outcome using the Desirability of Outcome Ranking (DOOR) method with three levels of decreasing desirability: hospital survival, absence of organ support requirement, shortest length of stay. Association between HP, iHP and outcomes was evaluated by negative binomial regression models.

Results. Of 355 patients enrolled with HP, 135 (38%) had iHP. iHP patients were predominantly male (55.6%), aged 41 [32–52.3] years, and born in an endemic country (86.4%). Compared with patients with HP and additional severity criteria, iHP was independently associated with a lower risk of worse DOOR (RR 0.56, 95%CI[0.48–0.65]). No deaths were recorded in the iHP population, and 2/135 (1.5%) patients required organ support. In the iHP population, immunosuppression (RR 1.65, 95%CI[1.16–2.37]) and parasitemia>10% (RR 1.57, 95%CI[1.01–2.24]) were independently associated with worse DOOR. Only 47 (34.8%) iHP patients were admitted to an ICU at diagnosis, and 40 (29.6%) were treated with oral therapy alone.

Conclusion. In imported malaria in France, iHP was associated with a low risk of serious adverse outcomes overall. In patients with iHP, immunosuppression and parasitemia > 10% were associated with an increased risk of adverse outcome, highlighting the importance of a close hospital monitoring.

English keywords:

MeSH: *Plasmodium falciparum*, malaria, parasitemia, critical care, Artesunate.

Publication type:

MeSH: Academic Dissertation.

Liste des abréviations

- **ACT** : Thérapies combinées à base d'artémisinine.
- **APHP** : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.
- **BMI** : Indice de masse corporelle (IMC).
- **CNRP** : Centre National de Référence du Paludisme.
- **CHU** : Centre hospitalo-universitaire.
- **CRP** : Protéine C-réactive.
- **DOOR**: Desirability of outcome ranking.
- **GCS** : Échelle de Glasgow.
- **HIV** : Virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- **HP** : Hyperparasitémie.
- **HRP2** : Histidine rich protein 2.
- **ICU** : Unité de soins intensifs.
- **IGS2** : Index de gravité simplifié 2.
- **iHP** : Hyperparasitémie isolée.
- **IQR** : Intervalle interquartile.
- **IV** : Intra-veineux.
- **LSM**: Less Severe Malaria.
- **OMS** : Organisation mondiale de la Santé.
- **Pf** : *Plasmodium falciparum*.
- **PO** : Per os.
- **SOFA** : Évaluation séquentielle des défaillances d'organes.
- **SPILF** : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.
- **VFR**: Visiting friends and relatives (Visitant amis et famille).
- **VHB** : Virus de l'hépatite B.
- **VM** : Ventilation mécanique.
- **VSM** : Very Severe Malaria.

Table des matières

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS	4
RESUME ET INDEXATION EN ANGLAIS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	7
TABLE DES MATIERES.....	8
INTRODUCTION.....	8
1 : PALUDISME, BASES BIO-PARASITOLOGIQUES	9
1.1 ESPECES ET VECTEUR	9
1.2 CYCLE PARASITAIRE.....	9
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME SEVERE	11
2 : ÉPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME MONDIAL ET D'IMPORTATION	13
2.1 ENJEUX EPIDEMIOLOGIQUES MONDIAUX	13
2.2 PALUDISME D'IMPORTATION, DEFINITION ET ENJEUX.....	13
2.3 PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE	14
2.4 TRANSITION EPIDEMIOLOGIQUE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE	15
3 : HYPERPARASITEMIE ET SEVERITE DU PALUDISME.....	17
3.1 HYPERPARASITEMIE ET ESPECES PLASMODIALES.....	17
3.2 MESURE DE LA PARASITEMIE	17
3.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PARASITEMIE	18
3.4 ARTESUNATE, CLAIRANCE PARASITAIRE ET PADH	24
3.5 HYPERPARASITEMIE ET CRITERES DE SEVERITE PALUSTRE OMS.....	25
3.6 HYPERPARASITEMIE ET PALUDISME D'IMPORTATION.....	26
3.7 HYPERPARASITEMIE ISOLEE ET PALUDISME D'IMPORTATION	29
ARTICLE ORIGINAL.....	31
DISCUSSION	72
CONCLUSION.....	80
BIBLIOGRAPHIE	81

Introduction

La France est le pays avec la plus forte incidence de paludisme d'importation dans le monde (5 540 cas en 2019) (1). Depuis les années 2000, l'incidence des cas sévères définis par l'OMS et par la société savante de maladies infectieuses et tropicales française a augmenté, tandis que la mortalité relative chez ces patients a chuté de 12 % en 2000 à 2,5 % en 2019 (2). L'hyperparasitémie à *P. falciparum* (HP), que l'on définit comme une parasitémie $\geq 4\%$, est actuellement le critère de sévérité le plus fréquemment rapporté dans les études épidémiologiques traitant du paludisme d'importation (jusqu'à 70 % des cas sévères) (3). L'hyperparasitémie isolée (iHP) se définit lorsque l'hyperparasitémie est le seul critère clinico-biologique définissant la sévérité de l'accès palustre. Elle représente, selon les études, 10-40 % des cas de paludisme sévère d'importation (4). Sa surveillance en unité de soins continus est recommandée à ce jour en France, par avis d'experts, afin de simplifier la prise en charge urgente des accès palustres sévères, compte tenu de la détérioration clinique parfois très rapide des patients infectés par *P. falciparum* (5). Sa valeur pronostique a pu néanmoins être débattue en comparaison à des critères de sévérité cliniques de défaillances d'organe, comme en témoigne une importante hétérogénéité de prise en charge dans la littérature (6).

Cette thèse rédigée sur le format d'une thèse-article présentera brièvement dans un premier temps les données parasitologiques et épidémiologiques qui permettent d'appréhender la valeur pronostique de l'hyperparasitémie isolée à *P.falciparum*. Dans un second temps, nous présenterons le manuscrit d'un article original, non encore soumis, rédigé à partir d'une étude rétrospective multicentrique traitant du pronostic de l'hyperparasitémie isolée à *P.falciparum* en Ile de France de 2018 à 2022. Nous concluons par une discussion de ces résultats et des perspectives qui peuvent en être proposées.

1 : Paludisme, bases bio-parasitologiques

1.1 Espèces et vecteur

Le paludisme est une maladie parasitaire tropicale et sub-tropicale liée à un protozoaire du groupe des *Apicomplexa*, et du genre *Plasmodium*.

Le paludisme est transmis à l'homme par la pique des moustiques femelles du genre *Anopheles*. L'espèce vectorielle prédominante dans le monde est *Anopheles gambiae* (7).

On distingue > 140 espèces de *Plasmodium*, dont 5 principales sont pathogènes pour l'homme : *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* (dont on peut en fait distinguer 2 sous-espèces, *P. ovale wallikeri* et *P.ovale curtisi*), *P.malariae* et *P. knowlesi*.

Ces espèces diffèrent entre autres par leur réservoir (strictement humain, sauf pour *P.knowlesi* qui est simien), leur répartition géographique, leur cycle parasitaire et leur virulence (8).

1.2 Cycle parasitaire

Lors d'un repas sanguin, les sporozoïtes provenant de l'appareil salivaire des moustiques femelles du genre *Anopheles* pénètrent dans la circulation sanguine humaine et envahissent les hépatocytes après migration réticulo-endothéliale. Après une phase d'incubation pré-érythrocytaire intra-hépatique schizogonique de 5 à 8 jours pour la plupart des espèces, les mérozoïtes sont libérés par la rupture des schizontes multinucléés hépatiques et pénètrent dans la circulation sanguine pour envahir les érythrocytes (Figure 1.).

Le cycle intra-érythrocytaire schizogonique asexué dure 24 à 72h et est caractérisé par une maturation des formes trophozoïtiques immatures « en anneau », en schizontes matures multinucléés. S'en suit la libération par hémolyse dans la circulation sanguine des mérozoïtes, envahissant les érythrocytes environnant et pouvant alors perpétuer un nouveau cycle asexué (8), (9). La filtration sanguine splénique physiologique et la rétention érythrocytaire induite explique qu'une part plus ou moins importante (*P.vivax* > *P.falciparum*) de ce cycle de maturation soit endo-splénique (10).

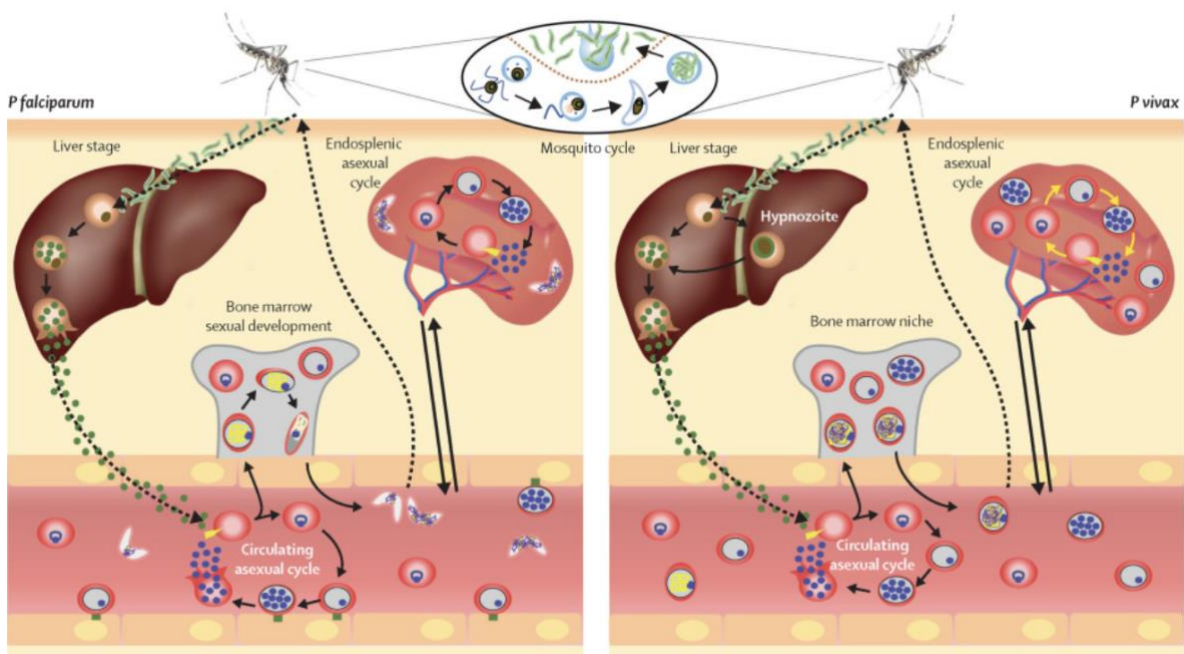
Le cycle intra-érythrocytaire asexué est associé à une durée de maturation spécifique à chaque espèce et rend alors compte de la classique périodicité des manifestations cliniques de l'accès palustre.

Les patients infectés par *P. vivax* ou *P. ovale* développent des hypnozoïtes latents hépatocytaires, qui peuvent s'activer des semaines ou mois après l'infection initiale, provoquant ainsi des infections sanguines dites reviviscentes.

Lors de la maturation intra-érythrocytaire, le trophozoïte peut également s'engager dans un cycle sexuel, se différenciant alors en gamétocytes sexués après une durée de maturation spécifique à chaque espèce (9-12 jours pour *P. falciparum*, 2-3 jours pour *P. vivax*). L'ingestion des gamétocytes sexués matures lors du repas sanguin d'un moustique vecteur compétent, permettra la reproduction sexuée du parasite dans son intestin, puis dans ses glandes salivaires, et ainsi la formation de nouveaux sporozoïtes infectants (8), (9).

Figure 1. Cycle parasitaire humain et vectoriel de *P. falciparum* et *P. vivax* d'après Poespoprodjo *et al.*

(8)



1.3 Physiopathologie du paludisme sévère

La morbi-mortalité du paludisme est complexe. Elle est associée à des spécificités propres à chaque espèce plasmodiale, mais dépend également de facteurs génétiques, immunologiques, épidémiologiques et de terrains particuliers (âge, grossesse...) (7).

P.falciparum rend compte de l'immense majorité des paludismes sévères, par un mécanisme spécifique de cyto-adhérence des globules rouges infectés (expression extra-cellulaire de PfEMP1) et non infectés (phénomène de 'rosetting') aux cellules endothéliales activées de la micro-circulation (11). Cette séquestration micro-vasculaire est à l'origine d'un dysfonctionnement d'organe dont la gravité dépendra de la biomasse parasitaire séquestrée, mais également de l'activation endothéliale et de l'inflammation qui en résulte.

Schématiquement, selon les variants de PfEMP1 exprimés et les récepteurs endothéliaux engagés, la séquestration microvasculaire et l'inflammation rendra compte des différentes manifestations clinico-biologiques et grands cadres nosologiques du paludisme (Figure 2.). (8). L'anémie sévère palustre représente, quant à elle, une part importante de la morbi-mortalité du paludisme dans le monde, notamment pédiatrique ; sa physiopathologie complexe dépasse le cadre de cette thèse et n'est donc pas rappelée ici (12).

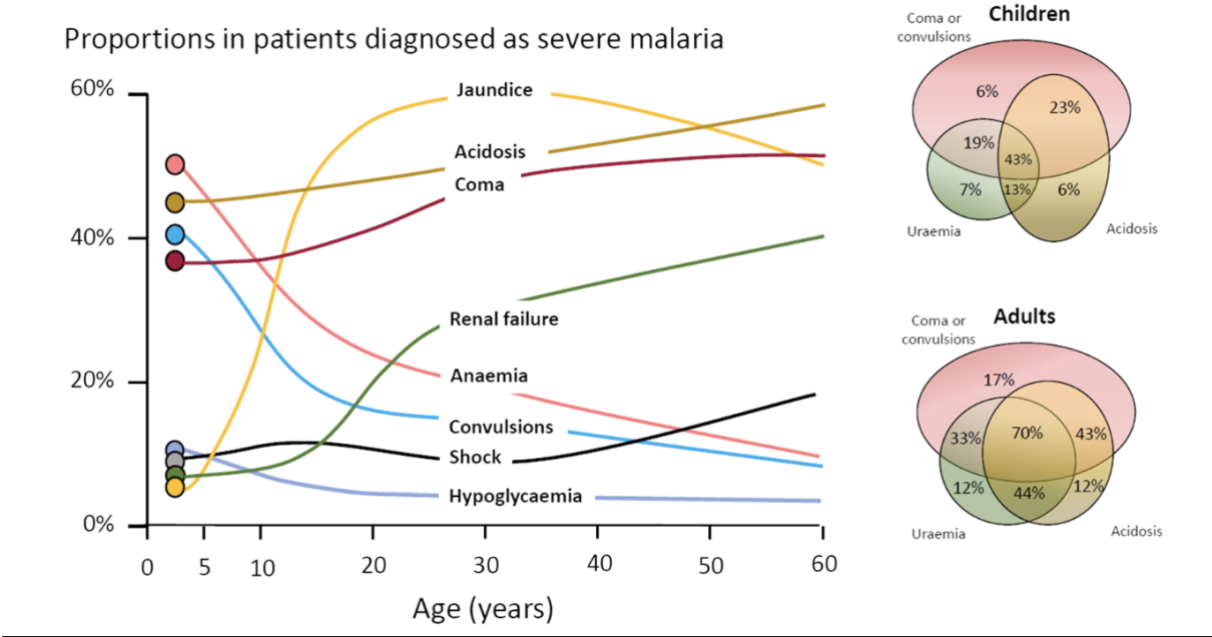
La morbi-mortalité de *P.vivax* et *P. ovale* s'explique quant à elle principalement par des infections chroniques cliniques ou sub-microscopiques provenant des réservoirs hypnozoïtiques et spléniques, à l'origine d'une anémie parfois sévère (13).

Des facteurs génétiques protecteurs comme les hémoglobinoses, déficit en enzymes érythrocytaires, certains groupes HLA, pourraient rendre compte d'accès palustre moins sévères chez des patients d'origines endémiques (14).

Enfin, il est important de rappeler que la présentation clinique du paludisme sévère varie en fonction du degré d'immunité de la population considérée, qui dépend notamment de l'intensité de la transmission palustre en zone d'endémie. Dans les zones de transmission élevée et stable, la prémunition palustre permettrait de limiter la séquestration micro-vasculaires chez les adultes ; le paludisme sévère concerne alors principalement les enfants en bas-âge et se manifeste notamment par une anémie sévère. Dans les zones où la transmission est plus faible et plus saisonnière, le paludisme cérébral devient la principale manifestation clinique du

paludisme grave à *P.falciparum*, et concerne alors toutes les tranches d'âges, dont les adultes (11).

Figure 2. Manifestations du paludisme sévère à *P.falciparum* selon l'âge, d'après Nicholas J. White (11).



2 : Épidémiologie du paludisme mondial et d'importation

2.1 Enjeux épidémiologiques mondiaux

Le paludisme est une priorité de santé publique, puisque l'on estime que 50% de la population mondiale y est exposé, principalement en Afrique (> 90% des cas mondiaux), mais également en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est (15).

Son incidence a été évaluée à 249 millions de cas en 2022, et responsable de 600.000 décès, la grande majorité concernant des jeunes enfants et des femmes enceintes. Ses conséquences socio-économiques sont une entrave majeur au développement de nombreux pays (15).

L'objectif d'éradication du paludisme, tel que dicté par l'OMS, par la mise en place de stratégie de prévention (e.g. Moustiquaires imprégnées, répulsifs, traitements séquentiels chimioprophylactiques pendant l'enfance et la grossesse, vaccination...), de traitements efficaces par dérivés de l'artémisinine, et de contrôle vectoriel (e.g. Pulvérisation d'insecticide, pièges...) ont permis de stabiliser, réduire, voire éradiquer l'incidence et la transmission du paludisme dans plusieurs régions du monde (8).

Cependant, son incidence est actuellement en augmentation depuis 2020, probablement du fait d'un relâchement des mesures de lutte inhérent à la pandémie COVID 19 (15). De plus, l'émergence de résistances aux insecticides, l'expansion d'espèces vectorielles résistantes et adaptées à l'urbanisation (e.g *A.stephensi* (16)), et les résistances croissantes plasmodiales aux traitements médicamenteux sont autant de défis qui font du paludisme la première maladie parasitaire d'intérêt en santé publique mondiale.

2.2 Paludisme d'importation, définition et enjeux

L'OMS définit le paludisme d'importation comme un cas d'infection palustre diagnostiqué dans les 3 mois d'un retour d'une zone d'endémie (15).

Il existe cependant une importante hétérogénéité de définition spatio-temporelle du paludisme d'importation dans la littérature. On définit par exemple l'importation internationale transfrontalière (frontière commune), internationale trans-nationale (pas de frontière commune), intra-territoriale (elle-même pouvant être divisée selon le maillage administratif du

territoire), et les délais d'importations varient d' 1 semaine à 12 mois (17). Ainsi, en France métropolitaine, on définit à l'inverse le paludisme autochtone comme un cas d'infection palustre chez un patient qui n'a pas voyagé dans une zone endémique dans les 12 mois précédant le début des symptômes (18).

Une définition précise des cas de paludisme d'importation est pourtant particulièrement importante, notamment dans les territoires qui ont, ou sont, en voie d'élimination de la transmission palustre, car elle clarifie la surveillance épidémiologique intra- et inter-nationale indispensable à la poursuite de ces efforts de lutte.

Comme rappelé par Arisco et al., la mobilité des patients infectés permet la réintroduction du parasite dans des territoires où il a pu être éliminé et l'expansion territoriale de souches parasitaires résistantes. De fait, le paludisme d'importation constitue une entrave majeure à l'effort globale de lutte anti-palustre, et ne cesse d'être accentué par la globalisation et les flux d'échanges humains (17).

2.3 Paludisme d'importation en France

Le paludisme n'est plus endémique en France métropolitaine depuis 1960 (19), et est maintenant largement importé par les migrants, voyageurs et militaires. Des infections endémiques sont toujours possibles dans certains territoires des DOM-TOM, tels que la Guyane (212 cas rapportés en 2019, en diminution cependant) et historiquement à Mayotte (dont on signale l'arrêt de la transmission endémique depuis 2021 (20)). De rares cas de paludisme dits autochtones ont cependant pu être décrits en France métropolitaine (paludisme d'aéroport, par importation du vecteur infecté dans les bagages/avions mal décontaminés, transmission sanguine, transplantation d'organe, congénital, voir nosocomial) (21).

Du fait de liens historiques, linguistiques et commerciaux avec l'Afrique, la France a la plus forte incidence de paludisme d'importation dans le monde (22), avec 5540 cas rapportés en 2019, dont 98.8% proviennent d'Afrique sub-saharienne. La Côte d'Ivoire, le Cameroun, la Guinée (Conakry) et le Mali représentent 60% des cas d'importations en France. 85% des infections sont secondaires à *P.falciparum*. Le nombre et la proportion des formes sévères tels que définis par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) en 2017 (23) restent élevés : 396 patients en 2019 (14.8% des cas) pour 10 décès, soit une mortalité relative chez ces patients sévères de 2.5% (2).

2.4 Transition épidémiologique du paludisme d'importation en France

Depuis les années 2000, est observée une modification du profil clinique et pronostic des cas de paludisme d'importation (14) : 1. Augmentation de l'incidence des cas sévères : 84 cas (i.e. 2.13% au total) en 2000, 295 cas (i.e. 12.4%) en 2015. 2. Diminution de la mortalité relative des cas sévères : 12% en 2000, 2% en 2015, alors qu'elle reste stable pour l'ensemble des cas.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette transition épidémiologique à double sens :

1 On observe une décroissance relative du nombre de patients voyageurs caucasiens en faveur de migrants de 1^{ère} génération ou de générations successives et voyageant pour visiter leur amis et famille (i.e. Visiting friends and relatives, VFRs) (83.4% en 2016 contre 53.3% en 1996). Cette tendance est observée dans plusieurs pays d'Europe, et cette nouvelle population constitue actuellement le groupe le plus à risque de paludisme d'importation (24). Cette population est particulièrement exposée au risque palustre, par une tendance à des séjours prolongés, en ruralité, et une sous-utilisation de la prévention vectorielle et chimio-prophylactique (1).

Comme rappelé précédemment, des facteurs génétiques/ethniques protecteurs pourraient rendre compte d'une mortalité inférieure chez les patients d'origine endémique en comparaison aux caucasiens (14), indépendamment de leur exposition antérieure au paludisme.

De même, divers degrés de prémunition palustre peuvent être décrits chez ces patients, liés à une exposition parasitaire antérieure répétée, et pourraient également expliquer une diminution de la mortalité associée aux formes sévères (25), (26). Néanmoins, la décroissance de la prémunition palustre observée chez les VFRs, notamment de 2^{ème} et 3^{ème} générations pourrait, quant à elle, contribuer à l'augmentation relative des cas sévères (24), (27) dans cette population actuellement majoritaire.

2 Les patients sont plus âgés, avec une augmentation de la médiane d'âge de 8 ans entre 1996 et 2010. Cela est d'autant plus vrai chez la population majoritaire des patients d'origine endémique (10 ans pour les patients d'origine Africaine, 7 ans pour les caucasiens), ce qui pourrait également être associé à une augmentation des cas sévères chez cette population (1) (28).

3 Une augmentation relative du nombre d'infection à *P.falciparum* entre 1996 et 2016, de 84.4% à 88% des cas totaux rapportés en France. Comme rappelé précédemment, il s'agit de

l'espèce la plus associée aux formes sévères (1). Il faut néanmoins souligner que cela n'est pas généralisable à certains pays d'Europe, tels que l'Allemagne, la Suisse ou la Suède, où l'incidence des infections à *P.vivax* augmente nettement, principalement par l'immigration provenant de l'Afrique de l'Est (29) (30).

4 Décroissance constante de l'utilisation de la chimioprophylaxie, de 40% en 2000 à 30% en 2011 (31). Cette diminution est notamment remarquable chez les populations migrantes/VFRs, et semble multifactorielle (économique avec notamment des durées de séjour prolongé et absence de remboursement par la sécurité sociale, socio-culturel sur la perception du risque, les barrières de langues...). Elle pourrait être responsable d'une augmentation du nombre de cas sévères dans cette population (1), (32).

5 Amélioration de la prise en charge des cas sévères, en termes de diagnostic et d'efficacité thérapeutique. L'utilisation de l'Artésunate comme thérapeutique de première ligne dans le paludisme sévère a été associée à une meilleure tolérance et une diminution de la mortalité (34.4% chez l'adulte, 22.5% chez l'enfant) dans les zones d'endémies en comparaison avec la Quinine (33), (34). Bien que n'ayant pas démontré de diminution de la mortalité en France, son utilisation aujourd'hui largement majoritaire (> 80% des accès palustres sévère (2)) a pu être associée à une diminution significative de la durée de séjour hospitalière et réanimatoire (35), (4).

6 Enfin, une modification du profil clinico-biologique définissant la sévérité des patients selon la SPILF ou l'OMS, avec une prévalence croissante de critères de sévérité dont la spécificité est possiblement modifiée au vu des hypothèses avancées ci-dessus (36). Kornblum et al. (Thèse de médecine, 2023, Université Paris Cité, non publiée) montre ainsi que la proportion de Very Severe Malaria (VSM) (6) n'augmente pas depuis 2010, alors que le CNR admet une augmentation des cas sévères selon les critères SPILF (2). C'est ainsi que l'hyperparasitémie isolée, définie par la seule présence de l'hyperparasitémie comme critère de sévérité palustre, représente actuellement 15 à 40% des cas sévères rapportés dans diverses études épidémiologiques récentes en zones non endémiques (3), (4), (37), (38).

3 : Hyperparasitémie et sévérité du paludisme

3.1 Hyperparasitémie et espèces plasmodiales

Les mérozoïtes de *P.vivax* et *P.ovale* infectent spécifiquement les réticulocytes exprimant le CD71, et de fait, ces infections ne sont classiquement pas associées à des parasitémies élevées > 2% (39). De plus, la séquestration parasitaire de ces espèces étant minime, la parasitémie circulante est un bon reflet de la biomasse parasitaire totale et l'ensemble des stades de maturation parasitaires sont observables dans le sang circulant (40).

Inversement, *P.knowlesi* infecte différents âges de maturation érythrocytaire, et présente un cycle intra-érythrocytaire de courte durée (24h). La parasitémie peut alors être rapidement importante (41). Cependant, son importance épidémiologique est quasi-anecdotique dans le cadre du paludisme d'importation en France, et nous nous concentrerons donc sur *P.falciparum* dans la suite de cette thèse.

3.2 Mesure de la parasitémie

La technique de référence pour la mesure de la parasitémie s'effectue lors de la lecture microscopique du frottis sanguin à partir d'un prélèvement de sang total et coloré au May Grunwald Giemsa. Celle-ci est évaluée en estimant la proportion de globules rouges parasités sur un nombre de globules rouges totaux. Elle requiert néanmoins un personnel formé à l'identification microscopique des formes parasitaires et possède une limite de détection de 100-150 parasites/ μ l qui peut être à l'origine de faux négatifs pour de très faibles parasitémies (7).

La technique de la goutte épaisse, dite de concentration, est plus sensible que le frottis, mais de lecture plus difficile, et la coloration sans fixation entraîne une lyse des globules rouges. La quantité de parasites doit alors être évaluée par rapport au nombre de globules blancs et estimée en nombre de parasites pour 1.000 leucocytes (7).

L'hyperparasitémie étant un critère biologique de gravité qui repose sur un seuil (variable selon les recommandations), l'imprécision de sa mesure, notamment autour de ce seuil, induira des erreurs d'appréciation de la sévérité des patients, et cela, d'autant plus que ce critère de gravité

est isolé. Cela implique, dans la mesure du possible, que sa mesure soit standardisée et estimée par des opérateurs entraînés.

Malgré tout, la mesure de la parasitémie présente une variabilité inter-opérateur significative, y compris chez des opérateurs entraînés (42).

3.3 Physiopathologie de la parasitémie

La question de la parasitémie comme critère pronostic du paludisme n'est pas récente, et intrinsèquement liée à sa compréhension physiopathologique.

« Countless observations over a great range of clinical material for over 60 years have failed to settle the simple question : are the findings of the microscope a sound guide to the gravity of malignant malaria » écrit John W. Field dans l'introduction d'un papier princeps sur le sujet, publié en 1949 dans Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (43).

À l'époque, c'est principalement la sensibilité de la parasitémie comme critère de gravité qui fait débat : Plusieurs observations rapportent des cas de séquestration cérébrale prouvée à l'autopsie, mais contrastant avec une parasitémie très faible voir indétectable (Ransome 1944, Khan 1945). Inversement, certains auteurs affirment qu'un paludisme grave n'existe pas sans parasitémie élevée (Lowe 1944, Ogborn 1944).

Dans son étude, Field rapporte 2316 cas d'infections palustres cliniquement « non sévères » au diagnostic chez des adultes à Kuala-Lumpur (zone de faible transmission palustre). Dans son observation, 50 patients décèdent malgré traitement (Quinine et dérivés), et parmi eux, 39 présentaient une parasitémie au traitement $> 100.000/uL$, contre seulement 3 avec parasitémie $< 10.000/uL$.

Observant une relation non linéaire (mais quasi-exponentielle) entre la parasitémie au traitement et la mortalité relative (figure 3.), il conclut « The prognostic significance of parasite counts from blood films in these cases is clear. High counts carried high risk, low counts a low one ».

Field reconnaît néanmoins les limites pronostiques potentielles de la parasitémie, puisque certains patients à très faible parasitémie décèdent, et que 50% des patients avec hyperparasitémie > 500.000/uL guérissent sans séquelles sous traitement.

Figure 3. Proportion et relation entre la parasitémie pré-traitement et la mortalité d'après les observations de Field (43).

38

PROGNOSIS IN ACUTE FALCIPARUM MALARIA

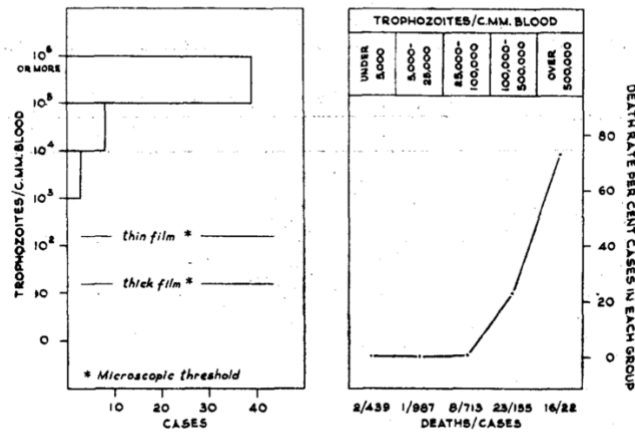


FIG. 3
Parasitaemia before treatment in 50 fatal cases of falciparum malaria in relation to the microscopic threshold.

FIG. 4
Death rate according to parasitaemia (2316 cases, 50 deaths).

Les premières données permettant d'appréhender la physiopathologie et l'évolution naturelle de la parasitémie à *P.falciparum* furent tirées d'essais de malario-thérapie dans la neuro-syphilis (Kitchen 1949), ainsi que sur des infections contrôlées sur volontaires sains (Fairley 1947, Li et al 1982). Ces essais sont d'autant plus intéressants qu'ils furent conduits chez des patients issus de zones non endémiques, ce qui permet de s'affranchir de l'impact de l'immunité sur le cycle parasite à la phase initiale de l'infection. Avait alors été observé :

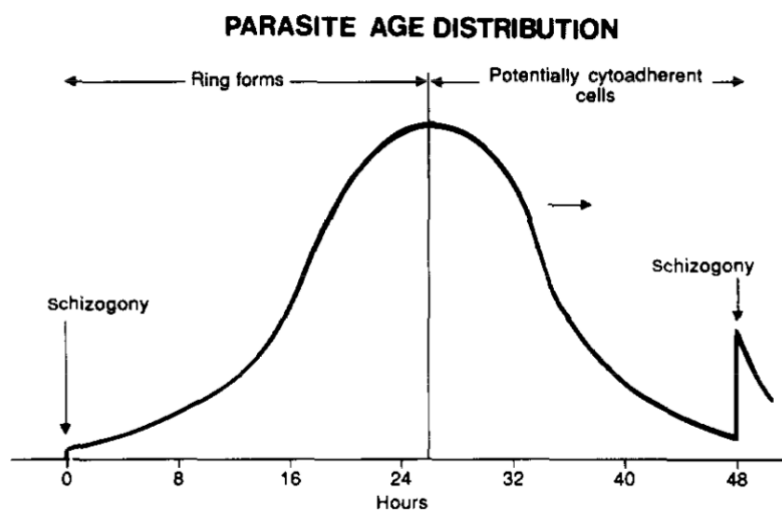
- La parasitémie est détectable avant la survenue de fièvre, environ 3-4 cycles après la schizogonie intra-hépatique.
- Elle augmente globalement d'un facteur 10 à chaque cycle érythrocytaire, alors que sur le plan théorique, elle devrait augmenter d'un facteur 18-24 (nombre de mérozoïtes moyens libérés par un schizonte érythrocytaire).
- La cyto-adhérence débute après environ 26h de parasitisme intra-érythrocytaire.
- La périodicité de la fièvre s'explique par la synchronicité des différents cycles intra-érythrocytaires.

À partir des années 1980 est émise l'hypothèse que la discordance entre parasitémie périphérique et mortalité s'explique en partie par sa mauvaise estimation de la biomasse parasitaire totale, puisqu'elle ne mesurerait pas la parasitémie séquestrée dans la micro-circulation.

En 1992, White et al. proposent une modélisation mathématique de la parasitémie au cours du temps lors de la phase aiguë de l'infection palustre (44).

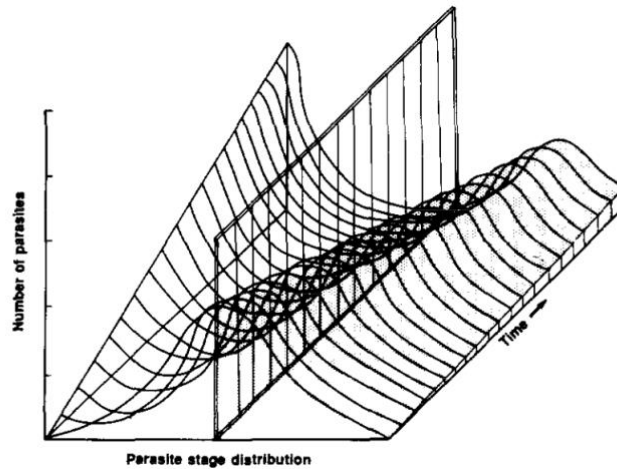
Ils considèrent une durée du cycle intra-érythrocytaire asexué de *P.falciparum* de 48h, un taux de multiplication par cycle intra-érythrocytaire de 10 et une capacité de cyto-adhérence débutant à 26h de parasitisme intra-érythrocytaire (selon les données présentées précédemment) (figure 3). Les parasites matures sont donc séquestrés environ 22h avant de libérer leurs mérozoïtes, associé à une multiplication d'un facteur 10 de la biomasse parasitaire totale.

Figure 4. Probabilité de distribution supposée normale de la densité parasitaire selon le stade de maturation, en prenant 26h comme étant l'âge moyen parasitaire où la cyto-adhérence débute (44).



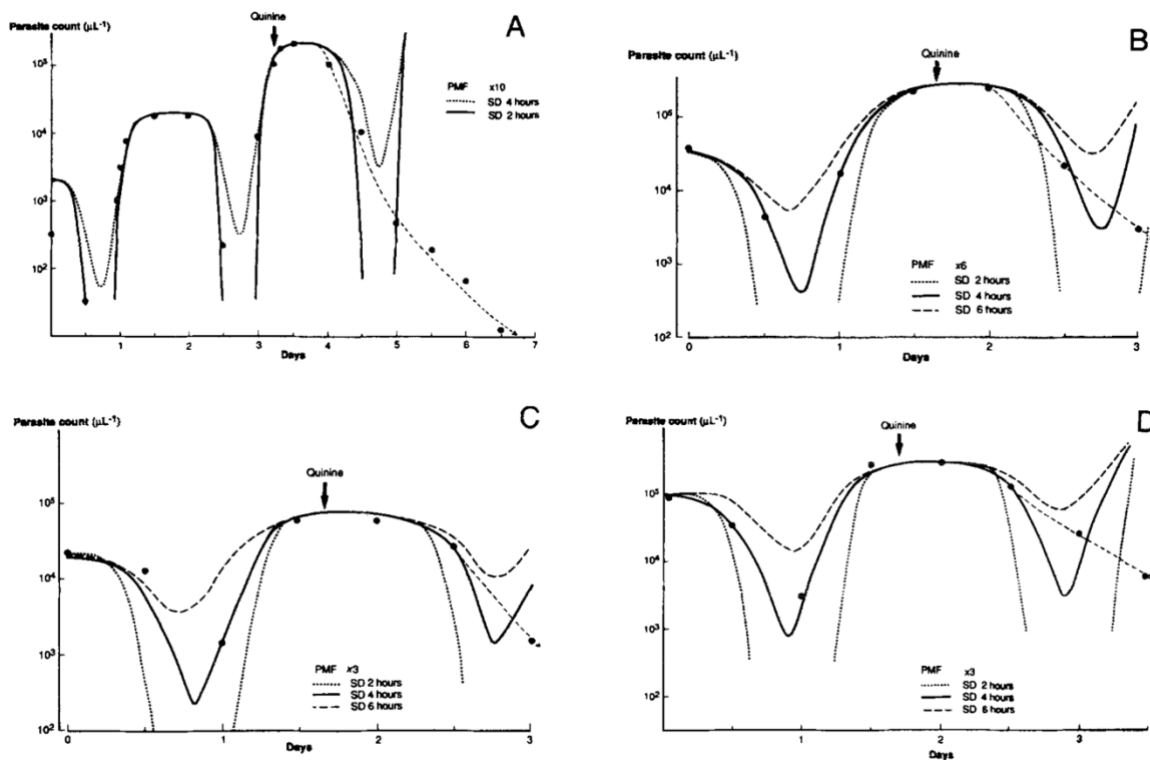
La distribution de l'âge parasitaire (ou stade de maturation) et la parasitémie périphérique varient alors selon les cycles schizogoniques et la séquestration (figure 5.).

Figure 5. Variation de la distribution des stades de maturation parasites et de la parasitémie en fonction du temps (43).



À partir de ces hypothèses, ils parviennent à modéliser l'évolution de la parasitémie périphérique au cours du temps (Figure 6.), et valident leur approche sur les données de suivi parasitologiques de 4 patients non immuns.

Figure 6. Parasitémie réelle de 4 patients (A-D) figurée par des points, associée à la parasitémie prédite (figurée par des lignes en pointillé) selon le caractère plus ou moins synchrone des cycles intra-érythrocytaires. SD est la déviation standard.



D'importantes conclusions sont tirées de ce modèle (44):

- Plus les cycles parasitaires sont synchronisés, plus le ratio parasites circulants/parasites séquestrés varie amplement à un âge parasitaire donné : La parasitémie chute d'autant plus brutalement au gré de la séquestration, puis ré-augmente au gré de la libération des mérozoïtes, selon un pattern décrit en « square wave » (Figure 6.).
- Le facteur de multiplication appliqué à la fin de chaque cycle intra-érythrocytaire (= nombre de mérozoïtes libérés après schizogonie érythrocytaire) n'a que peu d'impact sur le ratio parasites circulants/parasites séquestrés et donc sur la parasitémie périphérique, mais fait en revanche varier la biomasse parasitaire totale.
- Le plateau de parasitémie atteint au sommet de ce pattern en « square wave » témoigne de l'absence de clairance parasitaire aux stades précoces et croissants de l'infection, ce qui ne s'observe pas chez des sujets immuns, ou après stabilisation de l'infection naturellement ou sous traitement.

Pour simplifier, si l'on considère ce modèle, la majorité des formes asexuées infectantes peuvent être soit en circulation (lorsque l'âge moyen de développement est dans la première moitié du cycle) et donc mesurable par le parasitologue, soit séquestrées (lorsque l'âge moyen de développement est dans la seconde moitié du cycle) et par conséquent peu mesurable. En réalité, on sait qu'il peut exister plusieurs populations parasitaires plus ou moins synchronisées, ce qui explique par exemple la rareté d'observation d'une infection palustre très sévère cliniquement avec une parasitémie effondrée (en dehors de tout traitement préalable) (45).

Ainsi, dans la phase initiale de l'infection, il y a généralement plus de parasites circulants que séquestrés, et on peut alors observer une variabilité temporelle considérable de la parasitémie périphérique entre 2 prélèvements sanguins à quelques heures d'intervalle (facteur 100 à 1000) (46). Cela constitue un frein conceptuel à l'utilisation d'un seuil de parasitémie comme facteur pronostique. La même observation a pu être soulignée dans des études s'intéressant au paludisme chronique « asymptotique » en zones d'endémies (47).

Deux autres points sont ici importants à discuter et découlent de ces observations :

- A parasitémie périphérique égale, 2 patients peuvent présenter une masse parasitaire séquestrée différente, cette dernière étant associée au pronostic. Silamut et White avaient montré dès 1993, sur des données rétrospectives puis prospectives, que la

distribution des stades de maturation parasitaire circulants était décalée vers les stades matures chez les non-survivants, et que cela était corrélé à la masse parasitaire séquestrée (figure 7.). Cela était particulièrement visible pour des parasitémies périphériques entre 1 et 10% (figure 8.) (40). Cependant, l'hyperparasitémie telle que définie par l'OMS ou les sociétés européennes d'infectiologie, ne prend pas en compte les stades de maturité circulants, probablement par la difficulté technique nécessaire à cette évaluation.

- La parasitémie périphérique peut croître dans les heures suivant un traitement anti-palustre, sans que cela ne traduise une résistance, par la simple poursuite du cycle parasitaire schizogonique intra-érythrocytaire. Cela est particulièrement vrai pour la quinine, qui ne cible pas les jeunes stades de maturation parasites (45).

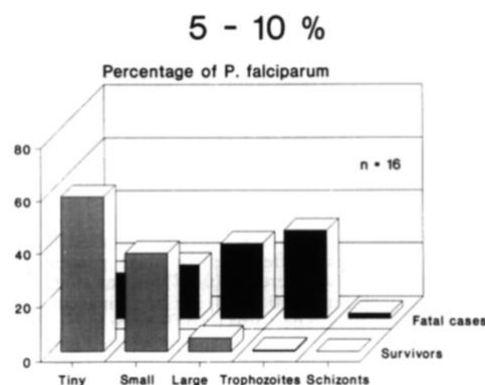
Figure 7. Distribution des stades de maturation parasitaire sur les frottis périphériques selon la mortalité, chez des enfants et adultes, dans une comparaison rétrospective et prospective (40).

	Retrospective matched comparison						Prospective study			
	Adults			Children			Severe malaria		Moderately severe	
	Fatal	Survivors	Odds ratio ^a	Fatal	Survivors	Odds ratio ^a	Fatal	Survivors	Probability ^b	
Number	50	50		22	22		19	105	155	
Proportion in blood film ^c										
>50% tiny rings	5 (10%)	30 (60%)	0.07 (0.02-0.24)	9 (41%)	17 (77%)	0.20 (0.04-0.88)	4 (21%)	52 (50%)	78 (50%)	0.05
>10% mature trophozoites	33 (66%)	12 (24%)	6.15 (2.36-16.3)	10 (45%)	2 (9%)	8.33 (1.36-87)	10 (53%)	28 (27%)	26 (17%)	0.001
>20% mature trophozoites	23 (46%)	8 (16%)	4.47 (1.62-13.1)	8 (36%)	2 (9%)	5.17 (0.91-60)	8 (42%)	26 (25%)	12 (8%)	<0.0001
>1% schizonts	22 (44%)	1 (2%)	38.50 (5.46-162)	4 (18%)	1 (5%)	4.67 (0.40-240)	7 (37%)	6 (6%)	4 (3%)	<0.001

^a95% confidence interval in parentheses.

^b χ^2 test.

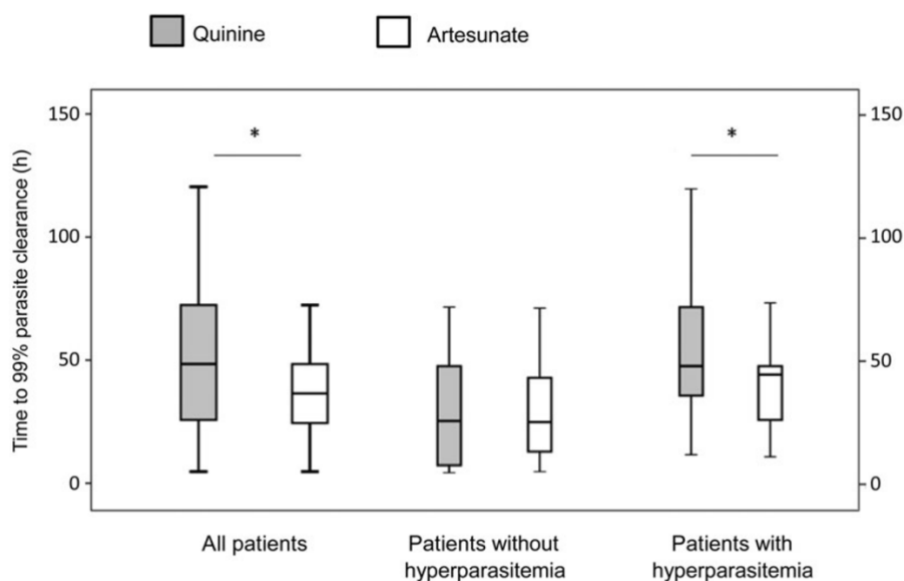
Figure 8. Proportion des stades de maturation parasitaire pour une parasitémie à 5-10% selon la mortalité (40).



3.4 Artésunate, clairance parasitaire et PADH

Le bénéfice en terme de mortalité de l'Artésunate IV en comparaison à la Quinine IV dans les essais pivots AQUAMAT et SEAQUAMAT était particulièrement prononcé chez les patients hyperparasitémiqes (33), (34). Les dérivés de l'Artémisinine ont en effet la particularité de pouvoir cibler tous les stades de maturation du *Plasmodium*, et notamment la forme immature « en anneau » circulante, prévenant ainsi la séquestration micro-circulatoire (45). Dans le contexte du paludisme d'importation, il a ainsi pu être montré que l'artésunate est associé à une clairance parasitaire significativement plus rapide qu'avec la quinine, et permet des durées de séjours diminuées en réanimation (48), (35). Dans l'étude rétrospective multicentrique Européenne TROPNET, il est intéressant de noter que le bénéfice de l'artésunate en terme de temps de clairance parasitaire et de durée de séjour en réanimation n'est montré que dans le sous-groupe des patients hyperparasitémiqes > 5% (figure 9) (35).

Figure 9. Temps de clairance parasitaire à 99% selon le caractère hyperparasitémiqes ou non des patients dans l'étude TROPNET (35). * signifie un $p < 0.05$.



Il a pu être secondairement montré que l'hyperparasitémie élevée, notamment > 10%, est un des principaux facteurs de risque de Post Artesunate Delayed Hemolysis (PADH) (38). En effet, les érythrocytes infectés traités par l'Artésunate subissent un phénomène de pitting intra-splénique (le parasite est exocyté de l'érythrocyte avant d'être phagocyté) puis sont relargués dans la circulation sanguine. Leur durée de vie est néanmoins diminuée, et leur clairance

synchrone vers J10-J20 est responsable d'une anémie hémolytique parfois symptomatique (49), (50).

Ces données expliquent l'importance de reconsidérer le pronostic de l'hyperparasitémie isolée dans le contexte de la transition thérapeutique Quine-Artésunate observée depuis une dizaine d'année.

3.5 Hyperparasitémie et critères de sévérité palustre OMS

La 1^{ère} définition standardisée du paludisme sévère est éditée par l'OMS en 1985 (51), à partir d'études réalisées en Thaïlande. Elle se voulait sensible en présentant comme différence avec la définition actuelle :

- Hyperparasitémie définie avec un seuil à 5% (10% selon OMS 2022)
- Le coma devait persister > 6h après une convulsion (30min selon OMS 2022)
- Anémie sévère définie avec un hémocrite < 20% (15% selon OMS 2022)
- L'ictère isolé (clinique ou bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/L}$) était un critère de gravité (uniquement si associé à une parasitémie > 100.000/uL actuellement).
- Solutés IV nécessaire à l'équilibre volémique, électrolytique et acido-basique (Lactate > 5 mmol/L ou Bicarbonates < 15 mmol/L ou pH < 7.5).
- Hyperthermie > 39°C, vomissement, hémoglobinurie (disparues de la définition actuelle).

En 1988, elle est actualisée à partir de larges études épidémiologiques pédiatriques en Afrique et se veut plus spécifique (52), et y sont notamment abandonnés les critères d'hyperparasitémie, d'hyperthermie et d'ictère.

En 1995, elle est révisée à partir de nouvelles études pédiatriques Africaines et Asiatiques dans un objectif d'être plus pragmatique et sensible, afin d'assurer qu'une plus grande proportion d'enfants soient pris en charge de façon optimale (53) : Entre autres, le critère d'hyperparasitémie est réintégré à 4% dans les zones de faible endémicité, et 20% dans les zones de forte endémicité.

En 2010, le critère d'hyperparasitémie est abaissé à 2% en zones de faible transmission, et 5% en zones hyper-endémiques (54).

En 2013 puis 2022, une nouvelle actualisation de la définition du paludisme sévère est réalisée par l'OMS en incluant les différents essais contrôlés randomisés de grande envergure réalisés en Asie et Afrique, ayant positionné l'Artésunate comme thérapeutique de 1^{ère} intention (15), (55). Est ajoutée à la définition pragmatique clinique, une définition spécifique, principalement à visée de recherche, et qui est notable par l'élévation du critère d'hyperparasitémie à $> 10\%$.

L'OMS définit également depuis 2013 l'hyperparasitémie isolée sous le terme de « uncomplicated hyperparasitaemia », cette fois-ci avec un seuil de 4% (15).

On pourra donc noter de nombreuses modifications de l'appréciation qualitative et quantitative de la parasitémie au fil des recommandations.

3.6 Hyperparasitémie et paludisme d'importation

L'hyperparasitémie est le critère de sévérité palustre le plus fréquemment retrouvé dans les études épidémiologiques traitant du paludisme d'importation (4), (56), (57).

Nous présentons ici brièvement les principales études épidémiologiques françaises et européennes sur le paludisme d'importation et apportant des données sur la valeur pronostique de la parasitémie :

- Bruneel et al. AJRCCM 2003 (58) : Étude rétrospective monocentrique française de 1988 à 1999 en réanimation, incluant 188 cas très sévères (critères majeurs selon OMS 1990) et peu sévères (critères mineurs selon OMS 1990) dont 51% sont des voyageurs caucasiens non immuns. Pré-Artésunate. Parmi les accès très sévères, 11% de mortalité (10 patients). La parasitémie médiane est à 4.1%, 3.5% chez les survivants, 18.2% chez les non survivants (différence non significative en bivarié après ajustement sur comparaisons multiples). De même, pas de différence significative du critère parasitémie $> 5\%$ parmi les survivants et non survivants du groupe très sévère. Parmi les accès peu sévères, la parasitémie médiane est à 5.6% et il n'y a pas de décès rapportés. Les auteurs concluent que la valeur pronostique isolée de la parasitémie est discutable.
- Philips et al. CID 2009 (59) : Étude rétrospective monocentrique au Royaume-Uni incluant 483 cas, toute sévérité confondue de 1991 à 2006, pré-Artésunate. La parasitémie $> 2\%$ est associée à un OR 4.38 (2.46-7.79) d'évolution défavorable selon

- un critère de jugement composite qui inclus (Décès et/ou longueur de séjour ≥ 5 j et/ou hospitalisation en réanimation). L'hyperparasitémie $>2\%$ est significativement associée à une durée de séjour prolongé en critère de jugement secondaire OR 1.32 (1.14-1.53).
- Legros et al. EID 2010, Seringue et al. EID 2011 (31), (60) : Étude rétrospective multicentrique en France de 1996 à 2003 incluant 21.888 patients depuis la base du CNR, pré-Artésunate. 96 décès, dont la parasitémie médiane est $> 10\%$. L'hyperparasitémie à un seuil de 5% est associé au décès en analyse univariée.
 - Checkley et al. BMJ 2012 (26) : Étude rétrospective multicentrique au Royaume-Uni de 1987 à 2006 avec 25064 patients inclus, pré-Artésunate. 184 décès, dont la parasitémie médiane est à 8.5% (1-25%).
 - Bruneel et al. Plos one 2010 (25) : Étude rétrospective multicentrique française de 2000 à 2006 en réanimation, incluant 400 cas sévères, pré-Artésunate. 10.5% de mortalité. La parasitémie médiane est de 7%. La parasitémie médiane est à 17 % (7.5-30) chez les décédés, 6 % (2-14) chez les survivants. La parasitémie $> 5\%$ est associée à un OR 1.41 (1.22-1.62) de décès en multivarié. Un seuil $> 15\%$ permettait le plus fiablement de prédire le décès OR 3.8 (1.66-9.06). Les auteurs admettent cependant que la parasitémie est le critère le moins associé à la mortalité dans leur étude avec l'hyperbilirubinémie. De plus, il faut noter que l'appréciation des critères de sévérité s'effectuait à l'entrée ou dans les 48h de l'admission en réanimation.
 - Bruneel et al. ICM 2016 (6) : Étude multicentrique prospective française de 2006 à 2010, pré-Artésunate. Définition de patients très sévères cliniquement (VSM) et moins sévères (LSM) parmi les paludismes sévères (Réanimation + OMS 2000). Au total, 155 accès sévères (57 VSM, 79 LSM), 140 non sévères. La parasitémie médiane est statistiquement différente entre les UM (0.5%) et les SM (8%). La parasitémie n'est pas statistiquement différente entre les VSM (9%) et les LSM (7%) contrairement au *p*/HRP2. Aucun UM n'évolue en SM.
 - Lebut et al. AIC 2020 (57) : Étude monocentrique française de 2004 à 2017 en réanimation, avec des inclusions pré- et post-Artésunate. 189 cas sévères. L'hyperparasitémie $> 4\%$ n'est pas associée à un outcome défavorable composite (décès/suppléance d'organe).
 - El Ket et al. CID 2020 (4) : Étude rétrospective multicentrique française de 2011 à 2017 en réanimation avec des inclusions pré- et post-Artésunate : 1544 cas sévères, 257 hyperparasitémies isolées. L'hyperparasitémie $> 10\%$ est associée à la mortalité en univarié.

- Roussel et al. CID 2021 (38) : Étude prospective multicentrique française de 2011 à 2017. 1391 patients traités par Artésunate sont inclus. L'hyperparasitémie > 10% est associée à la mortalité en univarié, mais il n'y a pas de différence entre le groupe 4-10% et < 4%.
- Kornblum et al. (Thèse de médecine, 2023, Université Paris Cité, non publiée) : Étude rétrospective multicentrique française incluant 24547 accès palustres de 2000 à 2021 dont 1088 VSM. La définition de VSM est large, puisqu'elle inclut toute évolution vers le décès, défaillance neurologique grave (score de Glasgow <11 ou un épisode de convulsions), défaillance cardiocirculatoire, défaillance respiratoire, insuffisance rénale aiguë, acidose métabolique, hyperlactatémie, anémie grave (<5g/dL) ou toute hypoglycémie <2.2 mmol/L. La parasitémie > 4% est le facteur le plus associé au risque d'être VSM (OR 11.78, IC 95% : [9.72-14.27]). Les patients VSM d'origine Africaine présentent des parasitémies statistiquement moins élevées que les autres VSM. On notera qu'il n'y a pas de comparaison entre les périodes pré et post-Artésunate.

On note ainsi, d'une part, que la parasitémie ressort dans plusieurs études comme un facteur associé à la sévérité des patients, à des seuils cependant relativement variables, et d'autre part, qu'il existe des données pour supposer que sa valeur pronostique isolée s'est affaiblie avec l'introduction de l'Artésunate.

Comme explicité précédemment, les critères de sévérité OMS ont été définis à partir d'études épidémiologiques réalisées en zones d'endémies, et ciblent particulièrement les enfants, avec un souci de sensibilité. Les difficultés d'applicabilité de ces critères à des adultes en zones non endémiques se traduisent par une certaine hétérogénéité des recommandations nationales :

- En France, les dernières recommandations datent de 2017 (23) (5), et retiennent la parasitémie comme critère de gravité à un seuil de 4%. Plus précisément :
 - o Une parasitémie > 4 %, en particulier chez les adultes non-immuns, suffit à caractériser un paludisme grave (consensus d'experts).
 - o Une parasitémie > 15 % est une indication suffisante pour une hospitalisation initiale en réanimation.
 - o Une parasitémie > 4 % est à risque de détérioration clinique rapide et justifie une hospitalisation initiale en unité de surveillance continue.

- La possibilité d'une hospitalisation en médecine conventionnelle, sous réserve de la disponibilité d'une unité de soins intensifs à proximité, est néanmoins proposée.
- En Espagne, est fixé un seuil de 2.5% pour des sujets non immuns, et > 20% pour des sujets immuns. L'hyperparasitémie isolée ne nécessite pas une surveillance en réanimation (61).
- Au Royaume-Uni (62) est fixé un seuil de 2% pour l'indication d'un traitement intraveineux. En revanche, la classification d'accès palustre sévère s'approche plutôt d'un seuil de 10%.
- Aux USA est fixé un seuil de sévérité à 5% (63).

3.7 Hyperparasitémie isolée et paludisme d'importation

L'hyperparasitémie isolée est définie lorsque l'hyperparasitémie constitue le seul critère rendant compte de la sévérité dans une infection palustre. Elle représente 10 à 40% des cas de paludismes d'importation sévères (3), (4), (37), (38).

En France et dans d'autres pays non endémiques, sa valeur pronostique est débattue. Peu d'études apportent des informations précises sur l'évolution et la prise en charge spécifique de ces patients :

- Dans une étude rétrospective multicentrique menée entre 1996 et 2002 à Marseille, 46 patients ont été inclus aux urgences pour paludisme grave selon les critères de l'OMS 2000. Ils ont tous été traités avec de la Quinine IV. Parmi eux, 6 patients présentaient une hyperparasitémie isolée au départ (7-21 %). Un patient caucasien présente une évolution défavorable significative avec un SDRA (hyperparasitémie à 21 %) (64).
- Dans une étude rétrospective monocentrique menée entre 2015 et 2017 à l'hôpital Bichat Claude Bernard à Paris, sur 201 patients inclus, l'hyperparasitémie isolée représentait 15 % des cas de paludisme sévère. Un patient évolue défavorablement en cours d'hospitalisation avec une défaillance neurologique. Parmi les patients avec des critères biologiques de sévérité isolés, 59 % étaient pris en charge en ambulatoire, et un traitement oral seul était administré dans 63 % des cas (65). Lepore et al rapporte quant à eux 30% de traitement PO chez des cas de paludismes sévères, principalement avec critères de gravité isolés (66).

- Dans la dernière grande cohorte prospective française d'infections palustres sévères françaises (PALUREA) de 2016, les investigateurs ont obtenu l'approbation du comité d'éthique pour inclure dans le « paludisme non compliqué » tous les patients sans critère de sévérité ou avec un ictère/hyperparasitémie isolés, afin de « mieux refléter la prise en charge dans la pratique quotidienne ». Aucun décès n'a été enregistré dans le groupe « non compliqué » [34].
- Similairement, dans une étude rétrospective monocentrique française qui visait à évaluer l'adéquation de la prise en charge du paludisme d'importation en regard des recommandations nationales, les auteurs n'ont pas considéré le traitement oral du paludisme grave comme une déviation importante, en justifiant que certains patients atteints de paludisme sévère étaient des hyperparasitémies ou hyperbilirubinémies isolées (67).

À la lumière de ces données, l'article original qui suit présente une étude rétrospective multicentrique dont l'objectif est d'étudier le pronostic évolutif des patients hyperparasitémiques isolés à *P.falciparum* au diagnostic chez des adultes en France Métropolitaine pris en charge selon les dernières recommandations nationales en vigueur (SPILF 2017) (23).

Prognosis of isolated hyperparasitemia in adults with imported severe malaria

Sébastien Gaultier, MD¹; Sandrine Houzé, MD, PhD^{2,3}; Marc Thellier, MD, PhD⁴; Michael Thy, MD, PhD¹; Nathan Peiffer-Smadja, MD, PhD^{5,6}; Hermann Do Rego, MD¹; Stéphane Jauréguiberry, MD, PhD^{4,7}; Jean-François Timsit, MD, PhD^{1,6}; Etienne de Montmollin, MD, PhD^{1,6}; on behalf of the French National Reference Center for Malaria*.

* Complete study group team members are listed in the Acknowledgment section.

Affiliations:

¹ Université Paris Cité, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service de Médecine Intensive et Réanimation Infectieuse, DMU INVICTUS, Paris, 75018, France

² Université Paris Cité, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de parasitologie et mycologie, Centre National de Référence du paludisme, DMU BIOGEM, Paris, 75018, France

³ Université Paris Cité, UMR 261 MERIT, IRD, faculté de pharmacie, Paris, 75006, France

⁴ Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de parasitologie et mycologie, Centre National de Référence du paludisme, DMU BIOGEM, Paris, 75013, France.

⁵ Université Paris Cité, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service de maladies infectieuses et tropicales, DMU INVICTUS, Paris, 75018, France.

⁶ Université Paris Cité et Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, UMR 1137 IAME, Paris, 75018, France.

⁷ Université Paris Saclay, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Service de maladies infectieuses et tropicales, DMU 7, Le Kremlin Bicêtre, 94270, France.

Corresponding author

Dr Etienne de Montmollin,

Service de médecine intensive et réanimation infectieuse,

Hôpital Bichat - Claude Bernard, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

Mail : etienne.demontmollin@aphp.fr

Phone : +33 1 40 25 77 03 / Fax: +33 1 40 25 87 82

Congress

Preliminary results were presented as an oral communication at European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases congress 2024, and as an oral communication at the French Intensive Care Society 2024.

Publication

Current manuscript has been positively reviewed in Journal of Travel Medicine and is under-press.

Word count

3348

Key words

Malaria, *falciparum*, imported malaria, travel, parasitemia, artesunate, critical care.

Abstract

Background. Parasitemia >4% (HP) is the most frequent severity criterion considered in adults with imported malaria, isolated hyperparasitemia (iHP) accounting for 10-40% cases. Its prognostic significance is controversial.

Methods. Multicenter retrospective study including all adult patients with imported *Plasmodium falciparum* malaria and HP admitted to 16 hospitals in the Greater Paris area between 2018 and 2022 and reported to the National Reference Center. Among HP patients, iHP at hospital admission was identified by retrospective analysis of medical records to minimize classification bias. The primary endpoint was a composite outcome using the Desirability of Outcome Ranking (DOOR) method with three levels of decreasing desirability: hospital survival, absence of organ support requirement, shortest length of stay. Association between HP, iHP and outcomes was evaluated by negative binomial regression models.

Results. Of 355 patients enrolled with HP, 135 (38%) had iHP. iHP patients were predominantly male (55.6%), aged 41 [32–52.3] years, and born in an endemic country (86.4%). Compared with patients with HP and additional severity criteria, iHP was independently associated with a lower risk of worse DOOR (RR 0.56, 95%CI[0.48–0.65]). No deaths were recorded in the iHP population, and 2/135 (1.5%) patients required organ support. In the iHP population, immunosuppression (RR 1.65, 95%CI[1.16–2.37]) and parasitemia>10% (RR 1.57, 95%CI[1.01–2.24]) were independently associated with worse DOOR. Only 47 (34.8%) iHP patients were admitted to an ICU at diagnosis, and 40 (29.6%) were treated with oral therapy alone.

Conclusion. In imported malaria in France, iHP was associated with a low risk of serious adverse outcomes overall. In patients with iHP, immunosuppression and parasitemia > 10%

were associated with an increased risk of adverse outcome, highlighting the importance of a close hospital monitoring.

Introduction

Although malaria has not been endemic in metropolitan France since 1960, the country has the highest incidence of imported malaria in the world (6100 cases per year in 2023) due to historical, linguistic and travel links with Africa [1]. Since the early 2000s, the incidence of severe imported malaria has increased, while the related associated mortality rate has decreased from 12% in 2000 to 3.7% in 2023 [2,3]. The increased incidence of severe forms can be attributed to a decrease in the reported use of chemoprophylaxis, an increase in the proportion of *Plasmodium falciparum* infections (88% in 2016), and a decrease in the malarial premunition of migrants or visiting friends and relatives (VFRs) due to longer stays in non-malaria-endemic regions [4,5]. The decline in mortality can be explained by a decreasing proportion of non-immune Caucasian travelers in favor of semi-immune immigrants and VFRs [4,6–8], and an improved management of severe cases [9–11].

Hyperparasitemia (HP) is currently the most frequent criterion (up to 70%) used for defining the severity of imported malaria [11–13]. The definition of HP is variable, depending on the context of imported or endemic malaria, and the intensity of malaria transmission in endemic countries. Indeed, HP is defined with a threshold of 4% in France, 2% in the United Kingdom, whereas the World Health Organization (WHO) uses a 10% threshold (decreased to 4% in case of isolated hyperparasitaemia (iHP)) [14–16]. iHP is defined when HP is the only severity criterion, and accounts for 10-40% of severe imported malaria cases in Europe [11,17–19]. However, the prognostic value of iHP appears to be less significant than organ failure criteria such as coma, respiratory distress or shock, and the use of this criterion to triage patients to the intensive care unit (ICU) is currently under debate [13,20,21].

In the present study, we aimed to describe the prognostic significance of iHP, and to identify patients at risk of clinical deterioration.

Material and methods

Study design, population and data collection

We conducted a retrospective, multicenter, observational cohort study in 16 hospitals of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) group, all located in the Greater Paris area and linked to the French National Reference Center for Malaria (FNRC-M) network (see Supplementary Methods). In accordance with the public health mission of all national reference centers, data collection, storage and use by the FNRC-M were approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (declaration number 1223103). The study was conducted in accordance with French law on non-interventional clinical research, which requires the non-objection of patients but not their written consent. This study followed the reporting guidelines of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [22].

From September 2018 to December 2022, we included all adult patients (≥ 18 years old) admitted to one of the participating hospitals for malaria due to *Plasmodium falciparum* with hyperparasitemia and reported to the FNRC-M. The inclusion period started after the revision of the French guidelines in 2017, to ensure a consistent definition of severity and management [14]. According to these guidelines, hyperparasitemia was defined as parasitemia $> 4\%$ measured by a senior hospital parasitologist or by the FNRC-M. We did not include children because management differs in the French guidelines, with a higher 10% threshold to define hyperparasitemia in *P.falciparum* children imported malaria. To better reflect the management of patients with iHP in everyday clinical practice and to address measurement

uncertainties, the study also included patients with a parasitemia strictly equal to 4%. If the parasitemia was discordant between the FNRC-M and the local center, the highest value was used.

For each case fulfilling inclusion criteria, demographic, medical history, hospitalization, follow-up, biological and microbiological data were collected from the FNRC-M database and assessed in the patients' medical records through authorized access by the FNRC-M. Patients were excluded if data regarding baseline clinical severity or the primary endpoint were missing. To minimize the classification bias inherent to the retrospective design of our study, we screened the FNRC-M database for hyperparasitemia and reviewed subsequent patients' medical records to assess for the isolated nature of hyperparasitemia at hospital admission. In addition, patients were excluded if they were discharged home before the 2nd day of hospitalization without clinical follow-up data to confirm good clinical evolution.

Definitions and outcomes assessment

Severe imported malaria cases were defined by the presence of at least one *Plasmodium falciparum* asexual parasite in the peripheral blood smear, associated with at least one of the severity criteria as defined in the 2017 French guidelines (see Supplementary) [14]. Malaria severity criteria were defined for each patient using the worst clinical, laboratory and imaging findings recorded at the time of parasitological diagnosis. Except for the hyperparasitemia threshold, the severity criteria are similar to those defined in the WHO 2024 guidelines [16]. iHP was defined when hyperparasitemia was the only criterion defining severity at parasitological diagnosis. For HP patients who did not have blood lactate levels measured and in the absence of any other severity criteria at baseline, we considered that they were not clinically severe enough to warrant lactate testing and consequently classified these patients

as iHP. In addition to the malaria severity criteria, patient severity was assessed at baseline using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [23] and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 2 [24]. Organ failure requiring supportive care was defined as the need for vasopressors, invasive mechanical ventilation and/or renal replacement therapy. Immunosuppression was defined as any of the following conditions: HIV seropositivity, active cancer, immunosuppressive therapy for solid/stem cell organ transplantation or systemic diseases.

Because in-hospital mortality and the need for organ support were expected to be rare in the iHP group, we chose to use a “Desirability Of Outcome Ranking” (DOOR) methodology for our primary endpoint, to allow for the integration of the full range of potential clinical outcomes [25]. We defined the most desirable component of the endpoint as hospital survival (DOOR level 1), followed by the absence of organ support during hospitalization (DOOR level 2), and finally the shortest hospital length of stay (DOOR level 3). All endpoints were censored at day 28. Patients were ranked according to their DOOR (the higher the DOOR, the more desirable the outcome) and could be compared with each other (see Supplementary Methods).

Statistical analysis

Patient characteristics were described as counts and frequencies for categorical variables and medians with interquartile ranges for quantitative variables. Univariable comparisons between subgroups were performed using the Wilcoxon test for continuous variables and the Chi-squared or Fisher exact test for categorical variables, as appropriate.

To assess the association of iHP with our primary endpoint (worse DOOR), we used a negative binomial regression model on the whole population (n=355). Negative binomial regression models were chosen because DOOR provides ranked outcome (patients are ranked against

each other based on their DOOR score) that is count based in nature and has overdispersion in the data, which can violate the assumptions of simpler Poisson models. Due to missing values for blood lactate measurement at diagnosis, we performed sensitivity analyses including only patients with lactate data available at baseline. In a secondary analysis aimed at identifying factors associated with a worse DOOR specifically in the iHP population (n=135), we performed a multivariable negative binomial regression model. Both multivariable models were adjusted for clinically relevant variables and variables significantly associated with the outcome in the respective univariable models. Non-loglinear continuous variables were dichotomized according to the median value. Finally, due to high inter-observer variability in parasitemia measurement, sensitivity analyses were performed including only patients with iHP confirmed by FNRC-M.

Variables with missing data completely at random with less than 10% missing values were handled by imputation using the median/mode method [26]. A *P*-value of 0.05 or less was considered statistically significant. All statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc).

Results

Study population

From January 2018 to December 2022, 393 adult patients with declared *P. falciparum* hyperparasitemia were reported to the FNRC-M by 16 AP-HP hospitals of the greater Paris area. Of these, 38 were excluded and 355 patients were analyzed (Supplementary Figure 1).

The baseline characteristics of the population are shown in Table 1. Patients were predominantly male (211/355, 59.4%), aged 45.4 [33.9–55.7] years, and born in an endemic country (276/348, 79.3%). The region of malaria acquisition was almost exclusively Africa (349/353, 98.9%) (Supplementary Figure 2), with a time from return to the endemic area to symptom onset of 5 [1–10] days, and a time from symptom onset to hospital admission of 3 [2–5] days. Among the criteria for malaria severity at admission, by definition all patients had, at least hyperparasitemia. Patients had 0, 1, 2, 3 or ≥ 4 additional severity criteria in 131/311 (42.1%), 66/311 (21.2%), 65/311 (20.9%), 31/311 (10%), and 18/311 (5.8%), respectively. The description of severity criteria is provided in the Supplementary Table 1. The SOFA score at hospital admission was 4 [3–6] points, patients were notified to the local intensivist in 271/348 (77.9%) of cases and 214/355 (60.3%) patients were admitted to the ICU at the time of malaria diagnosis (defined as ICU admission <12h after hospital admission) (Table 2).

Finally, 255/355 (63.4%) were admitted to the ICU during the hospital stay, and required vasopressors, invasive mechanical ventilation or renal replacement therapy in 25/355 (7%), 14/355 (3.9%) and 14/355 (3.9%) of cases, respectively (Table 2). Anti-malarial treatment was administered with a median delay from hospital admission of 6 [4.5–8.5] hours. Patients received at least one dose of intravenous artesunate in 301/355 (84.8%) cases with a median of 3 [3–5] doses. Intravenous treatment was completed by oral malarial treatment in 287/301 (95.3%) cases (ACT: 277/287 [96.5%], Atovaquone Proguanil: 9/287 [3.1%]). Patients were exclusively treated with oral ACTs in 47/355 (13.2%) cases. The median hospital length of stay was 5 [3–7] days, and in-hospital mortality was 4/355 (1.1%).

Association of isolated hyperparasitemia with the primary outcome in the overall population

Patients with iHP were significantly younger than the non-iHP population (41 [32–52.3] vs 48.3 [37–59.6] years, $P < 0.01$), had fewer chronic diseases such as diabetes (7 (5.3%) vs 35 (15.9%), $P < 0.01$), were more predominantly born in endemic areas (114 (86.4%) vs 162 (75%), $P = 0.02$), had a shorter time from symptom onset to hospital admission (3 [2–4] vs 4 [3–6] days, $P < 0.01$) and had a lower parasitemia (5.7 [4.5–7.2] vs 7 [5–12] %, $P < 0.01$). iHP patients had fewer ICU admissions (53 (39.3%) vs 172 (78.2%), $P < 0.01$), and received exclusive oral artemisinin-based combination therapy (ACT) more frequently (40 (29.6%) vs 14 (6.4%), $P < 0.01$).

The 3 levels of the DOOR according to iHP status are shown in Table 2, and their frequencies according to the number of malaria severity criteria are shown in Figure 1. No deaths were recorded in the iHP population, and only 2/135 (1.5%) patients required organ support. Univariate analysis of factors associated with a worse DOOR in the total population is shown in Supplementary Table 2. In the multivariable analysis, after adjustment for confounders, iHP was associated with a 44% reduction in the risk of having a worse DOOR (RR 0.56, 95% CI [0.48–0.65], $P < 0.01$) (Table 3). A sensitivity analysis including only patients with no missing blood lactate values at baseline ($n = 261$) showed similar results (Supplementary Table 3).

Factors associated with a worse outcome in the isolated hyperparasitemia population

In the iHP population, 2 female patients aged 25 and 32 years old, born in France and with no known associated morbidities, required renal replacement therapy in the 24 hours following Artesunate initiation. Their clinical details are presented in Supplementary Table 4. Univariate analysis of factors associated with a worse DOOR is shown in Supplementary Table 5. In the multivariable analysis, independent variables associated with worse DOOR were immunosuppression (RR 1.65, 95% CI [1.16–2.37], $P < 0.01$) and a parasitemia $> 10\%$ (RR 1.57,

95% CI [1.1–2.24], $P = 0.01$). A sensitivity analysis including only patients with iHP confirmed by FNRC-M (n=107) showed similar results (Supplementary Table 6).

Discussion

In this retrospective multicenter cohort study of 355 patients with *P.falciparum* hyperparasitemia, conducted in the Greater Paris area, we found that 38% had iHP, which was associated with a 44% reduction in the risk of having a hierarchical composite outcome of death, need for organ support, and longer hospital stay compared with patients with hyperparasitemia and other severity criteria. Importantly, no deaths were recorded in the iHP population, and only 2/135 (1.5%) patients required organ support. We also showed that iHP patients with immunosuppression or a parasitemia > 10% had a significantly higher risk of a worse composite outcome.

Triage and clinical management of patients with iHP is currently under debate. Because of potential brutal and rapid clinical deterioration at treatment initiation, current French guidelines recommend an initial monitoring in the ICU for iHP > 15%. For patients with parasitemia between 4 and 15%, ICU monitoring is suggested and standard medical monitoring may occasionally be considered in selected cases [14]. WHO 2024 guidelines acknowledge the difficulty of making a general recommendation on the management of iHP due to lack of data and heterogeneity of prognosis [16]. Historically, hyperparasitemia has been identified as a prognostic factor for imported malaria, mostly based on studies published when quinine was the first-line treatment for severe malaria [27–29]. Conversely, more recent studies have failed to identify its prognostic value at the usual 4% threshold [11,13,20]. We confirm in our study that iHP is associated with a low incidence of adverse events, which support the WHO and French expert consensus for non-systematic monitoring in the ICU

[14,16]. We believe that one of the main reasons for these findings is the widespread use of artesunate as a first-line treatment for severe malaria. In endemic countries, the survival benefit of artesunate over quinine was more pronounced in hyperparasitemic patients [9,30,31], which may be explained by its unique ability to target each parasite maturation stage and increase parasite clearance time [10,31]. While artesunate has never shown a survival benefit in the setting of imported malaria, several studies have highlighted its importance in terms of increased parasite clearance, reduced ICU length stay, and tolerance, particularly in the hyperparasitemic population [10,11].

The second explanation is related to the poor quality of parasitemia as an isolated prognostic marker. Indeed, parasitemia has a large inter-operator variability [32] and a high temporal variability reflecting the circulating parasite mass at a given time, without a strict correlation with the highly prognostic sequestered parasite mass [33]. Considering that 32% of iHP patients in our study had a parasitemia assessed between 4 and 5%, misclassification of severity is very likely. However, sensitivity analyses with patients whose parasitemia was confirmed above or equal to 4% by the FNRC-M yielded similar results. Alternatives to standard parasitemia measurements include quantitative measurement of blood *P. falciparum* Histidine Rich Protein 2 (*PfHRP2*), which reflects total parasite biomass [20,33] and microscopic assessment of parasite maturity (e.g. schizontemia) on the blood smear [34]. However, both techniques are not routinely performed and were not evaluated in our study.

Finally, iHP patients tend to present earlier in the course of their illness compared to non-iHP patients. This observation, combined with the previously detailed conceptual limitations related to parasitemia measurement and interpretation, suggests that in the context of artemisinin-based treatment, hyperparasitemia should not necessarily be regarded as a

severity criterion *per se*, but rather as a marker of a population at increased risk of severe progression in the absence of prompt and appropriate management.

These considerations may explain the heterogeneous management and not infrequent deviations from national and international guidelines observed in the setting of iHP in various recent pediatric and adult studies [13,20,21,35,36]. Our study confirms these data, as an intensive care specialist was consulted in only 58% of iHP cases, and only 35% of iHP patients were admitted to an intensive care unit at the time of malaria diagnosis. Furthermore, 29.6% of iHP patients were treated with oral treatment only, mainly (85%) by oral ACT, of which 5/40 (12.5%) were discharged home on day 1, with no reported clinical failure, raising the question of outpatient management of iHP patients. This question could not be answered in our study and requires further investigation. It should be emphasized that because of the particular benefit of artemisinin derivatives in hyperparasitemic patients, ACT should be the only acceptable oral treatment option to prevent rapid clinical deterioration and emergence of resistance [16].

Immunodeficiency and parasitemia >10% were found to be independent predictors of poor outcome in the iHP population. This is in line with the recently updated WHO 2024 guidelines, which maintain in endemic countries a parasitemia threshold at 10%. Immunosuppression in our study was heterogeneous, but predominantly represented by HIV patients, who accounted for 11.4% of our iHP population. In the PALUREA study, immunodeficiency was a discriminant factor between very severe and less severe malaria, but not between uncomplicated and severe malaria [20]. However, this association has not been found in other studies [7,37].

Although our study is the largest multicenter cohort study to date specifically designed to investigate isolated hyperparasitemia in imported malaria in the era of artesunate treatment, it has several limitations. Firstly, its retrospective design and the number of patients included do not allow any definitive conclusions to be drawn regarding the optimal management of iHP. Reflecting daily practice, not all theoretically mandatory biological criteria, such as lactate, are measured at baseline, which may lead to misclassification of initial severity. However, classifying these patients as iHP would lead to an underestimation of their true severity at baseline, which, in the context of our results highlights the good prognosis of this population. Although demonstrated as protective for severe malaria in several studies, malarial semi-immunity is a complex multifactorial entity that could not be properly assessed in our study because of important missing data (ethnicity, history of malaria infection, regularity of travel) [38]. Being born in an endemic country was not identified as an independent prognostic factor in iHP patients in our study, but it was in the overall HP population.

Secondly, as malaria is a non-notifiable infectious disease in France, the FNRC-M database, on which our study is based, does not cover all French cases. It has been estimated that approximately 52% of the total number of malaria cases occurring in France are reported to the FNRC-M each year [4]. However, a recently published study with exhaustive patient identification shows an adequate representativeness of the FNRC-M sample [39]. Third, our results may not be generalizable to settings with more limited resources, a different traveler profile [6] (malarial semi-immunity, origin of malaria infection), and health facilities with less experience in malaria management. Based on parasitaemic clearance at D3 and D7, there were no apparent artemisinin-resistant strains in our study. Artemisinin resistance is currently spreading and is associated with a slower trophozoite and gametocyte clearance, which may

be associated with an increased risk of recrudescence and treatment failure, especially in the hyperparasitaemic population [40]. Although there is no study to date reporting the impact of artemisinin resistance on severe malaria outcome, caution should be exercised in generalizing our study to travelers coming back from high endemic artemisinin resistance area in South-East Africa and Asia, especially if treated with oral ACT. At least, it should be Finally, we did not focus on the well-known increased risk of Post Artesunate Delayed Hemolysis (PADH) in the hyperparasitemic population, which was beyond the scope of our study [18].

Conclusion

In imported malaria in France, in the era of artesunate and oral artemisinin-based combination therapy, an isolated hyperparasitemia $\geq 4\%$ was associated with a low risk of serious adverse outcomes. In these patients, immunosuppression and parasitemia $> 10\%$ were associated with an increased risk of need for organ support and/or prolonged hospital stay, justifying close hospital monitoring. Larger prospective studies are needed to confirm these findings and guide future interventional research aimed at defining triage, monitoring, and indications for oral therapy in this particular population.

Notes

Author Contributions

Dr de Montmollin had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

- Sébastien Gaultier: Conceptualization, methodology, data curation, manuscript writing - original draft.
- Sandrine Houzé: Supervision, conceptualization, methodology, database management, manuscript review and editing.
- Marc Thellier: Database management, manuscript review and editing.
- Nathan Peiffer-Smadja: Manuscript review and editing.
- Michael Thy: Manuscript review and editing.
- Hermann do Rego: Manuscript review and editing.
- Stéphane Jaureguiberry: Supervision, manuscript review and editing.
- Jean-François Timsit: Supervision, conceptualization, methodology, manuscript review and editing.
- Etienne de Montmollin: Supervision, conceptualization, methodology, formal analysis, data management, data curation, manuscript review and editing.

Financial support

None.

Potential conflicts of interest

The authors disclose that they do not have any potential conflicts of interest regarding this manuscript.

Acknowledgments

The authors acknowledge additional members of the FNRC-M study group for their contribution to data collection: Nicolas Argy, Aymen Ayachi, Ghania Belkadi, Dieudonne Bemba, Anne Laure Bidaud, Martine Bloch, Françoise Botterel, Marie Elisabeth Bournoux, Sylvain Clauser, Naima Dahane, Eric Dannaoui, Rémy Durand, Nadia Guennouni, Samia Hamane, Luce Landraud, Anthony Marteau, Bruno Megarbane, Alicia Moreno, Marc Thellier.

Data sharing

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. *Lancet Infect Dis* **2017**; 17:98–107.
2. Thellier M, Tantaoui I, Gemegah A, et al. Le paludisme d'importation en France en 2023 : plus de cas, plus d'accès graves et plus de décès. *Médecine Mal Infect Form* **2024**; 3:S122.
3. Danis M, Thellier M, Jauréguiberry S, Bricaire F, Buffet P. Le paludisme grave à *P. falciparum* en France, 2000-2011 : évolution épidémiologique et nécessité d'une nouvelle prise en charge thérapeutique. *Bull Académie Natl Médecine* **2013**; 197:699–716.
4. Kendjo E, Houzé S, Mouri O, et al. Epidemiologic Trends in Malaria Incidence Among Travelers Returning to Metropolitan France, 1996-2016. *JAMA Netw Open* **2019**; 2:e191691.
5. Pistone T, Ezzedine K, Gaudin A-F, Hercberg S, Nachbaur G, Malvy D. Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis* **2010**; 8:13–21.
6. Nordmann T, Davi SD, Ramharter M, Mischlinger J. Quantification of the Proportion of Unfavorable Clinical Outcomes among Imported Malaria Patients According to the Degree of Semi-Immunity on Population Level: An Ecological Study. *Am J Trop Med Hyg* **2021**; 105:477–479.
7. Bruneel F, Tubach F, Corne P, et al. Severe Imported *Falciparum* Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults. *PLoS ONE* **2010**; 5:1–8.
8. Checkley AM, Smith A, Smith V, et al. Risk factors for mortality from imported *falciparum* malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ* **2012**; 344:e2116–e2116.

9. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *The Lancet* **2010**; 376:1647–1657.
10. Kurth F, Develoux M, Mechain M, et al. Intravenous Artesunate Reduces Parasite Clearance Time, Duration of Intensive Care, and Hospital Treatment in Patients With Severe Malaria in Europe: The TropNet Severe Malaria Study. *Clin Infect Dis* **2015**; 61:1441–1444.
11. El Ket N, Kendjo E, Thellier M, et al. Propensity Score Analysis of Artesunate Versus Quinine for Severe Imported Plasmodium falciparum Malaria in France. *Clin Infect Dis* **2020**; 70:280–287.
12. Kurth F, Develoux M, Mechain M, et al. Severe malaria in Europe: an 8-year multi-centre observational study. *Malar J* **2017**; 16:57.
13. Lebut J, Mourvillier B, Argy N, et al. Changes in the clinical presentation and outcomes of patients treated for severe malaria in a referral French university intensive care unit from 2004 to 2017. *Ann Intensive Care* **2020**; 10:21.
14. Bruneel F, Raffetin A, Roujansky A, et al. Prise en charge du paludisme grave d'importation de l'adulte. *Médecine Intensive Réanimation* **2018**; 27:228–238.
15. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect* **2016**; 72:635–649.
16. World Health Organization. WHO guidelines for malaria, 30 November 2024. World Health Organization, 2024. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/379635>. Accessed 25 December 2024.
17. Zanotti P, Odolini S, Tomasoni LR, et al. Imported malaria in northern Italy: epidemiology and clinical features observed over 18 years in the Teaching Hospital of Brescia. *J Travel Med* **2018**; 25. Available at:

<https://academic.oup.com/jtm/article/doi/10.1093/jtm/tax081/4711102>. Accessed 28 June 2022.

18. Roussel C, Ndour PA, Kendjo E, et al. Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe Imported Malaria: Implementation, Efficacy, and Safety in 1391 Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2021**; 73:1795–1804.
19. Balerdi-Sarasola L, Muñoz J, Fleitas P, et al. Not all severe malaria cases are severe: Is it time to redefine severity criteria for malaria in non-endemic regions? *Travel Med Infect Dis* **2024**; 60:102740.
20. Bruneel F, Tubach F, Mira J-P, 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* **2016**; 42:1588–1596.
21. Flateau C, Pitsch A, Cornaglia C, et al. Management of imported malaria in the emergency department: Adequacy compared to guidelines, and impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *Infect Dis Now* **2023**; 53:104672.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* **2008**; 61:344–349.
23. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* **1996**; 22:707–710.
24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **1993**; 270:2957–2963.
25. Ong SWX, Petersiel N, Loewenthal MR, Daneman N, Tong SYC, Davis JS. Unlocking the DOOR-how to design, apply, analyse, and interpret desirability of outcome ranking endpoints

in infectious diseases clinical trials. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2023**; 29:1024–1030.

26. Vesin A, Azoulay E, Ruckly S, et al. Reporting and handling missing values in clinical studies in intensive care units. *Intensive Care Med* **2013**; 39:1396–1404.

27. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, 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* **2003**; 167:684–689.

28. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, et al. Risk factors for imported fatal Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* **2007**; 13:883–888.

29. Phillips A, Bassett P, Zeki S, Newman S, Pasvol G. Risk Factors for Severe Disease in Adults with Falciparum Malaria. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:871–878.

30. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* **2005**; 366:717–725.

31. Eder M, Farne H, Cargill T, Abbara A, Davidson RN. Intravenous artesunate versus intravenous quinine in the treatment of severe falciparum malaria: a retrospective evaluation from a UK centre. *Pathog Glob Health* **2012**; 106:181–187.

32. White N. The parasite clearance curve. *Malar J* **2011**; 10:278.

33. Dondorp AM, Desakorn V, Pongtavornpinyo W, et al. Estimation of the Total Parasite Biomass in Acute Falciparum Malaria from Plasma PfHRP2. *PLoS Med* **2005**; 2:e204.

34. Silamut K, White NJ. Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **1993**; 87:436–443.

35. Vasse C, Faye A, Naudin J, et al. Severe imported malaria involving hyperparasitemia

($\geq 10\%$) in non-immune children: Assessment of French practices. Arch Pédiatrie **2022**;
:S0929693X22000331.

36. Mornand P, Verret C, Minodier P, et al. Severe imported malaria in children in France. A national retrospective study from 1996 to 2005. PLOS ONE **2017**; 12:e0180758.

37. Argy N, Kendjo E, Kamaliddin C, et al. Influence of host factors and parasite biomass on the severity of imported Plasmodium falciparum malaria. PLOS ONE **2017**; 12.

38. Mischlinger J, Rönnerberg C, Álvarez-Martínez MJ, et al. Imported Malaria in Countries where Malaria Is Not Endemic: a Comparison of Semi-immune and Nonimmune Travelers. Clin Microbiol Rev **2020**; 33:e00104-19.

39. Rapports d'activités. Available at: <https://cnr-paludisme.fr/activites-dexpertise/rapports-dactivites/>. Accessed 17 January 2022.

40. White NJ, Chotivanich K. Artemisinin-resistant malaria. Clin Microbiol Rev **2024**;
37:e00109-24.

Tables

Table 1. Patients' demographic and clinical characteristics according to the presence of isolated hyperparasitemia (n=355)

Parameters N (%) or median [IQR]	Non-isolated HP n = 220	Isolated HP n = 135	Miss.	P- value
General characteristics				
Age, years	48.3 [37–59.6]	41 [32–52.3]	0	< 0.01
Male sex	136 (61.8)	75 (55.6)	0	0.24
Immunosuppression *	31 (14.1)	19 (14.3)	2	0.96
Diabetes	35 (15.9)	7 (5.3)	2	< 0.01
Chronic dialysis	1 (0.5)	0 (0)	0	0.43
Respiratory chronic disease	4 (1.8)	1 (0.8)	2	0.41
Cardiac chronic disease	11 (5.1)	1 (0.8)	2	0.03
Pregnancy	3 (1.5)	3 (2.4)	26	0.54
Origin and malaria characteristics				
Born in endemic country	162 (75)	114 (86.4)	7	0.01
Living in endemic country	29 (12)	21 (18.3)	7	0.10
Region of malaria acquisition			2	0.23
Central Africa	76 (34.9)	53 (39.3)	.	.
East Africa	8 (3.7)	2 (1.5)	.	.
West Africa	130 (59.6)	80 (59.3)	.	.
Autochthonous	4 (1.8)	0 (0)	.	.
Absence of Chemoprophylaxis	187 (85)	113 (83.7)	0	0.15
Time from symptoms onset to hospital, days	4 [3–6]	3 [2–4]	33	<0.01
Baseline characteristics at hospital admission				
SOFA score, points	5 [4–6]	3 [2–5]	13	<0.01
SpO ₂ , %	98 [96–99]	98 [97–99.5]	11	<0.01
Mean arterial pressure, mmHg	80.5 [71–90]	85 [77–95]	10	<0.01
Cardiac frequency, pulse/min	114 [100–125]	110 [97–122]	12	0.07
GCS < 15	33 (15)	0 (0)	2	<0.01
Clinical neurological impairment	81 (36.8)	0 (0)	1	<0.01
Clinical jaundice	60 (27.5)	0 (0)	3	<0.01
Total bilirubin, µmol/L	49.5 [29–70]	28 [20–36]	10	<0.01
Bicarbonate, mmol/L	23 [20–26]	25 [22–27]	13	<0.01
Lactate, mmol/L	2.4 [2–3.4]	1.5 [1.4–1.7]	94	<0.01

Hemoglobin, g/dL	12.3 [11.2–13.7]	12.9 [11.9–14.3]	4	<0.01
Platelets, G/L	51 [33–80]	76 [50–112]	2	<0.01
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	110 [87–138]	90 [75–102]	6	<0.01
Parasitemia, %	7 [5–12]	5.7 [4.5–7.2]	0	<0.01
Parasitemia > 10%	76 (34.5)	19 (14.1)	0	<0.01

Abbreviation: IQR, interquartile range; HP, hyperparasitemia; Miss, missing data; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; GCS, Glasgow coma score

* Human immunodeficiency virus ($n=29$), malignant cancers ($n=17$), patients with solid organ transplant or bone marrow transplant ($n=2$) or under immunosuppressive treatment for systemic diseases ($n=5$)

Table 2. Patient’s clinical management and outcomes according to the presence of isolated hyperparasitemia (n=355)

Parameters N (%) or median [IQR]	Non-isolated HP n = 220	Isolated HP n = 135	Miss.	P-value
Clinical management				
Intensivist consulted at baseline	195 (89.9)	76 (58)	7	<0.01
Primary ICU admission (<12h of hospital admission)	167 (75.9)	47 (34.8)	0	<0.01
Secondary ICU admission	5 (2.3)	6 (4.4)	0	<0.01
Malarial treatment				
Time from hospitalization to treatment, hours	5.5 [4–8]	6.5 [5–8.5]	156	0.69
At least one intravenous dose	206 (93.6)	95 (70.4)	0	<0.01
Artesunate	201 (97.6)	93 (97.9)	0	0.78
Quinine	5 (2.4)	2 (2.1)	.	.
Intravenous treatment duration, days	2 [1–3]	1 [1–2]	6	<0.01
Oral malarial treatment	207 (96.3)	134 (100)	6	0.02
Oral treatment duration, days	3 [3–3]	3 [3–3]	21	0.51
Exclusive oral malarial treatment	14 (6.4)	40 (29.6)	0	<0.01
Exclusive oral ACT	13 (5.9)	34 (25.2)	0	0.30
Exclusive oral atovaquone/proguanil	1 (0.5)	6 (4.4)	0	0.30
Total malarial treatment duration, days	5 [5–6]	5 [5–5]	25	0.23
Outcomes				
Hospital mortality	4 (1.8)	0 (0)	0	0.11
Organ failure with need of organ support *	32 (14.5)	2 (1.5)	0	<0.01
Vasopressor administration	25 (11.4)	0 (0)	0	<0.01
Need for invasive mechanical ventilation	14 (6.4)	0 (0)	0	<0.01
Need for renal replacement therapy	14 (6.4)	2 (1.5)	0	0.04
Hospital length of stay, days	5 [4–7]	4 [3–5]	0	<0.01

Abbreviation: IQR, interquartile range; HP, hyperparasitemia; Miss, missing data; ICU, Intensive Care Unit; ACT, artemisinin-based combination therapy.

* Organ support is defined as the administration of vasopressors, invasive mechanical ventilation and/or renal replacement therapy.

Table 3. Multivariable analysis of factors associated with a worse DOOR in the total population

(n=355)

Variable	RR	95% CI	P-value
Immunosuppression	1.51	1.23–1.87	<0.01
Born in endemic country	0.69	0.57–0.83	<0.01
Age > 45 years old	1.17	1–1.36	0.04
Isolated hyperparasitemia	0.56	0.48–0.65	<0.01
Delay between hospitalization and treatment > 1 day	1.29	1.02–1.63	0.03

Abbreviations: DOOR, Desirability Of outcome ranking; RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval.

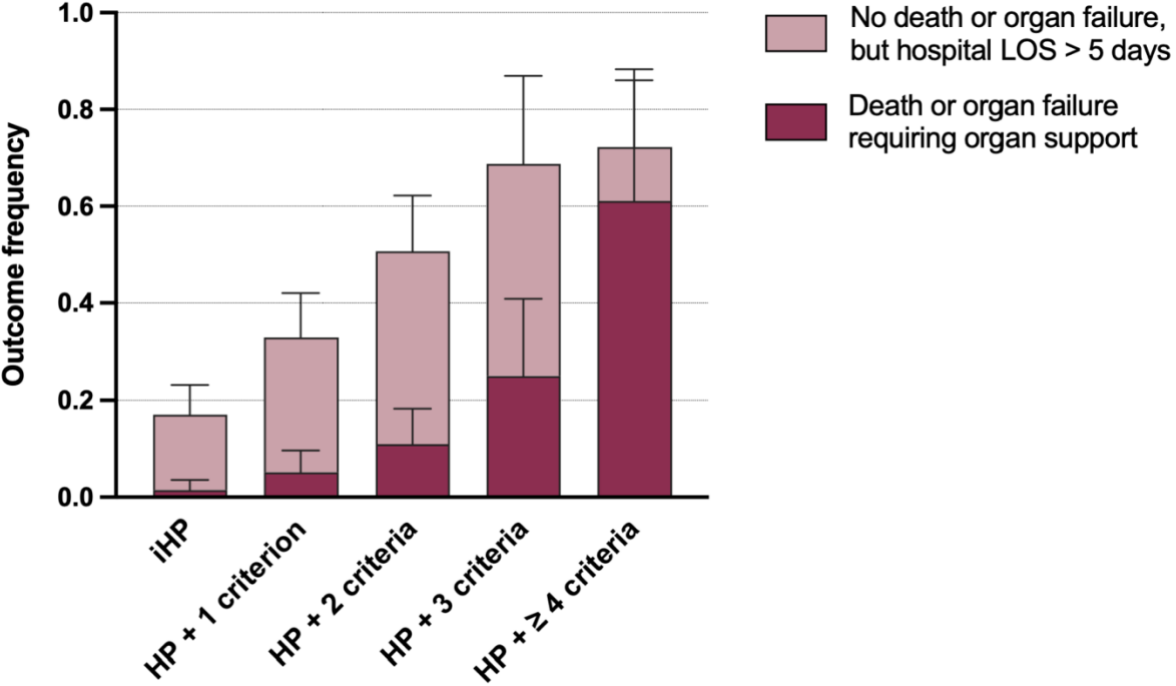
Table 4. Multivariable analysis of factors associated with a worse DOOR in the population with isolated hyperparasitemia (n=135)

Variable	RR	95% CI	P-value
Immunosuppression	1.65	1.16–2.37	<0.01
Born in endemic country	0.79	0.55–1.14	0.21
SAPS 2 ≤ 19	0.8	0.6–1.07	0.13
Parasitemia >10%	1.57	1.1–2.24	0.01
Delay between hospitalization and treatment > 1 day	0.99	0.7–1.39	0.94

Abbreviations: DOOR, Desirability Of outcome ranking; RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval; SAPS, Simplified acute physiology score.

Figures

Figure 1. Outcomes in the total population according to the number of baseline severity criteria* (n=355)



Abbreviations: iHP, isolated hyperparasitemia; LOS, length of stay.

Whiskers indicate the 95% confidence interval.

* Malaria severity criteria, as defined by the 2017 French guidelines.

Supplementary material

Prognosis of isolated hyperparasitemia in adults with imported severe malaria

Sébastien Gaultier, Sandrine Houzé, Marc Thellier, Michael Thy, Nathan Peiffer-Smadja, Hermann Do Rego, Stéphane Jauréguiberry, Jean-François Timsit, Etienne de Montmollin, on behalf of the French National Reference Center for Malaria

Supplementary method

Description of the French National Reference Center for Malaria (FNRC-M) network

The FNRC-M data collection is mainly based on voluntary reporting by health professionals from a network of about 100 hospitals throughout the national territory. All reported cases are confirmed and speciated by microscopy and polymerase chain reaction in one of the metropolitan reference laboratories. The reporting laboratory and clinician are asked to provide further information on demographic, clinical and biological data at baseline and are encouraged to report treatments and clinical outcomes. Cases and blood sample analyses are then stored by the reference laboratories in a secure online database.

Inclusion centers were all teaching hospitals from the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) group and members of the FNRC-M network:

Centre	Address	FNRC-M members
Ambroise Paré Hospital	9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt	Sylvain Clauser
Avicenne Hospital	125 Rue de Stalingrad, 93000 Bobigny	Anthony Marteau
Bichat-Claude Bernard Hospital	46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris	Aymen Ayachi Nicolas Argy
Bicêtre Hospital	78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre	Nadia Guennouni
Beaujon Hospital	100 Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy	Aymen Ayachi Nicolas Argy
Cochin Hospital	7 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris	Naima Dahane
Hôpital Européen Georges Pompidou	20 Rue Leblanc, 75015 Paris	Eric Dannaoui Anne Laure Bidaud

Henri Mondor Hospital	1 Rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil	Françoise Botterel Rémy Durand
Jean Verdier Hospital	3 Rue Arthur Groussier, 93140 Bondy	Dieudonne Bemba
Louis Mourier Hospital	178 Rue des Renouillers, 92700 Colombes	Luce Landraud Martine Bloch
Lariboisière Hospital	2 Rue Ambroise Paré, 75010 Paris	Bruno Megarbane
Necker Hospital	149 Rue de Sèvres, 75015 Paris	Marie Elisabeth Bougnoux
Pitié-Salpêtrière Hospital	47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris	Marc Thellier
Saint-Antoine Hospital	184 Rue du Faubourg Saint- Antoine, 75012 Paris	Alicia Moreno
Saint-Louis Hospital	1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris	Samia Hamane
Tenon Hospital	4 Rue de la Chine, 75020 Paris	Ghania Belkadi

Definition of malaria severity criteria according to the 2017 French guidelines

Clinical criteria

- Neurological failure: obtundation, confusion or prostration, Glasgow Coma Scale < 11, or ≥ 2 seizures in 24h
- Respiratory failure: requirement for mechanical ventilation with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg or spontaneous breathing with $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg or respiratory rate > 30 per min, or spontaneous $\text{SPO}_2 < 92\%$ or radiological infiltrates.
- Cardio-circulatory failure: systolic blood pressure < 80 mmHg despite adequate volume resuscitation or need for vasoactive drugs or clinical sign of hemodynamic failure.
- Significant bleeding: recurrent or prolonged bleeding from the nose, gums or venipuncture sites; hematemesis or melaena.
- Jaundice: clinical or total bilirubinemia > 50 $\mu\text{mol/L}$.

Biological criteria

- Hyperlactatemia: serum lactate > 2 mmol/L
- Acidosis: pH < 7.35

- Renal impairment: serum creatinine > 265 $\mu\text{mol/L}$ or serum uremia > 20 mmol/L
- Hyperparasitemia; parasitemia $\geq 4\%$
- Hypoglycemia: blood glucose < 2.2 mmol/L
- Severe anemia: hemoglobin < 7 g/dL

Desirability of outcome ranking concept

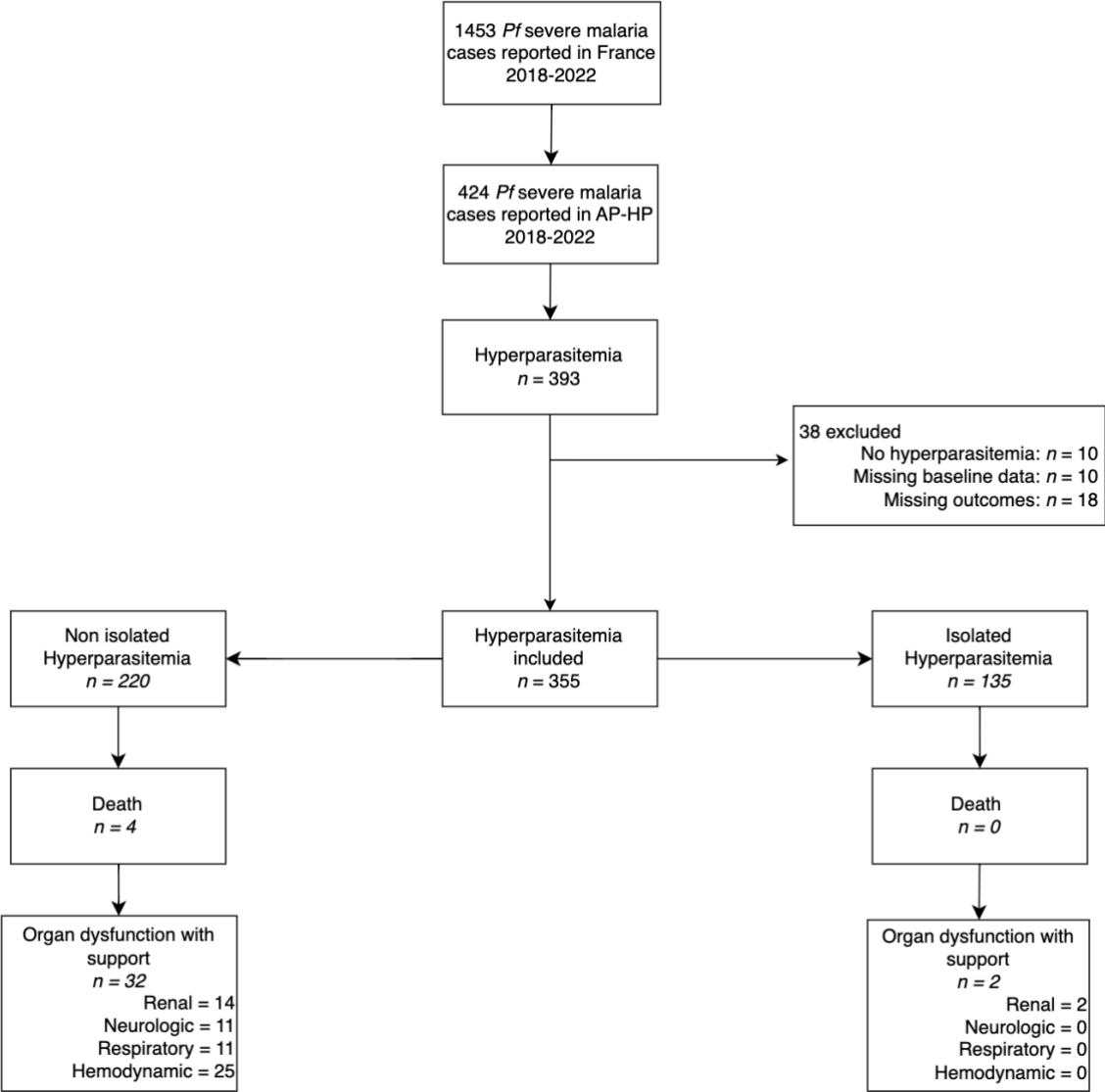
In medical epidemiology, the Desirability of Outcome Ranking (DOOR) concept is used to assess and prioritize patient outcomes. Thus, a DOOR evaluates the overall clinical outcome of individual patients, where the components of a composite outcome have hierarchical levels of desirability (e.g. death, organ failure requiring support and length of stay). Patients are then ranked using the DOOR, providing a comprehensive assessment of the net effect of a treatment, balancing the beneficial outcomes against the potential risks.

In our study we chose survival as the most desirable endpoint (DOOR level 1), followed by the absence of organ support during hospital stay (DOOR level 2) and the shortest hospital length of stay (DOOR level 3). The following table gives an example of 5 patients with their separate clinical outcomes and the final DOOR.

	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D	Patient E
Survival (DOOR level 1)	1	1	1	1	0
<i>DOOR 1 score (weighed*100)</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	<i>0</i>
No need for organ support (DOOR level 2)	1	1	0	0	0
<i>DOOR 2 score (weighed*10)</i>	<i>10</i>	<i>10</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Hospital LOS, days (DOOR level 3)	1	5	5	12	1
<i>DOOR 3 score (weighed*1)</i>	<i>1</i>	<i>0.92</i>	<i>0.92</i>	<i>0.8</i>	<i>1</i>
<i>Total desirability score (1+2+3)/3</i>	<i>37</i>	<i>36.97</i>	<i>33.64</i>	<i>33.60</i>	<i>0.32</i>
Outcome ranking	1	2	3	4	5

Reference: Ong SWX, Petersiel N, Loewenthal MR, Daneman N, Tong SYC, Davis JS. Unlocking the DOOR-how to design, apply, analyse, and interpret desirability of outcome ranking endpoints in infectious diseases clinical trials. Clin Microbiol Infect 2023; 29:1024–1030.

Supplementary Figure 1. Study flow chart



Supplementary Table 1. Malarial severity criteria in the non iHP population by order of frequency, according to the French 2017 guidelines (n=220).

Malarial severity criteria	n (%)
Lactate	148 (67.3)
Jaundice	118 (53.6)
Neurological	80 (36.4)
Renal	24 (10.9)
Hemodynamic	16 (7.3)
Respiratory	13 (5.9)
Acidosis	13 (5.9)
Anemia	5 (2.3)
Glycemia	1 (0.5)
Hemorrhage	0

Supplementary Table 2. Univariate analysis of factors associated with a worse DOOR in the total population (n=355).

Parameters	RR	95% CI	P-value
Age > 45 years	1.25	[1.09–1.45]	<0.01
Born in endemic country	0.67	[0.56–0.81]	<0.01
Non-endemic residency	0.88	[0.72–1.09]	0.23
Immunosuppression	1.39	[1.12–1.69]	<0.01
Diabetes	0.87	[0.69–1.08]	0.21
Chronic respiratory disease	0.81	[0.44–1.49]	0.49
Chronic cardiac disease	0.86	[0.58–1.29]	0.47
No malarial chemoprophylaxis (vs incomplete chemoprophylaxis)	0.96	[0.78–1.19]	0.72
Time from endemic area return to symptoms onset < 6 days	1.08	[0.92–1.26]	0.34
Time from symptoms onset to hospital ≤ 3 days	0.94	[0.81–1.09]	0.44
Time from hospital to parasitological diagnosis < 1 day	0.8	[0.63–1.00]	0.05
Admission SOFA score < 5	0.61	[0.52–0.7]	<0.01
SAPS 2 < 20	0.59	[0.52–0.69]	<0.01
Bacterial infection at diagnosis	1.22	[0.99–1.52]	0.06
Parasitemia > 10%	1.64	[1.39–1.92]	<0.01
Time from hospitalization to treatment < 1 day	1.24	[1.00–1.55]	0.05
Time from parasitological diagnosis to treatment < day	0.94	[0.76–1.15]	0.54

Abbreviations: RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SAPS, Simplified acute physiology score.

Supplementary Table 3. Multivariable analysis of factors associated with a worse DOOR in the total population with no serum lactate missing at baseline (n=261).

Variable	RR	95% CI	P-value
Immunosuppression	1.37	1.10–1.71	<0.01
Born in endemic country	0.82	0.69–0.98	<0.01
Age ≥ 45 years old	1.13	0.05–1.33	0.16
Isolated hyperparasitaemia	0.58	0.48–0.70	<0.01
Delay between hospitalization and treatment < 1 day	1.35	1.05–1.74	0.02

Abbreviations: DOOR, Desirability Of outcome ranking; RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval.

Supplementary Table 4. Clinical description of the 2 iHP patients with unfavorable outcome

Variable	Age	Sex	Endemic origin/ Malarial premunitio n	Parasi temia	Description
Patient 1	32	F	Born in France No malarial premunition	16%	Acute kidney injury developed 24h after artesunate treatment. Renal biopsy performed at day 3 in favor of a mixed etiology of collapsing focal glomerulosclerosis favored by APOL1 variant and acute tubular necrosis secondary to hemolysis. Patient required 22 days of renal replacement therapy before discharge.
Patient 2	25	F	Born in France. Malarial premunition unknown	7%	Patient developed hypotension 4h after first dose of Artesunate and neurological worsening at 24h (Glasgow coma scale 9). Anuria occurred on day 3, requiring 8 days of dialysis before discharge.

Supplementary Table 5. Univariate analysis of factors associated with a worse DOOR in the iHP population (n=135).

Parameters	RR	95% CI	P-value
Age > 45 years	1.01	[0.78–1.31]	0.93
Born in endemic country	0.81	[0.57–1.17]	0.26
Non-endemic residency	0.99	[0.71–1.37]	0.95
Immunosuppression	1.56	[1.10–2.22]	0.01
Diabetes	1.06	[0.61–1.85]	0.83
Chronic respiratory disease	2.89	[0.67–12.44]	0.15
Chronic cardiac disease	1.02	[0.24–4.35]	0.97
No malarial chemoprophylaxis (vs incomplete and complete chemoprophylaxis)	1.01	[0.7–1.46]	0.96
Time from endemic area return to symptoms onset < 6 days	0.96	[0.74–1.24]	0.75
Time from symptoms onset to hospital ≤ 3 days	0.85	[0.65–1.10]	0.21
Time from hospital to parasitological diagnosis < 1 day	0.7	[0.48–1.02]	0.06
Admission SOFA score < 5	0.86	[0.64–1.16]	0.33
SAPS 2 < 20	0.75	[0.56–1]	0.05
Bacterial infection at diagnosis	1.32	[0.87–2.00]	0.19
Parasitemia > 10%	1.49	[1.05–2.13]	0.02
Time from hospitalization to treatment < 1 day	0.96	[0.68–1.35]	0.8
Time from parasitological diagnosis to treatment < day	0.80	[0.56–1.14]	0.21

Abbreviations: RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SAPS, Simplified acute physiology score.

Supplementary table 6. Multivariate analysis of factors associated with a worse DOOR only in patients with iHP confirmed by the French National Reference Center for Malaria (n=107).

Variable	RR	95% CI	P-value
Immunosuppression	1.76	1.19–2.6	0.01
Born in endemic country	0.83	0.55–1.23	0.35
SAPS 2 ≤ 19	0.82	0.6–1.13	0.23
Parasitemia > 10%	1.58	1.09–2.29	0.02
Delay between hospitalization and treatment < 1 day	0.93	0.63–1.37	0.71

Abbreviations: DOOR, Desirability Of outcome ranking; RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval; SAPS, Simplified acute physiology score.

Discussion

1. Justification et limites méthodologiques

Cette étude rétrospective a donc inclus 355 adultes avec hyperparasitémie symptomatique à *P.falciparum* et pris en charge dans 16 centres hospitalo-universitaires (CHU) d'Ile-de-France de 2018 à 2022. De cette population source, nous avons pu en extraire 135 patients avec hyperparasitémie isolée au diagnostic parasitologique.

Comme rappelé dans l'introduction, nous nous sommes concentrés sur les accès à *P.falciparum* pour 3 raisons principales :

- Il s'agit de l'espèce largement majoritaire dans le paludisme d'importation en France (2).
- Il s'agit de l'espèce la plus associée au paludisme sévère (8).
- Physiopathologiquement, l'hyperparasitémie n'existe quasiment jamais dans les accès palustres à *P.vivax*, *P.ovale* et *P.malariae*, et en tout cas pas à un seuil > 4% (8). Les infections à *P.knowlesi* sont quant à elles très rares en France (2).

Considérant la publication des dernières recommandations françaises sur le paludisme en 2017 (23), le choix d'inclure nos patients rétrospectivement à partir de 2018 s'explique par une volonté d'homogénéisation de la prise en charge et de la classification de sévérité des patients inclus. Cela était particulièrement important, entre autres, puisqu'elles ont placé l'Artésunate comme thérapeutique de première intention dans le paludisme sévère. C'est ainsi que dans notre étude, > 82% des patients ont reçu > 1 dose d'Artésunate en 1^{ère} intention, ce qui est superposable aux dernières données françaises (2), (38).

Comme rappelé en introduction, la mortalité des accès palustres d'importation en France n'excède pas 10 cas par an (2). Dans une population d'hyperparasitémies isolées, elle est attendue bien plus faible ; le design de notre étude n'aurait donc pas permis une puissance suffisante pour évaluer un critère de jugement principal basé uniquement sur la mortalité. La nécessité de recours à une suppléance d'organe (i.e. ventilation mécanique, dialyse, support vasopresseur) ainsi que la durée d'hospitalisation totale sont deux issues cliniques pertinentes et objectives largement utilisées dans les études épidémiologiques de réanimation, y compris

dans le contexte du paludisme d'importation (59). Puisque ces issues cliniques ne sont pas équivalentes en termes d'importance pronostique, nous avons utilisé l'outil statistique du « Desirability of outcome ranking (DOOR) » afin de proposer une évaluation globale hiérarchisée de l'évolution de ces patients (68). Ainsi, dans notre étude, la survie est l'issue clinique la plus désirable (DOOR niveau 1), suivie de l'absence de nécessité de support d'organe durant le séjour hospitalier (DOOR niveau 2), et enfin la durée de séjour hospitalier la plus courte (DOOR niveau 3).

Le caractère multi-centrique des inclusions (16 CHU d'Ile-de-France) apporte théoriquement une bonne validité externe à notre étude. Néanmoins, il faut souligner que:

- Le paludisme n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire en France, nous nous sommes appuyés sur la base de données du CNR Paludisme pour le screening initial de nos patients. Il a pu être estimé que 52 % du nombre total de cas de paludisme survenant en France, et 38% des décès nationaux imputables, sont déclarés sur la base du volontariat au CNR Paludisme chaque année (2), (69).
- > 50% des services de réanimation en Ile-de-France ne dépendent pas d'un CHU. Le choix de n'inclure que des patients issus de CHU est simplement pratique, mais constitue donc une limite méthodologique.
- Comme montré dans le flow chart de l'étude, sur 1454 accès palustres sévères rapportés au CNR en France métropolitaine entre 2018 et 2022, seul 424 concernent des hôpitaux de l'APHP. Comme récemment montré en France métropolitaine par Kornblum et al. (Thèse de médecine, 2023, Université Paris Cité, non publiée), la région du diagnostic parasitologique est un facteur associé à la survenue de cas très sévères (VSM) parmi l'ensemble des accès palustres rapportés. Cela avait été également avancé dans une étude plus ancienne Britannique (26). Cela souligne, entre autres, les limites d'une inclusion restreinte à la Région Ile-de-France.

On peut néanmoins avancer que l'Ile-de-France reste la région de 1^{ère} incidence du paludisme d'importation en France, et qu'il a pu être estimé que les cas rapportés au CNR sont représentatifs des cas nationaux (1), (2).

Il est également important de rappeler que nos résultats devront être interprétés avec prudence :

- Dans des zones non-endémiques ou le délai et les moyens de prise en charge des patients atteints d'accès palustre ne sont pas optimaux (accessibilité rapide à l'Artésunate, réanimation médicale à proximité avec plateau technique adéquat...).
- Dans des zones non-endémiques pour lesquelles les caractéristiques démographiques de la population de voyageurs diffèrent des nôtres, eu égard de la large prédominance de patients d'origines endémique/VFRs dans notre étude. Ainsi, la prémunition récente était plus fréquente parmi les iHP, et avait un effet protecteur au sein de notre population totale. Cela n'a pas pu être montré au sein de la population iHP, possiblement par manque de puissance, mais il conviendra d'être particulièrement prudent chez des patients non-immuns, qui plus est caucasiens.

Un point important à aborder est ensuite la qualité des données recueillies dans la base du CNR. Inhérent à la déclaration volontaire sur laquelle elle repose, il existe de nombreuses données discordantes, et leur exhaustivité diminue au fil du temps (Kornblum et al. Thèse de médecine, 2023, Université Paris Cité, non publiée). Dans notre étude qui vise à étudier le pronostic d'un patient à partir de critères de gravité initiaux définis précisément à un instant t, le risque de biais de classement en est augmenté. Pour y remédier, nous avons fait le choix d'interroger la base de données à partir d'un critère d'entrée quantitatif de parasitémie > 4%, qu'elle soit déclarée par le clinicien ou vérifiée par le CNR. Puis, nous avons systématiquement révisé chaque dossier du patient afin de limiter les erreurs de déclarations, les données manquantes, et les discordances, cela afin de nous assurer de la véracité du caractère 'hyperparasitémie isolée au diagnostic'.

Il faut cependant ici discuter 2 points qui altèrent la classification de sévérité des patients:

- Dans notre étude, la différence médiane de parasitémie entre le CNR et le parasitologiste sénior du centre d'inclusion est de 1 [0 ;2] %. Si l'on considère que 32% des patients iHP de notre étude ont une parasitémie entre 4 et 5%, un biais de classement inhérent au seuil recommandé de 4% est alors possible pour une part importante de notre population d'intérêt. Cela est important puisque d'un opérateur à l'autre, ils auraient donc été déclassés en 'non sévères' et donc traités par ACT per os et hospitalisés en salle de médecine conventionnelle selon les recommandations en vigueur. Nous avons fait le choix, lorsque deux parasitémies étaient disponibles, de conserver la parasitémie la plus élevée, cela afin de ne pas sous-estimer la gravité des patients inclus. Cependant, l'impact de cette variabilité sur les résultats de notre étude semble limité, de par

l'analyse de sensibilité réalisée sur la population restreinte des patients avec HP isolée > 4% prouvée par le CNR. Comme rappelé en introduction, cette variabilité constitue en tant que telle une limite au choix d'un seuil de parasitémie comme critère de sévérité.

- On peut espérer que le développement de techniques automatisées de quantification de parasitémie par intelligence artificielle et deep learning puisse palier cette variabilité inter-opérateur (70).
- L'analyse des dossiers médicaux des patients met également en valeur les nombreuses données manquantes directement liées à la recherche non systématique / ou en tout cas non rapportée, des critères de gravités SPILF par le clinicien. On peut prendre l'exemple du lactate sanguin, qui n'est pas dosé dans 94/355 patients HP de notre étude. Il s'agit pourtant d'un critère de gravité souligné dans la littérature du paludisme d'importation (25). Pour limiter le manque de puissance secondaire à l'exclusion de ces patients, et proposer une définition 'pragmatique' de l'iHP, nous avons estimé qu'en absence d'autre critère de gravité clinico-biologique, les patients avec hyperparasitémie isolée et lactates manquants au diagnostic seraient considérés iHP. De fait, nous sous-estimons probablement la gravité initiale d'une partie de nos patients iHP, et l'appréciation d'évolutivité de nos patients iHP n'en est alors que plus rassurante. Par ailleurs, des analyses de sensibilité excluant les patients avec données manquantes sur la lactatémie sanguine retrouvent les mêmes résultats.

On peut conclure que malgré les efforts méthodologiques mis en œuvre pour limiter les biais inhérents à cette étude rétrospective, il apparaîtrait important de confirmer nos résultats par une étude prospective multicentrique de plus grande ampleur et incluant des centres hospitaliers universitaires et non universitaires étendus sur l'ensemble du territoire métropolitain.

2. La prise en charge des patients iHP est hétérogène.

Dans les limites d'une étude rétrospective, il est estimé qu'un réanimateur est avisé du diagnostic d'un patient hyperparasitémique isolé dans seulement 58% des cas par l'urgentiste/infectiologue qui prend en charge le patient initialement. Seuls 35% sont par la suite admis directement en réanimation médicale. Cela est statistiquement moins fréquent que chez les patients HP non isolés. La raison de la non-entrée en réanimation n'est pas connue précisément, et pourrait être secondaire à une problématique logistique (manque de lit). Pour envisager cette possibilité, nous considérons qu'une admission dans les 12h du diagnostic

parasitologique, en absence de défaillance clinique nouvelle, dénotait probablement d'un accord initial du réanimateur pour l'hospitalisation en soins continus sur la présentation clinico-biologique d'entrée du patient. On observe par ailleurs un effet centre concernant cette variable, certains CHU n'ayant jamais accepté de patients iHP en réanimation médicale (données non présentées). Ces données prises dans leur ensemble suggèrent que les écarts de prise en charge par rapports aux recommandations nationales relèvent probablement en partie d'un défaut d'appréciation de la sévérité des patients iHP par le réanimateur, sous réserve d'un traitement bien conduit.

Un point important et complémentaire à ces observations est de souligner que 20 % des patients iHP sont traités par ACT Per Os, et que 5/40 (12,5 %) sont renvoyés chez eux le jour même. Le traitement PO dans notre étude est un facteur protecteur vis-à-vis de notre outcome principal au sein de la population totale et iHP (donnée non présentée). Deux principales explications pourraient être avancées :

- Les patients iHP les moins « sévères » cliniquement (altération de l'état général, vomissements ...) seraient plus traités PO que les autres. Cette évaluation subjective par le médecin en charge du patient n'étant pas analysable en tant que donnée statistique, le traitement PO est identifié comme une variable significative en analyse multivariée faute d'ajustement sur ce facteur confondant.
- Le traitement PO permettrait de raccourcir le délai de prise en charge thérapeutique du patient iHP, ce qui améliore son pronostic. Nous avons néanmoins ajusté notre analyse multivariée sur le délai diagnostic/traitement. Cependant, l'heure exacte du diagnostic et du traitement n'étant pas connue systématiquement, cet ajustement s'est donc fait sur des délais exprimés en jours, ce qui limite considérablement sa sensibilité. Il serait intéressant de pouvoir analyser dans une étude prospective si le délai d'administration du traitement ACT per os vs Artésunate est effectivement plus court, et en apprécier l'effet parasitologique rapproché par une mesure de la parasitémie ou du *p*/HRP2.

Dans un article publié en 1995, Luxemburger et al. s'intéressaient à la problématique des « uncomplicated hyperparasitemia », à la frontière Thaïlande/Birmanie, considérée de faible transmission, mais endémique de souches multi-résistantes pour les dérivés de la quinine. Dans un essai contrôlé randomisé ouvert de supériorité, était alors comparé Artésunate (4mg/kg 72h)/Méfloquine (1 dose à J2) PO à la Quinine IV chez des patients ≥ 2 ans présentant une

parasitémie entre 4 et 20%, mais sans critère de sévérité clinique ou biologique (hypoglycémie et hématoците) au diagnostic (71):

- 60 patients sont inclus. Aucun ne présentera de défaillance d'organe ou de décès. Ces résultats sont validés par la même équipe un an plus tard sur plus de 300 patients traités par ACT (72).
- L'Artésunate oral associé à la méfloquine permet une réponse clinique et parasitologique significativement plus rapidement que la quinine IV chez ces patients (tout en rappelant que les souches plasmodiales en question sont potentiellement résistantes à la quinine).
- Le taux de guérison parasitologique est de 70% chez les patients hyperparasitémiques, en comparaison aux 94% des patients non hyperparasitémiques, contrôles traités simultanément. Ce dernier point est important, car il suggère que l'ampleur de la parasitémie périphérique au diagnostic est un déterminant de la réponse parasitologique. Cela nous permet d'insister sur la réalisation des frottis palustre J3, J7, J28, pourtant parfois négligés en pratique clinique quotidienne, et ce, d'autant plus à l'ère de l'émergence de résistance aux ACT.

Il faut souligner que notre étude ne permet pas et n'avait pas pour objectif de répondre à la question de la possibilité de traitement PO de cette population spécifique, ni de leur prise en charge ambulatoire. De fait, nous n'avons pas insisté sur ces résultats dans l'article. Des études ultérieures validant dans un premier temps le bon pronostic des patients iHP sous Artésunate sont une première étape.

3. L'hyperparasitémie isolée au diagnostic est associée à un bon pronostic évolutif sous Artésunate.

Dans notre étude, nous constatons un pronostic favorable des patients iHP avec une diminution de 44% du risque de présenter une évolution défavorable composite hiérarchisée selon le DOOR (décès, support d'organe et prolongation de la durée d'hospitalisation), par rapport à des patients HP avec autres critères de gravité au diagnostic.

Comme décrit dans les résultats, les patients iHP apparaissent plus jeunes et moins comorbides que les HP non isolés. La prémunition palustre telle que définie dans notre étude est plus fréquente chez les iHP. Le délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation est plus

court chez les iHP que chez les non iHP, et la parasitémie des patients iHP est également plus faible.

Ces derniers éléments peuvent faire souligner le caractère évolutif de l'accès palustre : Plus on laisse la maladie s'installer, plus la sévérité croît en absence d'intervention thérapeutique.

De façon purement descriptive, le pronostic de nos patients iHP dans notre étude est globalement bon, puisqu'aucun décès n'est rapporté sur un suivi de 60 jours, et que seulement deux patients développent une insuffisance rénale avec nécessité de dialyse.

À la lumière des limites intrinsèques de la parasitémie présentées en introduction, et des résultats de cette étude, il apparaît que l'hyperparasitémie isolée devrait être envisagée comme un marqueur pronostic d'évolution défavorable possible en absence de traitement adapté, plutôt que comme un marqueur de gravité en tant que tel à un instant t. L'admission systématique et indiscriminée des patients iHP en réanimation est alors discutable, mais toujours sous réserve d'une prise en charge thérapeutique rapide et adaptée.

Une alternative aux mesures standard de la parasitémie inclue la mesure quantitative de la protéine HRP2 de *P. falciparum* (PfHRP2), qui reflète de façon plus exacte la biomasse parasitaire totale (46), (73). Cette technique n'est pas pratiquée en routine, et n'a donc pas été évaluée dans notre étude. Il serait pourtant tout à fait intéressant de l'étudier au sein d'une population iHP isolée.

Il faut enfin rappeler ici que nous ne nous sommes pas concentrés sur le risque accru bien démontré d'hémolyse retardée post-artésunate (PADH) dans cette population hyperparasitémique (50). Cependant, la PADH sévère étant relativement rare, et survenant généralement dans les deux semaines du traitement initial, nous avons estimé que cela dépassait le cadre de notre étude. Néanmoins, il sera important pour le clinicien d'anticiper cette complication, par exemple par une mesure prédictive semi-quantitative du pfHRP2 au diagnostic (74).

4. L'hyperparasitémie > 10% et l'immunosuppression sont associés à une évolution défavorable des patients iHP.

L'immunodéficience et la parasitémie >10 % se sont avérées être des variables indépendamment associées à une mauvaise évolution selon le DOOR des patients iHP.

Le seuil de 10% est celui avancé par l'OMS depuis 2013 pour définir un paludisme sévère, d'abord dans sa définition de 'recherche' puis universelle, et a pu également être retrouvé dans plusieurs études sur le paludisme d'importation citées en introduction (4), (38). Silamut et al. apportait une justification statistique à ce constat : La probabilité qu'une parasitémie > 10% ne reflète pas efficacement la biomasse parasitaire totale diminue avec l'importance de cette parasitémie (40). Dit autrement, plus le seuil choisi est important, plus il est probable que la séquestration micro-circulatoire soit installée, et évolue rapidement vers la gravité.

L'immunosuppression apparaît comme un facteur de gravité indépendant d'un seuil de parasitémie > 10% dans notre étude, chez des patients iHP. En zone d'endémie, l'immunodépression par le VIH est associée à des accès palustres plus sévères, et avec des parasitémies plus élevées (75). Dans l'étude PALUREA, l'immunodépression est un facteur discriminant entre le paludisme très sévère (VSM) et moins sévère (LSM), mais pas entre le paludisme non compliqué (UM) et sévère (SM) (6). Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études dans le contexte du paludisme d'importation (25), (73). On pourrait supposer qu'à niveau de parasitémie équivalente, l'immunosuppression favorise une évolution défavorable rapide, par exemple par une facilitation de la séquestration périphérique, ou par une croissance plus rapide de la parasitémie au cours du temps (76). Il faut noter que la population immunodéprimée dans notre étude était hétérogène, mais principalement représentée par des patients VIH (11,4 % de notre population iHP). Il serait intéressant de spécifier le type d'immunosuppression associé à un mauvais pronostic chez nos patients iHP.

L'origine endémique n'a pas été identifiée dans notre étude comme un facteur pronostique indépendant protecteur chez les patients iHP, mais elle l'était dans la population totale hyperparasitémique. Cependant, de nombreuses caractéristiques importantes n'ont pas pu être

incluses dans notre analyse en raison de données manquantes (antécédents d'infection palustre, régularité des voyages...), et notre étude était probablement sous-dimensionnée pour explorer ce point.

Conclusion

Par la présente étude, réalisée sous l'égide du Centre national de référence pour le paludisme, nous rapportons rétrospectivement 355 cas adultes de paludisme sévère d'importation à *P. falciparum* avec hyperparasitémie $\geq 4\%$ pris en charge dans 16 centres hospitalo-universitaires d'Île-de-France de 2018 à 2022. Au sein de cette population, 135 patients (38 %) présentent une hyperparasitémie isolée (iHP) au diagnostic parasitologique. Au cours de leur suivi, 2 patients iHP nécessiteront une suppléance d'organe par dialyse, et aucun décès ne sera à déplorer. Ainsi, au sein de la population hyperparasitémique totale, les patients avec hyperparasitémie isolée au diagnostic parasitologique présentent une diminution de 47 % du risque de développer un critère composite hiérarchique de décès, défaillance d'organe avec suppléance, et/ou de durée d'hospitalisation prolongée. Nous avons pu montrer que l'hyperparasitémie à un seuil de 10 % et la présence d'une immunosuppression (VIH, cancer en cours de traitement, transplantation d'organe, traitement immunosuppresseur) sont des facteurs associés à un surrisque d'évolution défavorable chez les patients avec hyperparasitémie isolée au diagnostic parasitologique. Ces critères, simples d'évaluation au diagnostic, devraient donc faire bénéficier d'un suivi clinique plus rapproché. Enfin, notre étude confirme l'hétérogénéité de prise en charge de ces patients iHP au sein de différents CHU d'Île-de-France, considérant 35 % d'hospitalisation en soins intensifs dans les suites immédiates du diagnostic parasitologique et de l'évaluation de la sévérité, et 20 % de ces patients iHP traités uniquement per os.

Cette étude constitue à ce jour la plus large cohorte décrite dans la littérature de cas de paludisme d'importation s'intéressant spécifiquement au pronostic des patients avec hyperparasitémie isolée. Dans les limites notables de son caractère rétrospectif, centré sur des CHU d'Île-de-France, et avec un effectif qui reste faible, nous pouvons conclure que, dans le contexte du paludisme d'importation en Île-de-France, à l'ère des dérivés de l'artémisinine, une hyperparasitémie isolée à *P. falciparum* $\geq 4\%$ présentée au moment du diagnostic parasitologique est associée à un faible risque d'évolution défavorable. Des études plus larges, et notamment prospectives, seront nécessaires pour confirmer ces résultats et améliorer la prise en charge initiale de ces patients avec hyperparasitémie isolée.

Bibliographie

1. Kendjo E, Houzé S, Mouri O, Taieb A, Gay F, Jauréguiberry S, et al. Epidemiologic Trends in Malaria Incidence Among Travelers Returning to Metropolitan France, 1996-2016. *JAMA Netw Open*. 5 avr 2019;2(4):e191691.
2. CNR du paludisme [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Rapports d'activités. Disponible sur: <https://cnr-paludisme.fr/activites-dexpertise/rapports-dactivites/>
3. Balerdi-Sarasola L, Muñoz J, Fleitas P, Rodriguez-Valero N, Almuedo-Riera A, Antequera A, et al. Not all severe malaria cases are severe: Is it time to redefine severity criteria for malaria in non-endemic regions? *Travel Med Infect Dis*. 1 juill 2024;60:102740.
4. El Ket N, Kendjo E, Thellier M, Assoumou L, Potard V, Taieb A, et al. Propensity Score Analysis of Artesunate Versus Quinine for Severe Imported Plasmodium falciparum Malaria in France. *Clin Infect Dis*. 2 janv 2020;70(2):280-7.
5. Bruneel F, Raffetin A, Roujansky A, Corne P, Tridon C, Llitjos JF, et al. Prise en charge du paludisme grave d'importation de l'adulte. Mootien J, Bretonnière C, éditeurs. *Médecine Intensive Réanimation*. mai 2018;27(3):228-38.
6. Bruneel F, Tubach F, Mira JP, Houze S, Gibot S, Huisse MG, 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*. 1 oct 2016;42(10):1588-96.
7. Argy N. Analyse des facteurs d'hôte et facteurs parasitaires dans le paludisme grave d'importation. :243.
8. Poespoprodjo JR, Douglas NM, Ansong D, Kho S, Anstey NM. Malaria. *The Lancet*. 16 déc 2023;402(10419):2328-45.
9. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *The Lancet*. 22 févr 2014;383(9918):723-35.
10. Kho S, Qotrunnada L, Leonardo L, Andries B, Wardani PAI, Fricot A, et al. Hidden Biomass of Intact Malaria Parasites in the Human Spleen. *N Engl J Med*. 27 mai 2021;384(21):2067-9.
11. White NJ. Severe malaria. *Malar J*. 6 oct 2022;21(1):284.
12. White NJ. What causes malaria anemia? *Blood*. 14 avr 2022;139(15):2268-9.
13. Douglas NM, Anstey NM, Buffet PA, Poespoprodjo JR, Yeo TW, White NJ, et al. The anaemia of Plasmodium vivax malaria. *Malar J*. 27 avr 2012;11(1):135.
14. Danis M, Thellier M, Jauréguiberry S, Bricaire F, Buffet P. Le paludisme grave à P. falciparum en France, 2000-2011 : évolution épidémiologique et nécessité d'une nouvelle prise en charge thérapeutique. *Bull Académie Natl Médecine*. mars 2013;197(3):699-716.
15. WHO Guidelines for malaria [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/guidelines-for-malaria>
16. Emiru T, Getachew D, Murphy M, Sedda L, Ejigu LA, Bulto MG, et al. Evidence for a role of Anopheles stephensi in the spread of drug- and diagnosis-resistant malaria in Africa. *Nat Med*. déc 2023;29(12):3203-11.
17. Arisco NJ, Peterka C, Castro MC. Imported malaria definition and minimum data for surveillance. *Sci Rep*. 26 oct 2022;12:17982.
18. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2 juin 2022, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé) [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des->

professionn

19. Bourée P. La lutte contre le Paludisme en France au cours des siècles. *Hist Sci Medicales*. 1982;17(Spec 1):136-41.
20. Lepère JF, Collet L, Idaroussi AB, Pradines B. Mayotte, une île enfin exempte de paludisme? *Médecine Trop Santé Int*. 15 févr 2023;3(1):mtsi.v3i1.2023.289.
21. Coppée R, Sarrasin V, Zaffaroulah R, Bouzayene A, Thellier M, Noël H, et al. Nosocomial Malaria Transmissions Resolved by Genomic Analyses—A Retrospective Case Report Study in France: 2007–2021. *Clin Infect Dis*. 8 oct 2022;ciac813.
22. 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*. 1 janv 2017;17(1):98-107.
23. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B, et al. Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. *Médecine Mal Infect*. 1 mars 2020;50(2):161-93.
24. Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, Concia E, Marocco S, Anselmi M, et al. Imported Malaria in Immigrants to Italy: A Changing Pattern Observed in North Eastern Italy. *J Travel Med*. 1 sept 2009;16(5):317-21.
25. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, et al. Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults. *PLoS ONE*. oct 2010;5(10):1-8.
26. Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ*. 27 mars 2012;344(mar27 3):e2116-e2116.
27. Deloron P, Schiemann R, Ralaimazava P, Coulaud JP, Le Bras J, Kony S, et al. DO AFRICAN IMMIGRANTS LIVING IN FRANCE HAVE LONG-TERM MALARIAL IMMUNITY? *Am J Trop Med Hyg*. 1 janv 2005;72(1):21-5.
28. Mühlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjørup I, Coulaud JP, Clerinx J, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2003;36(8):990-5.
29. Roggelin L, Tappe D, Noack B, Addo MM, Tannich E, Rothe C. Sharp increase of imported Plasmodium vivax malaria seen in migrants from Eritrea in Hamburg, Germany. *Malar J*. 17 juin 2016;15(1):325.
30. Schlagenhauf P, Grobusch MP, Hamer DH, Asgeirsson H, Jensenius M, Eperon G, et al. Area of exposure and treatment challenges of malaria in Eritrean migrants: a GeoSentinel analysis. *Malar J*. 29 nov 2018;17(1):443.
31. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Bras JL, et al. Risk Factors for Imported Fatal Plasmodium falciparum Malaria, France, 1996–2003 - Volume 13, Number 6—June 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/6/06-0955_article
32. Pistone T, Ezzedine K, Gaudin AF, Herberg S, Nachbaur G, Malvy D. Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis*. 1 janv 2010;8(1):13-21.
33. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *The Lancet*. nov 2010;376(9753):1647-57.
34. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 27 sept 2005;366(9487):717-25.

35. Kurth F, Develoux M, Mechain M, Clerinx J, Antinori S, Gjørup IE, et al. Intravenous Artesunate Reduces Parasite Clearance Time, Duration of Intensive Care, and Hospital Treatment in Patients With Severe Malaria in Europe: The TropNet Severe Malaria Study. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2015;61(9):1441-4.
36. Thellier M, Simard F, Musset L, Cot M, Velut G, Kendjo E, et al. Changes in malaria epidemiology in France and worldwide, 2000–2015. *Médecine Mal Infect*. mars 2020;50(2):99-112.
37. Zanotti P, Odolini S, Tomasoni LR, Grecchi C, Caligaris S, Gulletta M, et al. Imported malaria in northern Italy: epidemiology and clinical features observed over 18 years in the Teaching Hospital of Brescia. *J Travel Med* [Internet]. 1 janv 2018 [cité 28 juin 2022];25(1). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jtm/article/doi/10.1093/jtm/tax081/4711102>
38. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 16 nov 2021;73(10):1795-804.
39. Transferrin receptor 1 is a reticulocyte-specific receptor for *Plasmodium vivax* | Science [Internet]. [cité 9 août 2024]. Disponible sur: <https://www-science-org.ezproxy.u-paris.fr/doi/full/10.1126/science.aan1078>
40. Silamut K, White NJ. Relation of the stage of parasite development in the peripheral blood to prognosis in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87(4):436-43.
41. Barber BE, Grigg MJ, William T, Yeo TW, Anstey NM. The Treatment of *Plasmodium knowlesi* Malaria. *Trends Parasitol*. 1 mars 2017;33(3):242-53.
42. O'MEARA WP, MCKENZIE FE, MAGILL AJ, FORNEY JR, PERMPANICH B, LUCAS C, et al. SOURCES OF VARIABILITY IN DETERMINING MALARIA PARASITE DENSITY BY MICROSCOPY. *Am J Trop Med Hyg*. sept 2005;73(3):593-8.
43. Field JW. Blood examination and prognosis in acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. juill 1949;43(1):33-48.
44. White NJ, Chapman D, Watt G. The effects of multiplication and synchronicity on the vascular distribution of parasites in falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. nov 1992;86(6):590-7.
45. White NJ. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 1997;41(7):1413-22.
46. Dondorp AM, Desakorn V, Pongtavornpinyo W, Sahassananda D, Silamut K, Chotivanich K, et al. Estimation of the Total Parasite Biomass in Acute Falciparum Malaria from Plasma PfHRP2. Krishna S, éditeur. *PLoS Med*. 23 août 2005;2(8):e204.
47. Delley V, Bouvier P, Breslow N, Doumbo O, Sagara I, Diakite M, et al. What does a single determination of malaria parasite density mean? A longitudinal survey in Mali. *Trop Med Int Health*. 2000;5(6):404-12.
48. Eder M, Farne H, Cargill T, Abbara A, Davidson RN. Intravenous artesunate versus intravenous quinine in the treatment of severe falciparum malaria: a retrospective evaluation from a UK centre. *Pathog Glob Health*. juill 2012;106(3):181-7.
49. Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ. In Vivo Removal of Malaria Parasites From Red Blood Cells Without Their Destruction in Acute Falciparum Malaria. *Blood*. 1 sept 1997;90(5):2037-40.
50. Jauréguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M, et al. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood*. 10 juill 2014;124(2):167-75.
51. Severe and complicated malaria | Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene | Oxford Academic [Internet]. [cité 9 août 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/trstmh/article->

abstract/80/Supplement/3/1905211?redirectedFrom=fulltext

52. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84 Suppl 2:1-65.
53. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 avr 2000;94(Supplement_1):1-90.
54. Guidelines for the Treatment of Malaria, Second Edition; 2010 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. 2010 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.paho.org/en/documents/guidelines-treatment-malaria-second-edition-2010>
55. Severe malaria. *Trop Med Int Health TM IH.* sept 2014;19 Suppl 1:7-131.
56. 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.* 31 janv 2017;16:57.
57. Lebut J, Mourvillier B, Argy N, Dupuis C, Vinclair C, Radjou A, et al. Changes in the clinical presentation and outcomes of patients treated for severe malaria in a referral French university intensive care unit from 2004 to 2017. *Ann Intensive Care.* 12 févr 2020;10:21.
58. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos JP, 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.
59. Phillips A, Bassett P, Zeki S, Newman S, Pasvol G. Risk Factors for Severe Disease in Adults with Falciparum Malaria. *Clin Infect Dis.* avr 2009;48(7):871-8.
60. Seringe E, Thellier M, Fontanet A, Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, et al. Severe Imported Plasmodium falciparum Malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis.* mai 2011;17(5):807-13.
61. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 juin 2015;33(6):e1-13.
62. UK malaria treatment guidelines 2016 - PMC [Internet]. [cité 10 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132403/>
63. CDC. Malaria. 2024 [cité 10 août 2024]. Treatment of Severe Malaria. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/hcp/clinical-guidance/treatment-of-severe-malaria.html>
64. Badiaga S, Brouqui P, Carpentier JP, Hovette P, Duigou F, Manelli JC, et al. Severe imported malaria: Clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996 to 2002. *J Emerg Med.* nov 2005;29(4):375-82.
65. Dupré A, Argy N, Houze S, Leleu A, Choquet C, Matheron S, et al. Imported malaria in metropolitan France, from recommendations to clinical practice – proposal for improvement. *Infect Dis Now.* 1 nov 2021;51(8):667-72.
66. Lepore L, Vairo F, D'Abramo A, Grilli E, Corpolongo A, Scorzolini L, et al. Clinical management of imported malaria in Italy: results from a national cross-sectional survey in 2015. *D.*
67. Fleteau C, Pitsch A, Cornaglia C, Picque M, de Pontfarcy A, Leroy P, et al. Management of imported malaria in the emergency department: Adequacy compared to guidelines, and impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *Infect Dis Now.* juin 2023;53(4):104672.
68. Ong SWX, Petersiel N, Loewenthal MR, Daneman N, Tong SYC, Davis JS. Unlocking the DOOR-how to design, apply, analyse, and interpret desirability of outcome ranking endpoints in infectious diseases clinical trials. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2023;29(8):1024-30.
69. 5afb1866fe4e0bb9a24796e636c1da06.pdf [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5afb1866fe4e0bb9a24

70. Manescu P, Shaw MJ, Elmi M, Neary-Zajiczek L, Claveau R, Pawar V, et al. Expert-level automated malaria diagnosis on routine blood films with deep neural networks. *Am J Hematol.* août 2020;95(8):883-91.
71. Luxemburger C, Nosten F, Raimond SD, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Oral artesunate in the treatment of uncomplicated hyperparasitemic falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1 nov 1995;53(5):522-5.
72. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, Raimond D, Bathet S, White NJ. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* mai 1997;91(3):256-62.
73. Argy N, Kendjo E, Kamaliddin C, Cojean S, Clain J, Houzé P, et al. Influence of host factors and parasite biomass on the severity of imported Plasmodium falciparum malaria. *PLOS ONE.* 14 avr 2017;12.
74. Ndour PA, Larréché S, Mouri O, Argy N, Gay F, Roussel C, et al. Measuring the Plasmodium falciparum HRP2 protein in blood from artesunate-treated malaria patients predicts post-artesunate delayed hemolysis. *Sci Transl Med.* 5 juill 2017;9(397):eaaf9377.
75. ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, van Eijk AM, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* août 2004;71(2 Suppl):41-54.
76. Hochman S, Kim K. The Impact of HIV Coinfection on Cerebral Malaria Pathogenesis. *J Neuroparasitology.* 2012;3:235547.

Titre de la thèse : Pronostic de l'hyperparasitémie isolée à *P.falciparum* dans le paludisme grave d'importation de l'adulte en France.

Résumé :

Introduction: L'hyperparasitémie > 4 % (HP) est le plus fréquent des critères de gravité dans le paludisme d'importation sévère de l'adulte. L'hyperparasitémie isolée (iHP) représente 10 à 40 % des cas de paludisme d'importation sévère dans la littérature. Sa signification pronostique reste controversée.

Matériel et méthodes: Étude rétrospective multicentrique incluant tous les patients adultes hospitalisés pour un paludisme à *Plasmodium falciparum* avec HP dans 16 CHU de la région parisienne entre 2018 et 2022 et rapportés au Centre National de Référence. Les patients présentant une iHP à l'admission ont été déterminés rétrospectivement à partir des dossiers médicaux de patients rapportés HP, afin de minimiser le biais de classification. Le critère de jugement principal était un critère composite utilisant la méthode DOOR (*Desirability of Outcome Ranking*) avec trois niveaux de désirabilité décroissante : Survie hospitalière, absence de recours au support d'organes, durée de séjour la plus courte. Nous avons évalué l'association entre HP, iHP et le critère de jugement principal à l'aide de modèles de régression binomiale négative.

Résultats : Sur 355 patients inclus avec HP, 135 (38 %) présentaient une iHP. Les patients avec iHP étaient majoritairement des hommes (55,6 %), âgés de 41 ans [32–52,3], et nés dans un pays d'endémie (86,4 %). Comparée aux patients avec HP et d'autres critères de gravité associés, l'iHP était associée de manière indépendante à un risque plus faible de mauvaise évolution selon le DOOR (RR 0,56, IC95 % [0,48–0,65]). Aucun décès n'a été rapporté dans la population iHP, et 2/135 patients (1,5 %) ont nécessité une suppléance d'organe (hémodialyse). Dans la population iHP, l'immunosuppression (RR 1,65, IC95 % [1,16–2,37]) et une parasitémie > 10 % (RR 1,57, IC95 % [1,01–2,24]) étaient associées de façon indépendante à une mauvaise évolution selon le DOOR. Seuls 47 patients (34,8 %) avec iHP ont été admis en soins intensifs au diagnostic, et 40 (29,6 %) ont été traités par voie orale uniquement.

Conclusion : Dans le paludisme d'importation en France, l'iHP est associée à un faible risque d'évolution défavorable. Chez les patients présentant une iHP, l'immunosuppression et une parasitémie > 10 % sont associées à un risque accru de complications, soulignant l'importance d'une surveillance hospitalière étroite.

Spécialité :

DES Maladies infectieuses et tropicales

Mots clés français :

fMeSH : Paludisme à *Plasmodium falciparum*, parasitémie, soins intensifs, Artésunate.

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Université Paris Cité
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine

75006 Paris