

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2017

N° 085

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
(DES DE MEDECINE GÉNÉRALE)

par

Marion BARREAU
née le 28 septembre 1989 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 2017

**Évaluation du délai diagnostique du paludisme d'importation
au CHU de Nantes de 2014 à 2015**

Président et directeur de thèse : Madame le Professeur Christèle Gras-Le Guen

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	1
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
METHODE ET MATERIEL.....	8
A. POPULATION.....	8
B. SOURCE DES DONNÉES.....	8
C. RECUEIL DES DONNEES.....	9
D. CRITERES DE JUGEMENT.....	11
RESULTATS.....	12
A. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION.....	12
1. Age, sexe, et pays d'origine.....	12
2. Antécédents.....	13
3. Consultation préalable au voyage.....	13
4. Lieu et période de contamination.....	14
B. DELAI DIAGNOSTIQUE.....	15
C. RÉSULTATS EN RAPPORT AVEC L'ACCÈS PALUSTRE.....	19
1. Symptômes initiaux de l'accès palustre.....	19
2. Consultation et prise en charge pré-hospitalière.....	20
3. Signes biologiques au moment du diagnostic.....	21
4. Espèce plasmodiale en cause.....	22
5. Gravité de l'accès palustre.....	23
D. PRISE EN CHARGE DE L'ACCES PALUSTRE.....	24
DISCUSSION.....	28
A. DELAI DIAGNOSTIQUE DU PALUDISME D'IMPORTATION.....	28
B. RELATION ENTRE DELAI DIAGNOSTIQUE ET GRAVITE DE L'ACCES PALUSTRE.....	30
C. LIMITES ET BIAIS.....	30
D. AMELIORER LE DELAI DIAGNOSTIQUE DU PALUDISME.....	32
CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
ANNEXES.....	39

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Christèle Gras-Le Guen, pour votre disponibilité et votre bienveillance. Pour me faire l'honneur de présider ce jury, d'avoir dirigé et de juger mon travail de thèse.

A Madame le Docteur Valérie Briend-Godet, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, pour tes encouragements et ta gentillesse.

A Madame le Docteur Elise Launay, pour me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Florent Morio, pour me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

Merci à ma famille, pour votre amour, votre soutien, votre présence. Vous avez été là tout au long de ce long cursus, sans vous je n'aurais jamais pu aller jusque là. Merci.

Merci à Lionel, d'avoir toujours été là. Merci de mettre tous les jours de la joie dans ma vie, d'avoir toujours le sourire malgré les moments difficiles.

Merci à mes amis, pour votre soutien au cours de ces 10 dernières années, pour tous les moments de joie et de complicité.

Merci à Basile, qui m'a fait découvrir les statistiques et les tableaux croisés dynamiques.
Merci pour ton aide, ta patience et ta disponibilité lors de la réalisation de ce travail de thèse.

Merci à Rose-Anne Lavergne, pour m'avoir apporté les informations nécessaires à la réalisation de ma thèse.

Merci à Anne Espern, pour m'avoir permis de récupérer les informations sur le site des Nouvelles Cliniques Nantaises.

Merci au service de médecine du CFPD, pour votre accueil et vos sourires, vous avez conforté mon souhait de faire de la médecine du voyageur.

Merci à tous les médecins, co-internes et professionnels de santé que j'ai rencontré au cours de mon cursus. Merci pour la formation que vous m'avez apportée et pour m'avoir aidée à devenir le médecin que je suis.

Que tous soient conscients de ma reconnaissance.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1: Délai total, délai patient et délai médecin dans la population générale (2014-2015, n=100)

Tableau 2: Délai total, délai patient et délai médecin dans la population pédiatrique (n=16)

Tableau 3: Comparaison de moyennes dans la population totale (n=124, 1 donnée manquante/125)

Tableau 4 : Comparaison de la gravité, la parasitémie et le taux de plaquettes en fonction du retard diagnostique (2014-2015 - n=100)

Tableau 5 : Relation entre antécédent de paludisme et pays d'origine du patient avec retard diagnostique et gravité de l'accès palustre

Tableau 6 : Symptomatologie initiale de l'accès palustre (2014-2015, n=108)

Tableau 7 : Prise en charge pré-hospitalière chez les patients ayant consulté antérieurement (2014-2015, n=49)

Tableau 8 : Taux de plaquettes initial (2014-2015, n= 119 – 7 données manquantes/125, dont 1 enfant)

Tableau 9 : Signes de gravité clinico-biologiques de l'accès palustre (2014-2015, n=124 – 1 donnée manquante/125)

Tableau 10 : Traitement de l'accès palustre (2014-2015 ; n=120 – 5 données manquantes dont 1 enfant)

Figure 1 : Délai diagnostique moyen chez les patients avec retard diagnostique (>24h). (2014-2015, n=85)

LISTE DES ABREVIATIONS

ATCD: Antécédent

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CDC : Center of Disease Control

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNRP : Centre National de Référence du Paludisme

CPAP : Chimio-Prophylaxie Anti-Palustre

CVI : Centre de Vaccination International

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

FGE : Frottis-Goutte Epaisse

FMC : Formation Médicale Continue

G6PD: Glucose-6-Phosphate-Deshydrogenase

HRP-2: Histidin Rich Protein 2

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IPP : Identifiant Permanent du Patient

MGG : May-Grünwald Giemsa

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PASS : Permanence d'Accès aux Soins de Santé

pLDH : Plasmodium Lactate DésHydrogénase

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Françaises

UGO : Urgences Gynécologiques et Obstétricales

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

USC : Unité de Surveillance Continue

ZEP : Zone d'Endémie Palustre

INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par les moustiques du genre anophèle femelle. Cinq espèces plasmodiales peuvent être en cause, la plus fréquente et la plus à risque étant le *Plasmodium falciparum*. [1] Il s'agit de la première endémie parasitaire mondiale : près la moitié de la population du globe a été exposée au risque de contracter le paludisme en 2015, ce qui correspond principalement à l'Afrique sub-saharienne (96% des cas en 2014). Du fait d'une grande incidence du paludisme dans le monde (212 millions de nouveaux cas en 2015), et d'une mortalité non négligeable (429 000 décès en 2015) [2, 3, 4], le paludisme est une pathologie pour laquelle on trouve de nombreuses études dans la littérature. Concernant le paludisme d'importation en France en 2015, un total de 2519 cas de paludisme a été déclaré au Centre National de Référence du Paludisme (CNRP) par les correspondants du réseau métropolitain (augmentation significative de 9,6% depuis 2014) comprenant 11,6% de formes graves, en légère baisse (moins 6% depuis 2014) et une létalité de 0,44% (stable). Le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à 4840 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine. [5] (Annexe - 1) Un retard diagnostique est souvent constaté mais rarement quantifié. La précocité du diagnostic et l'adéquation du traitement sont les facteurs essentiels du pronostic de la maladie [6]. Un accès palustre à *Plasmodium falciparum* non diagnostiqué ou non traité peut toujours évoluer vers une forme grave engageant le pronostic vital : il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. [1] Les conséquences de ce retard peuvent être multiples : médicales, psychologiques, ou médico-légales [7].

A travers cette étude, nous allons étudier le paludisme d'importation : est considéré comme tel tout accès palustre « contracté en zone d'endémie mais se révélant en France métropolitaine après le retour » [8]. A l'heure actuelle, on observe une nette augmentation des échanges internationaux par migration des populations, tourisme ou voyage professionnel,

expliquant une augmentation du nombre de sujets exposés au paludisme d'importation en France ces dernières années [5]. En 2002, une étude multicentrique française [9] a étudié le délai diagnostique du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* sur une population pédiatrique et a mis en évidence un délai diagnostique moyen de 4,5 jours (médiane 4 jours) : délai estimé trop long et lourd de conséquences. Deux causes principales avaient alors été retenues : d'une part, il était constaté une négligence du voyageur qui consulte en moyenne 3,1 jours après le début de la fièvre (médiane 3 jours) ; d'autre part, le médecin n'envisage pas toujours le diagnostic de paludisme en première intention, entraînant un diagnostic erroné de virose digestive ou respiratoire et, en conséquence un retard au diagnostic de paludisme. Dans cette étude de 2002, un retard diagnostique était défini tel que le délai médecin était supérieur à 12 heures : les résultats ont montré une moyenne de 1,5 jour. Le tableau clinique de l'accès palustre est effectivement très variable, mimant souvent un syndrome grippal. Cela entraîne un retard à la réalisation du diagnostic parasitologique par frottis/goutte épaisse, à la mise en place du traitement adéquat, et conditionne donc le pronostic [9]. Tout médecin exerçant en France peut être confronté au paludisme dans sa pratique quotidienne. Des campagnes de sensibilisation réalisées par l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou les sociétés françaises d'infectiologies [5, 10, 6] ont été mises en œuvre afin d'améliorer la pratique des médecins, et les sensibiliser à la suspicion de paludisme chez tout patient fébrile en retour de pays impaludé.

Aucune étude récente n'a étudié l'impact de ces campagnes de sensibilisation sur le diagnostic de paludisme. Nous n'avons pas de données sur le délai diagnostique du paludisme dans la décennie actuelle, alors que les flux migratoires augmentent et que les populations voyagent de plus en plus, dans un but professionnel ou touristique. Les recommandations professionnelles ont-elles été suffisantes et ont-elles permis une amélioration de la pratique

des médecins face au risque de paludisme d'importation ? Au contraire faut-il renforcer ces mesures pour améliorer la rapidité des prises en charge ? L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez les patients présentant un paludisme d'importation au CHU de Nantes, le délai diagnostique entre les premiers symptômes présentés par le patient et la réalisation du diagnostic positif par le frottis sanguin et goutte épaisse. L'objectif secondaire était d'évaluer la part respective du patient et du médecin dans ce délai diagnostique. Nous avons également évalué l'impact de ce délai sur la gravité de la maladie. Le but était d'évaluer si le délai diagnostique s'est amélioré, d'une part, depuis la publication des recommandations [5, 6, 10] visant à informer et mieux prendre en charge les fièvres en retour de zone impaludée, et d'autre part, depuis l'enquête pédiatrique réalisée il y a 15 ans [9], afin de cibler d'éventuels messages destinés au grand public et aux soignants pour tenter d'optimiser le délai diagnostique et la morbi-mortalité associée.

METHODE ET MATERIEL

A. POPULATION

Il s'agissait d'une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, monocentrique et rétrospective, sur le paludisme d'importation au CHU de Nantes. Les données ont été recueillies sur deux années consécutives, du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015.

Tous les patients pour lesquels un diagnostic certain de paludisme d'importation a été porté au CHU de Nantes ont été inclus dans l'étude, c'est à dire ayant eu un diagnostic parasitologique positif au *Plasmodium*, quelle que soit l'espèce plasmodiale en cause (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi* ou *P. vivax*), après un séjour dans une zone impaludée.

Selon la loi française, le consentement éclairé n'est pas requis pour ce type d'étude observationnelle. Toutes les données recueillies ont été anonymisées.

B. SOURCE DES DONNEES

Le diagnostic parasitologique a été réalisé selon les recommandations [6, 8] par l'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse, mettant en évidence la présence de trophozoïtes de *Plasmodium* dans le sang périphérique (Annexes - 2 à 6). Le frottis a également permis de déterminer l'espèce plasmodiale en cause et la parasitémie, qui sont deux facteurs pronostiques de la maladie dont la connaissance est nécessaire à la mise en place du traitement adéquat. Au CHU de Nantes, ces deux examens étaient systématiquement complétés par un test de diagnostic rapide immunochromatographique (Annexe - 7), qui du fait

d'une bonne sensibilité présentait une aide indispensable au diagnostic, mais ne permettait pas de mesurer la parasitémie. [3]

C. RECUEIL DES DONNEES

Au CHU de Nantes, les cas de paludisme diagnostiqués sont systématiquement recensés par le service de parasitologie afin d'adresser une liste de renseignements au Centre National de Référence du Paludisme (CNRP), dans le but d'étudier l'épidémiologie du paludisme d'importation et de surveiller l'évolution de la pathologie. Ainsi, la liste des cas de patients infectés par le *Plasmodium* en 2014 et 2015, constituant notre population d'étude, a été récupérée via le service de parasitologie du CHU.

Après avoir recueilli la liste de patients, leur parcours de soin a été analysé à partir de la base de données des logiciels utilisés au CHU de Nantes. L'accès au dossier médical du patient le jour de la consultation a permis de renseigner les variables d'intérêt. L'étude des données propres au patient a été réalisée à partir de l'anamnèse : date de naissance, sexe, antécédents d'accès palustre, pays d'origine (classé en trois groupes en fonction du lieu de naissance : Zone d'Endémie Palustre (ZEP), nés en France de parents originaires de ZEP ou non originaires de ZEP). (Annexe - 8)

Les données concernant l'accès palustre en lui-même ont ensuite été analysées : pays de transmission du paludisme, durée et période du séjour en zone d'endémie, réalisation d'une consultation en Centre de Vaccination Internationale (CVI) avant le voyage, prescription de chimio-prophylaxie anti-palustre préalablement au départ en zone endémique, symptomatologie initiale de l'accès palustre et date des premiers symptômes.

Les valeurs biologiques de l'accès palustre ont été étudiées : espèce plasmodiale en cause, date du diagnostic parasitologique, valeurs de certains paramètres biologiques avec

notamment hémoglobine, leucocytes, lymphocytes, plaquettes, fonction rénale et hépatique, parasitémie, glycémie, lactatémie, et enfin taux de bicarbonate plasmatique.

Les observations médicales et les examens complémentaires étant horodatés, il a pu être calculé le délai entre les différents événements étudiés : les premiers symptômes présentés par le patient, le jour de la consultation, et le diagnostic parasitologique positif. Par définition, le délai diagnostique est « l'intervalle séparant les premiers symptômes qui auraient pu permettre de faire le diagnostic d'une maladie du moment où il est fait » [11]. Le délai diagnostique moyen a été subdivisé en « délai patient » et « délai médecin » afin d'évaluer la part de chacun au retard diagnostique et éventuellement de mettre en place des actions correctrices ciblées. Le « délai patient » correspondait au temps écoulé entre le premier symptôme présenté par le patient et la première consultation médicale, quelque soit le professionnel de santé consulté. Le « délai médecin » était défini par le délai écoulé entre la première consultation d'un professionnel de santé et le diagnostic parasitologique. [12] S'il n'est pas traité dans les 24 heures, le paludisme à *Plasmodium falciparum* peut évoluer vers une affection sévère voire mortelle [10]. Nous avons donc défini qu'un retard diagnostique était un délai diagnostique de plus de 24 heures.

Enfin, les signes de gravité de l'accès palustre (selon la définition de l'OMS [13], (Annexe - 9) présentés par le patient ont été évalués. Seul le *Plasmodium falciparum* est susceptible d'évoluer vers une forme grave. Nous avons étudié la fréquence de chaque signe de gravité présenté par l'ensemble des patients.

Pour finir, ont été évaluées les différentes prises en charge des patients : traitement et devenir (retour à domicile ou hospitalisation, service et durée d'hospitalisation si cela a été nécessaire). Les traitements mis en œuvre ont été colligés [1, 6, 8].

Les données ont été analysées sur la population globale puis sur la population pédiatrique, correspondant aux patients de moins de 18 ans.

D. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était l'intervalle de temps (en jour) entre les premiers symptômes rapportés par le patient et le diagnostic parasitologique biologique. Les critères de jugement secondaires étaient l'intervalle de temps nécessaire au patient entre les premiers symptômes et la consultation médicale (« délai patient ») et le délai entre la consultation et la réalisation du diagnostic parasitologique biologique (« délai médecin »).

RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Durant la période de l'étude s'étendant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015, 125 patients ont été inclus.

1. Age, sexe, et pays d'origine

Le sex-ratio global homme/femme était de 1,45 : prédominance masculine avec 59% d'hommes (74/125). L'âge médian au diagnostic était de 32,3 ans [1,2 an-75,5 ans], 31,8 ans chez les femmes et 32,6 ans chez les hommes. Les patients de plus de 60 ans représentaient 7% (9/125) de l'échantillon. Concernant la population pédiatrique, on comptait 14% de patients de moins de 18 ans (17/125) avec un sex-ratio de 1,1 au profit des garçons (53%). L'âge médian des enfants était de 10,8 ans [1,2 - 17,1]. Seuls 2 enfants avaient moins de 2 ans (12% de la population pédiatrique).

Concernant le pays d'origine, il a été mis en évidence une prédominance de patients originaires de ZEP avec 81/125 cas (65%). 14/125 patients (11%) sont nés en France de parents originaires de ZEP. 30/125 patients (24%) ne sont ni nés en ZEP ni de parents originaires de ZEP : parmi eux, 17 sont nés en France, 2 à Alger et 1 en Allemagne (Annexe - 10). Chez les 17 enfants, 9 étaient originaires de ZEP (53%), 7 sont nés en France de parents originaires de ZEP (41%), 1 seul enfant était d'origine française. Parmi les 16 patients nés en ZEP ou de parents originaires de ZEP, la zone d'endémie palustre était l'Afrique sub-Saharienne (6 de Guinée, 5 de Centrafrique, 2 de Côte d'Ivoire, et respectivement 1 du Tchad, Burkina Faso et Cameroun).

2. Antécédents

Un antécédent de paludisme a été observé pour 51 patients, alors que 21 patients consultaient pour un premier accès palustre. Nous n'avions pas l'information dans 53 dossiers. Dans la population pédiatrique, 9 patients sur 17 (53%) présentaient un antécédent palustre (4 de ces enfants étaient primo-arrivants en France au moment du diagnostic).

3. Consultation préalable au voyage

41/125 patients (33%), dont 6 des 17 enfants, avaient consultés le Centre de Vaccination Internationale (CVI) du CHU de Nantes dans les années précédant le voyage (la plus ancienne consultation datant de 2011). 26 patients (21%) avaient consulté juste avant ce dernier voyage. 38 des 41 consultants au CVI avaient reçu le vaccin contre la fièvre jaune (93% des adultes, et 100% des enfants).

Concernant la prophylaxie anti-palustre durant le voyage, 47/125 patients (38%), dont 9/17 enfants, avaient eu des recommandations médicales (au CVI ou par leur médecin traitant). 34 patients, dont 4 enfants, ont eu une prescription de chimio prophylaxie anti-palustre avant leur départ en zone impaludée : 13 avaient une ordonnance de DOXYCYCLINE, 10 de MALARONE, 3 de LARIAM, 1 de NIVAQUINE, et dans 7 cas le nom de la molécule prescrite était inconnu. 6 des patients avaient une ordonnance pour un traitement de réserve par MALARONE ou RIAMET. Enfin, une lutte anti-vectorielle seule avait été recommandée pour 7 des patients (du fait d'une durée de voyage trop longue ou de refus de chimio prophylaxie anti-palustre). Dans 78 dossiers, dont 8 enfants, l'information est manquante. 24 patients sur les 34 ayant reçu des ordonnances de traitement préventif du paludisme (71%) ont reconnu l'avoir mal pris (arrêt prématuré, saut de prise, non-respect des posologies). 3 patients (6%) ont dit l'avoir pris correctement, pendant la durée requise et selon

les bonnes posologies. Au total, 62 patients ont affirmé ne pas avoir pris de chimio prophylaxie anti-palustre. 15 patients ont précisé avoir bien suivi les dispositifs de lutte anti-vectorielle (moustiquaire et répulsifs cutanés notamment).

Dans la population pédiatrique, l'observance des 4 enfants ayant bénéficié d'une chimio-prophylaxie anti palustre a été évaluée comme mauvaise (pas de prise du traitement de façon prolongée ou saut de prises). 2 enfants ont suivi une lutte anti vectorielle, 3 enfants n'ont pris aucune précaution particulière pour se protéger du risque de paludisme.

4. Lieu et période de contamination

Le pays de contamination de l'accès palustre a été étudié (Annexes - 11 et 12) : 90% des patients revenaient du continent Africain. Un seul patient était en retour d'Amérique centrale (Nicaragua). Par ordre de fréquence, les voyageurs revenaient du Cameroun et de la Côte d'Ivoire, avec 33/125 cas dans les 2 pays (26%). La Guinée occupait la troisième place avec 19 patients (15%) puis venait la République Centrafrique avec 14 patients (11%).

L'analyse des données sur les deux années de l'étude a permis de mettre en évidence une nette prédominance des cas de paludisme d'importation lors de la période estivale, avec une supériorité aux mois de juillet (22 cas sur 125 : 18%), août (18 cas: 14%) et septembre (21 cas : 17%) (Annexes - 13 et 14).

La durée moyenne du voyage en zone d'endémie palustre était de 3,98 mois (n=95). 8 patients (dont 4 enfants) étaient primo-arrivant en France et avaient donc passés le reste de leur vie en zone d'endémie. La durée moyenne du voyage a été calculée sans ces 8 patients. Il manquait l'information de la durée du voyage dans 22 dossiers. La médiane était de 6 semaines [1 semaine – 60 semaines]. Concernant la population pédiatrique, la durée médiane du voyage était de 2 mois.

B. DELAI DIAGNOSTIQUE

Le délai diagnostique a été évalué grâce aux interrogatoires des patients de l'étude. Il manquait l'information dans 25 dossiers (dont un dossier de pédiatrie). Il a été considéré comme retard diagnostique un délai supérieur à 24 heures. Le délai diagnostique moyen était de 5,5 jours dans la population générale (n=100) et de 4,3 jours chez les enfants (n=16). 15% des patients étaient pris en charge sans retard diagnostique (délai entre les premiers symptômes et le diagnostic parasitologique inférieur ou égal à 24h). Les 85 autres patients avaient un retard diagnostique. Dans la population pédiatrique, il a été mis en évidence que 62,5% des enfants (10/16 enfants) ont été pris en charge avec retard diagnostique.

Le « délai patient » (entre les premiers symptômes et la consultation d'un professionnel de santé) et le « délai médecin » (entre la consultation et le diagnostic parasitologique) ont été différenciés chez les patients ayant consultés préalablement à leur arrivée aux urgences (n=54). Il a été observé un délai patient moyen de 4,8 jours dans la population générale, et de 3,3 jours dans la population pédiatrique. Le délai médecin moyen était respectivement de 2,1 jours et de 1,1 jour pour la population générale et pédiatrique.

Tableau 1: Délai total, délai patient et délai médecin dans la population générale (2014-2015, n=100)

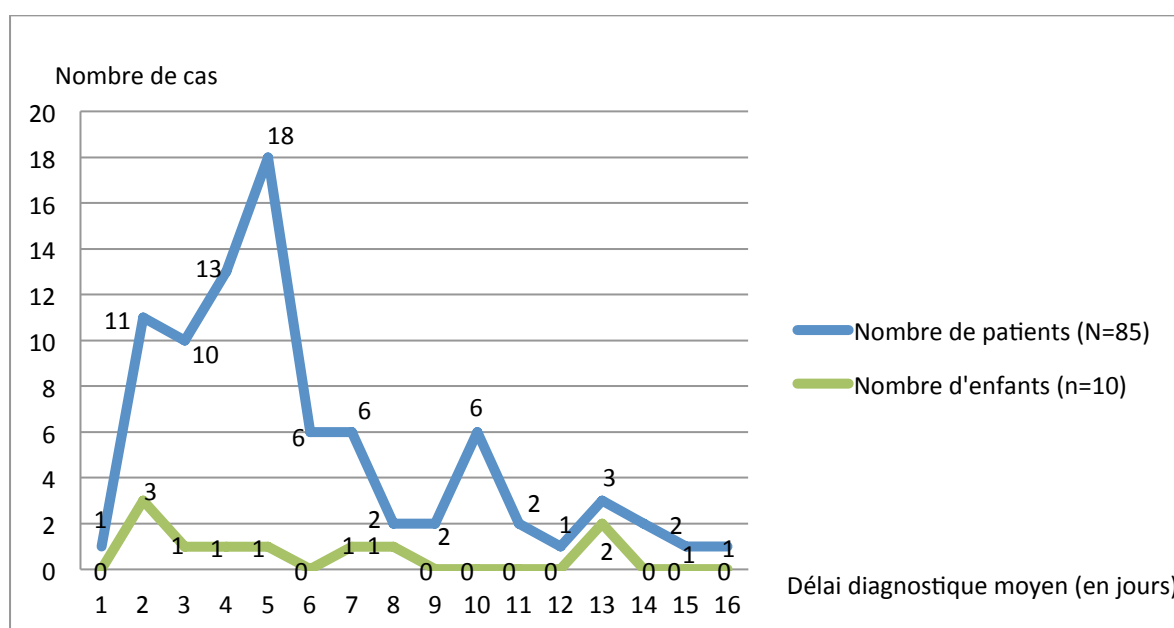
Population générale	Délai total (n=100)	Délai total en cas de consultation préalable (n=54)	Délai patient (n=54)	Délai médecin (n=54)
Moyenne	5,5 j	6,9 j	4,8 j	2,1 j
Minimum	0,25 j	0,5 j	< 24 h	< 24 h
Médiane	4,5 j	5 j	4 j	< 24 h
Maximum	30 j	30 j	18 j	12 j

Tableau 2: Délai total, délai patient et délai médecin dans la population pédiatrique (n=16)

Population pédiatrique	Délai total (n=16)	Délai total en cas de consultation préalable (n=9)	Délai patient (n=9)	Délai médecin (n=9)
Moyenne	4,3 j	4,4 j	3,3 j	1,1 j
Minimum	1 j	1 j	< 24 h	< 24 h
Médiane	2 j	2 j	2 j	< 24 h
Maximum	15 j	15 j	15 j	5 j

Chez les patients pris en charge avec un retard diagnostique, il a été constaté un délai diagnostique moyen majoritaire entre 3 et 10 jours :

Figure 1 : Délai diagnostique moyen chez les patients avec retard diagnostique (>24h). (2014-2015, n=85)



Le délai diagnostique moyen des formes graves était de 5,4 jours contre 5,6 jours dans les formes simples. Il a été constaté que chez l'enfant, le délai diagnostique moyen était moins important dans les formes graves (3 jours) que dans les formes simples (5,1 jours).

Tableau 3: Comparaison de moyennes dans la population totale (n=124, 1 donnée manquante/125)

Proportion	Délai diagnostique moyen (jours)	Parasitémie moyenne (%)	Thrombopénie moyenne (G/L)
Accès palustre simple dans la population totale (n=85)	5,6	0,74	139
Accès palustre grave dans la population totale (n=39)	5,4	5,79	70
Accès simple en pédiatrie (n=10)	5,1	0,89	234
Accès grave en pédiatrie (n=6)	3	5,1	125

Lorsque les patients étaient pris en charge tardivement (> 24 heures), il a été observé une proportion de paludisme grave à 36%. Sans retard diagnostique, les formes graves représentaient 27%. La parasitémie moyenne n'était pas plus élevée dans les cas de paludisme diagnostiqué avec retard : 2,74% versus 2,75% si le diagnostic était réalisé sans retard. Une thrombopénie mineure était mise en évidence dans les accès diagnostiqués avec retard (116 G/L) ou non (136 G/L). Dans la population pédiatrique, 30% de formes graves ont été mises en évidence lors d'un diagnostic retardé, contre 50% quand le diagnostic est réalisé dans les délais. Le taux de plaquettes moyen était normal (entre 150 et 450 G/L) dans les 2 groupes (172 G/L et 205 G/L respectivement sans et avec retard diagnostique).

Tableau 4 : Comparaison de la gravité, la parasitémie et le taux de plaquettes en fonction du retard diagnostique (2014-2015 - n=100)

Délai diagnostique moyen	Nombre de patients	Paludisme simple n(%)	Paludisme grave n(%)	Parasitémie moyenne (en %) [min-max]	Parasitémie grave > 4% (selon OMS [13])	Taux de plaquettes moyen (G/L)	Thrombo-pénie 50-100 G/L	Thrombo-pénie <50 G/L
≤ 24h: pas de retard	Population totale n=15	11 (73%)	4 (27%)	2,75	n=3 (20%)	136	n=6 (40%)	n=1
	Pédiatrie n=6	3 (50%)	3 (50%)	2,06 [0,2-6]	n=2 (33%)	172	n=1 (17%)	n=0
>24 h: retard diagnostique	Population totale n=85	54 (64%)	31 (36%)	2,74	n=21 (25%)	116	n=27 (32%)	n=18
	Pédiatrie n=10	7 (70%)	3 (30%)	2,92 [0,01 - 11]	n=3 (30%)	205	n=2 (20%)	n=0

Les patients ayant déjà été confrontés au paludisme, parce qu'ils ont vécu dans un pays endémique de la maladie ou parce qu'ils ont déjà présentés un accès palustre dans le passé, ne sont pas pris en charge plus rapidement. Parmi les 85 patients pris en charge avec retard (délai diagnostique moyen de plus de 24 heures), 44% (37/85) ont déjà présenté un accès palustre, et 80% (68/85) sont nés en ZEP ou de parents originaires de ZEP. Parmi ceux ayant présenté un accès palustre grave, 41% (16/39) ont déjà présentés un ou plusieurs accès palustre, et 77% (30/39) sont nés en ZEP ou de parents originaires de ZEP.

Tableau 5 : Relation entre antécédent de paludisme et pays d'origine du patient avec retard diagnostique et gravité de l'accès palustre

Pays d'origine	Pas de retard (n=15)	Retard diagnostique (n=85)	Accès simple (n=85)	Accès grave (n=39)
Né en ZEP (n=81)	9 (60%)	58 (68%)	53 (62%)	28 (72%)
Né hors ZEP de parents originaires de ZEP (n=14)	4 (27%)	10 (12%)	12 (14%)	2 (5%)
Non originaire de ZEP (n=30)	2 (13%)	17 (20%)	20 (24%)	9 (23%)
ATCD d'accès palustre (n=51)	9 (60%)	37 (44%)	35 (41%)	16 (41%)
Pas d'ATCD (n=21)	1 (7%)	17 (20%)	13 (15%)	7 (18%)
Pas l'information (n=53)	5 (33%)	31 (36%)	37 (44%)	16 (41%)

C. RESULTATS EN RAPPORT AVEC L'ACCES PALUSTRE

1. Symptômes initiaux de l'accès palustre

Les symptômes initiaux de l'accès palustre étaient divers, mimant une infection virale (céphalées, myalgie, altération de l'état général) avec des troubles digestifs fréquents (diarrhée, nausées et vomissement). Le signe prédominant restait la fièvre, présentée par 96% des patients. Il manquait l'information dans 17 dossiers (16 adultes et 1 enfant).

Tableau 6 : Symptomatologie initiale de l'accès palustre (2014-2015, n=108)

Symptomatologie initiale	Population totale (n=108)	Adultes (n=92)	Enfants (n=16)
Fièvre	105 (97%)	88 (96%)	16 (100%)
Céphalées	57 (53%)	47 (51%)	10 (63%)
Vomissement	37 (34%)	28 (30%)	9 (56%)
Myalgie	32 (30%)	32 (35%)	0 (0%)
Asthénie	22 (20%)	20 (22%)	2 (13%)
Douleurs abdominales	19 (18%)	15 (16%)	4 (25%)
Diarrhées	18 (17%)	15 (16%)	3 (19%)
Anorexie Amaigrissement	15 (14%)	12 (13%)	3 (19%)
Arthralgie	13 (12%)	12 (13%)	1 (6%)
Malaise	2 (2%)	2 (2%)	0 (0%)

2. Consultation et prise en charge pré-hospitalière

58/83 patients (70%) ont consulté au moins une fois avant d'être pris en charge aux urgences (42 données manquantes). 47/83 patients ont consulté une fois (57%), 7 patients deux fois (8%), 3 patients trois fois (4%) et un patient a consulté quatre fois (1%). Les professionnels de santé consultés ont été multiples : 32 patients sont allés voir leur médecin traitant, 18 ont fait appel à SOS Médecins, 8 ont consulté dans le pays d'endémie palustre avant leur retour en France, 1 patient est allé à la Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS), 1 a consulté sa pharmacie et 2 sont allés en clinique. 5 patients ont consulté en libéral sans que l'intervenant n'ait été identifié. Dans la population pédiatrique, 9/17 enfants avaient consulté avant leur admission aux urgences : la consultation était majoritairement réalisée chez le médecin traitant (7 enfants), 2 des enfants avaient consulté SOS médecins. 3/17 se sont directement adressés au CHU, et l'information est manquante dans 5/17 dossiers.

Les informations concernant les prises en charge réalisées en libéral ont été analysées dans 49 dossiers (sur les 58 qui ont eu une consultation préalable au CHU).

Tableau 7 : Prise en charge pré-hospitalière chez les patients ayant consulté antérieurement (2014-2015, n=49)

Prise en charge	Population totale n=49 (100%)	Population pédiatrique n=6 (100%)
<u>adaptée</u>	36 (74%)	4 (67%)
Frottis/Goutte épaisse en externe	17 (35%)	2 (33,33%)
Adressé aux urgences	16 (33%)	2 (33,33%)
Traitement curatif d'emblée	3 (6%)	0
<u>inadaptée</u>	13 (26%)	2 (33,33%)
Antibiotiques	8 (16%)	0
Traitement symptomatique	4 (8%)	2 (33,33%)
Adressé aux urgences gynécologiques-obstétricales	1 (2%)	0

Ces prises en charge pré-hospitalières ont conditionné le « délai médecin », dont la moyenne était de 2,1 jours pour la population générale (n=54), et de 1,1 jour pour la population pédiatrique (n=9).

3. Signes biologiques au moment du diagnostic

Concernant les signes biologiques au moment du diagnostic, une lymphopénie a été relevée sur le bilan initial dans 84% des cas (97/116 patients, 9 données manquantes). Aucun patient n'a présenté d'acidose métabolique. Une hypoglycémie (<2,2 mmol/l) a été relevée chez 1 patient (0,70 mmol/l), l'information était manquante dans 26 dossiers. Une cytolyse a été relevée chez 36 patients.

Une thrombopénie a été mise en évidence chez 89/119 patients (75%) dont 7 enfants (6 données manquantes).

Tableau 8 : Taux de plaquettes initial (2014-2015, n= 119 – 7 données manquantes/125, dont 1 enfant)

Plaquettes (G/L)	Population totale n=119 (100%)	Population pédiatrique n=16 (100%)
0-50	22 (18%)	0
51-100	40 (34%)	3 (19%)
101-150	27 (23%)	4 (25%)
>150 (N)	30 (25%)	9 (56%)

4. Espèce plasmodiale en cause

Le paludisme d'importation peut être causé par plusieurs espèces de *Plasmodium* (Annexe - 16) : 113/125 patients ont été infectés par *Plasmodium falciparum*. 13/125 patients ont été atteints par *Plasmodium ovale*. À noter que 3 patients présentaient une coinfection par *P. falciparum* et *P. ovale*. 1 patient sur 125 a été contaminé par *Plasmodium malariae*. Aucun des patients n'a été infecté par *Plasmodium vivax*. Chez 1 patient, l'espèce plasmodiale n'a pas été identifiée. Dans la population pédiatrique, le *Plasmodium falciparum* était incriminé dans 88% des cas (15/17 enfants) et le *Plasmodium ovale* dans 12% des cas (2/17 enfants).

L'espèce plasmodiale en cause a été étudiée en fonction du lieu de contamination : le patient atteint par le *Plasmodium malariae* a été contaminé en République Centrafricaine. Celui dont l'espèce plasmodiale n'a pas été identifiée revenait de Guinée Conakry. Le *Plasmodium ovale* sévissait dans différents pays : principalement en Côte d'Ivoire (5/13 cas), en République Centrafricaine (2/13 cas), ainsi qu'en Angola, Nicaragua, Cameroun, Nigeria, Guinée, République Unie de Tanzanie (1 cas dans chacun de ces 6 derniers pays). Le patient en retour d'Amérique Centrale (Nicaragua) a été contaminé par *Plasmodium ovale*.

5. Gravité de l'accès palustre

39/124 patients (1 donnée manquante) ont présenté un accès palustre grave (31%). 85/124 patients (69%) ne présentaient pas de signe de gravité clinico-biologique, mais 7 d'entre eux ont présenté une intolérance digestive avec des vomissements incoercibles. Sur la population pédiatrique, 6/16 patients (1 donnée manquante) ont présenté un accès palustre grave (38%). Les différents signes de gravité présentés par les patients (comme définis par l'OMS [13]) ont été évalués :

Tableau 9 : Signes de gravité clinico-biologiques de l'accès palustre (2014-2015, n=124)

Signe de gravité selon l'OMS [13]	Population totale n=124 (100%)	Population pédiatrique n=16 (100%)
Signe de gravité biologique		
Parasitémie > 4%	25 (20%)	5 (31%)
Hyperlactatémie > 5 mmol/l	0	0
Insuffisance rénale : Créatininémie > 265 µmol/l	2 (2%)	0
Hyper bilirubinémie > 50 µmol/l	13 (10%)	1 (6%)
Hypoglycémie < 2,2 mmol/l	0	0
Signe de gravité clinique		
Troubles neurologiques	7 (6%)	1 (6%)
Troubles respiratoires	2 (2%)	0
Troubles circulatoires	9 (7%)	0
Convulsions répétées	0	0
Hémorragies	1 (1%)	0
Hémoglobininurie macroscopique	3 (2%)	0
Oligurie ou anurie	2 (2%)	0
Ictère cutanéomuqueux	13 (10%)	1 (6%)

La parasitémie moyenne était de 2,38%, avec une médiane à 0,60%. La parasitémie était considérée comme signe de gravité (supérieure à 4%) chez 25 patients, avec un taux maximum de 20%. Chez les enfants, on notait une parasitémie moyenne à 2,57%, et une médiane à 1,3% (0,01%-11%).

L'hyperlactatémie, considérée comme signe de gravité selon l'OMS [1, 13] si supérieure à 5 mmol/L, n'a été retrouvée dans aucun dossier. Elle était par ailleurs supérieure à la normale (supérieure à 2,2 mmol/l) dans 11/47 cas (23%). Elle était normale (entre 0,5 et 2,2 mmol/l) dans 36/47 cas (77%), et non-réalisée dans 78 dossiers.

L'insuffisance rénale (considérée comme signe de gravité si la créatininémie est supérieure à 275 μ mol/l après réhydratation ou s'il y a une oligurie), est retrouvée dans 2 dossiers. Une insuffisance rénale fonctionnelle sur déshydratation (corrigée après réhydratation intraveineuse ou per os) a été retrouvée chez 15 patients.

Une hyperbilirubinémie a été retrouvée supérieure à 50 μ mol/l dans 13/116 cas (11%, 9 données manquantes), supérieure à la normale (entre 18 et 49 μ mol/l) dans 59/116 cas (51%) et normale dans 44/116 cas (38%). Chez les enfants, il a été constaté une hyperbilirubinémie grave dans un dossier. 11 enfants ont présenté une hyperbilirubinémie (3 cas 1.5 N, 4 cas 2 N, 4 cas 3 N). Une cytolyse était associée chez 3 enfants. Le bilan hépatique était normal dans 3 dossiers. Il manquait l'information dans 2 dossiers de pédiatrie.

D. PRISE EN CHARGE DE L'ACCES PALUSTRE

Différents protocoles thérapeutiques ont été utilisés, selon les profils et les présentations clinico-biologiques des patients.

Tableau 10 : Traitement de l'accès palustre (2014-2015 ; n=120 – 5 données manquantes dont 1 enfant)

Traitement	Population totale n=120 (100%)	Nombre d'enfants n=16 (100%)
MALARONE (Atovaquone – Proguanil)	52 (44%)	1 (6%)
ARTESUNATE	25 (21%)	2 (13%)
RIAMET (Artéméter - Luméfranine)	22 (18%)	12 (75%)
QUININE	11 (10%)	/
NIVAQUINE (Chloroquine)	8 (5%)	1 (6%)
Protocole MalaRia	1 (1%)	/
EURATESIM (Arteminol – Piperaquine)	1 (1%)	/

Les 78 patients présentant un accès palustre simple sans intolérance digestive ont été traités indifféremment par RIAMET ou MALARONE per os. Un des patients a été inclus dans le protocole *MalaRia*, ne permettant pas de savoir laquelle des 2 molécules il a reçu. Les 7 patients qui présentaient un accès palustre simple avec une intolérance digestive rendant impossible la voie per os ont bénéficié d'un traitement intraveineux par QUININE IV.

Concernant les 39 patients ayant présenté un accès palustre grave : 24 avaient été traités par ARTESUNATE intraveineux (62%), suivi d'un relai par MALARONE ou RIAMET. 2 patients avaient été traités par QUININE intraveineux, 7 par RIAMET, et 5 par MALARONE. Il manquait l'information dans 1 dossier.

Parmi les 13 patients ayant présenté un accès palustre à *Plasmodium ovale*, 3 étaient co-infectés par *Plasmodium falciparum*, dont 2 présentaient un accès grave (traité l'un par QUININE IV, l'autre par ARTESUNATE). 7 patients ont été traités par NIVAQUINE per os, 3 par MALARONE et 1 par RIAMET. Chez ces patients infectés par *Plasmodium ovale*, une recherche de déficit en Glucose-6-Phosphate-Deshydrogenase (G6PD) a été réalisée dans

12/13 cas afin de mettre en place un traitement par PRIMAQUINE dans le but de prévenir les accès de reviviscence de la maladie. Un patient a été dépisté porteur du déficit.

Le patient infecté par *Plasmodium malariae* a été traité par CHLOROQUINE per os.

Il a été constaté que 32/125 patients (26%) sont rentrés à domicile après la première prise de traitement per os dans les services d'urgence. Une ordonnance du traitement à prendre avait systématiquement été remise au patient, ainsi qu'une ordonnance pour le suivi biologique (NFS, plaquettes et frottis/goutte épaisse) et la consigne de prendre un rendez-vous pour une consultation de suivi à J3, J7 et J28. 92/124 patients (1 donnée manquante) ont été hospitalisés (74%), avec une durée moyenne d'hospitalisation de 2,6 jours. 37/92 patients (40% des patients hospitalisés et 30% de la population totale de l'étude) ont initialement été pris en charge en service de soin intensif (USC ou réanimation) avec une durée moyenne de séjour de 2,4 jours. 35 patients ont été hospitalisés dans des services de médecine et 20 à l'UHCD.

Dans la population pédiatrique, 15/16 enfants (une donnée manquante) ont été hospitalisés au moins 24 heures pour surveillance sous scope. Un enfant est rentré à domicile le jour même, du fait d'un refus d'hospitalisation. Sur les 15 patients hospitalisés, 11 l'ont été dans un service de médecine, 1 en Unité de Surveillance Continue (USC), et 3 en Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD). La durée moyenne de l'hospitalisation était de 2,8 jours avec une médiane de 3 jours et un maximum de 5 jours. Le patient hospitalisé en USC y est resté 3 jours.

85% des prises en charges thérapeutiques étaient en accord avec les recommandations internationales [1, 6].

Concernant les potentielles séquelles de l'accès palustre, 6 patients relataient une asthénie résiduelle à la consultation de suivi de J28 (5%), 2 patients présentaient encore des

myalgies (2%), et 1 des céphalées (1%). Le seul enfant ayant présenté des séquelles décrivait une asthénie séquellaire. Aucun décès n'a été déploré au cours de cette étude.

DISCUSSION

A. DELAI DIAGNOSTIQUE DU PALUDISME

D'IMPORTATION

Nous montrons ici que le délai diagnostique du paludisme d'importation reste très élevé avec une moyenne à 5,5 jours (n=100, médiane 4,5 jours ; étendue 0,25 - 30 jours). La même observation est faite chez les enfants, avec un délai diagnostique moyen de 4,3 jours (n=16, médiane 2 jours ; étendue 1 - 15 jours). 85% de la population étudiée est prise en charge avec un retard diagnostique (délai supérieur à 24 heures), 62,5% de la population pédiatrique. Le délai diagnostique moyen a été subdivisé en « délai patient » et « délai médecin » afin d'évaluer la part de chacun au retard diagnostique et de mettre en place des actions correctrices ciblées éventuelles. Dans la population générale, le retard de consultation du patient (moyenne 4,8 jours, médiane 4 jours) est supérieur au retard diagnostique du médecin (2,1 jours, médiane < 24 heures). 26% (13/49) des patients ayant consulté préalablement à leur prise en charge aux urgences avaient eu un diagnostic erroné avec parfois la mise sous antibiotiques (16%). Chez les enfants, le retard de consultation du patient explique en grande partie la prise en charge tardive, puisque le médecin a un délai diagnostique moyen satisfaisant: 1,1 jour (médiane < 24h), alors que le patient consulte en moyenne 3,3 jours (médiane 2 jours) après le premier symptôme. A noter que 33% des enfants ont eu une prise en charge inadaptée avant leur admission aux urgences : 2/6 enfants ont été mis sous traitement symptomatique seul. Notre étude a montré que le « délai patient » est plus élevé que le « délai médecin », il semble donc important de cibler les informations aux voyageurs et aux familles. Tous les professionnels de santé en relation avec ces patients doivent être sollicités : centre de vaccination, médecin traitant, PASS, pharmacien... On constate qu'il n'y a pas d'amélioration d'une part, depuis les dernières recommandations

visant à informer et mieux prendre en charge les fièvres en retour de zone impaludée [5, 10], et d'autre part, depuis l'enquête menée dans les urgences pédiatriques françaises en 2002 [9], qui évaluait le délai diagnostique moyen à 4,5 jours.

Le paludisme ne semble pas pris en charge plus rapidement dans les autres pays. Une étude rétrospective sur 16 ans (1997-2013) réalisée à Toronto sur le paludisme d'importation chez 107 enfants [14] a mis en évidence un délai de mise sous traitement de 2 jours ou plus dans 1/3 des cas (médiane 1 jour, maximum 23 jours). Évalué en France plus récemment sur un essai multicentrique chez 55 enfants hospitalisés en soins intensifs pour accès palustre grave [15], la durée des symptômes avant l'admission a été évaluée à 4 jours (médiane), versus 2 jours chez les accès palustre simples de 110 enfants pris en charge aux urgences. Une étude londonienne de 2002 sur le paludisme d'importation chez 249 enfants [16] évaluait une médiane de mise sous traitement à 4 jours. Dans notre population pédiatrique, la médiane s'est améliorée (2 jours), mais un manque de puissance empêche de conclure puisque notre population d'étude est limitée à 16 enfants. En Thaïlande, une étude chez 456 patients sur l'année 2011 [17] a évalué une médiane de 3 jours (étendue 1-26 jours) : un retard diagnostique (symptomatologie évoluant depuis plus de 24 heures) était mis évidence dans 79% des cas. En Guinée Equatoriale en 2013 [18], le délai médian chez les enfants de moins de 15 ans était de 2,8 jours : la mise sous traitement a été effectuée après au moins 24 heures chez presque 50% des enfants. A noter que ces deux dernières études ont été réalisées dans des zones d'endémie palustre, il est donc difficile de réaliser une comparaison avec le paludisme d'importation en France ou dans des pays exempts de paludisme, mais on retrouve tout de même un retard diagnostique conséquent.

B. RELATION ENTRE DELAI DIAGNOSTIQUE ET GRAVITE DE L'ACCES PALUSTRE

Le délai diagnostique du paludisme est habituellement associé à la gravité de la maladie et aux formes sévères [1, 13], ce qui n'est pas observé ici (5,4 jours de moyenne dans les accès palustres graves versus 5,6 jours dans les accès palustres simples). On note 27% de paludisme grave lorsque le diagnostic est réalisé dans les 24 heures (50% chez les enfants), et 36% en cas de retard diagnostique (30% chez les enfants). Une des limites de cette étude observationnelle et unicentrique est le manque de puissance. Le caractère rétrospectif de l'étude a engendré un biais d'information : un manque de donnée sur le délai diagnostique dans 25 dossiers a réduit notre population à 100 patients, dont 16 enfants. En ressort également une faible précision des délais. L'étude pédiatrique de 2002 [9] avait considéré un retard diagnostique quand le délai était supérieur à 12 heures, mais nous avons dû élargir la définition à 24 heures du fait de l'absence de données aussi précises. Par ailleurs, définir un délai supérieur à 24 heures comme retard diagnostique semble pertinent puisque selon l'OMS, le paludisme à *Plasmodium falciparum* peut évoluer vers une affection sévère s'il n'est pas traité dans les 24 heures. [10]

C. LIMITES ET BIAIS

Cette étude unicentrique a été réalisée exclusivement au CHU de Nantes. Pour réduire le biais de sélection induit, le recrutement a été réalisé en population, grâce à la déclaration systématique de tous les cas de paludisme au CHU (ensuite adressée au CNRP pour l'étude de l'épidémiologie du paludisme d'importation en France). Cela a permis de s'assurer de l'exhaustivité sur 2 ans des cas de paludisme au CHU de Nantes durant la période de janvier 2014 à décembre 2015. Ce chiffre semble prendre en compte la plupart des patients atteints de

paludisme à Nantes puisque les médecins généralistes adressent quasi systématiquement les cas d'accès palustre au CHU, soit devant la suspicion pour mettre en place le traitement le plus rapidement possible, soit devant la présence de critères de gravité ou d'hospitalisation [1]. L'accessibilité au système de santé ne semble pas être un problème à Nantes au vu de la facilité d'accès aux soins de la région, et ce même pour les patients n'ayant pas de couverture sociale (Permanence d'Accès aux Soins de Santé (PASS), SOS médecins, médecin traitant, urgences). Par ailleurs, notre population ne recense pas la totalité des patients de la région Nantaise : seuls les cas diagnostiqués ont été analysés. Il semble donc que l'éventualité de formes létales ayant entraîné un décès avant diagnostic et, à contrario, les formes mineures ayant été prises en charge en ville n'ont pas été analysées durant la période étudiée. Les adultes peuvent également avoir été pris en charge aux Nouvelles Cliniques Nantaises, qui déclarent également les cas de paludisme d'importation : 11 demandes de paludisme se sont révélées positives (sur 153 demandes réalisées en 2014 et 2015 sur 7 laboratoires), dont au moins 2 patients ont ensuite été transférés au CHU du fait de signes de gravité et ont donc été inclus dans notre échantillon. Le paludisme n'est une pathologie à déclaration obligatoire qu'en tant que pathologie autochtone ou importée dans les départements d'outre-mer. [19] En métropole, la déclaration de la pathologie au CNRP ne s'effectue que sur la base du volontariat mais il semble que cela soit très peu réalisé en ville (Annexe - 1) du fait notamment d'une méconnaissance de ce dispositif [20]. Il est donc difficile d'évaluer la représentativité de notre échantillon (nous n'avons pas de chiffre concernant le nombre de paludisme diagnostiqué en ville et non adressé au CHU par la suite). Notre population n'est qu'une portion, même importante, des patients atteints de paludisme dans la région nantaise, nous sommes donc exposés au risque de généralisation.

D. AMELIORER LE DELAI DIAGNOSTIQUE DU PALUDISME

Afin d'améliorer les délais de prise en charge du paludisme, il convient de jouer sur deux plans : tout d'abord de sensibiliser et responsabiliser les voyageurs à cette pathologie et ensuite d'améliorer les compétences des professionnels de santé susceptibles de les prendre en charge. Comprendre les facteurs influençant le délai diagnostique permet donc de mettre en place des actions correctrices ciblées. L'étude pédiatrique de 2002 [9] avait fait ressortir certains de ces facteurs : le comportement des patients, les compétences des praticiens, la performance des tests diagnostiques, l'organisation du système de santé, et notamment son accessibilité. On retrouve également en cause l'origine ethnique, l'espèce plasmodiale en cause, l'automédication (mise en évidence dans 70% des cas, impliquant un retard diagnostique), l'insuffisance des campagnes d'information sur le paludisme et l'appui social insuffisant. [17].

Nous avons mis en évidence dans cette étude que le retard diagnostique du paludisme est davantage dû à la consultation tardive des patients. Même ceux ayant bénéficié de consultations préalables au voyage (en CVI ou chez leur médecin traitant) ne consultent pas à temps. Ont-ils eu l'information ? Ont-ils compris l'information ? Ont-ils retenu l'information ? Est-ce seulement une négligence du patient ou de son entourage ? Les patients doivent être informés clairement, de façon compréhensible, et responsabilisés. Il importe d'informer les voyageurs avant leur départ sur le risque de paludisme, une maladie grave qui justifie une lutte anti-vectorielle appropriée et la prise d'une chimio-prophylaxie adaptée et prolongée après le séjour. L'efficacité de la chimio-prophylaxie en terme de prévention des accès palustres graves a été prouvée [21] mais l'observance est souvent évaluée comme très mauvaise [22], d'où l'importance d'une éducation thérapeutique adaptée. Toute fièvre en

retour de zone d'endémie justifiant la recherche en urgence de parasite dans le sang, les patients doivent avoir le réflexe de consulter le plus rapidement possible s'ils présentent de la fièvre jusqu'à 3 mois (durée d'incubation de la maladie [8]) après leur retour de la zone impaludée. Ils doivent préciser au professionnel de santé la notion de retour d'une zone d'endémie palustre (ou au moins l'information d'un voyage récent), afin que le médecin puisse prescrire un frottis goutte épaisse ou l'adresser au CHU. Trop de patients ont bénéficié d'une prise en charge inadaptée dans notre étude (16% (8/49) ont reçu des antibiotiques et 8% (4/49) un traitement symptomatique). Certes le médecin devrait systématiquement poser la question sur la possibilité d'un voyage en zone d'endémie à chaque interrogatoire de syndrome fébrile présenté par un patient, mais lors notamment des périodes hivernales d'épidémies, le patient doit se responsabiliser et informer le médecin sans en attendre la question. Pour ce faire, j'insiste sur l'importance des consultations préalables au voyage, le non-respect des recommandations de prévention étant à l'origine de la plupart des cas de paludisme d'importation étudiés [5].

Nous devons lutter contre l'erreur diagnostique entraînant un retard à la prise en charge de paludisme en améliorant les compétences des médecins. Pour cela, des objectifs pédagogiques doivent être définis via la formation universitaire ou les Formations Médicales Continues (FMC). Pour obtenir une information sur les risques épidémiologiques, les professionnels de santé peuvent se référer à de nombreux sites officiels régulièrement mis à jour tels que le site du CDC (Center of Disease Control), ou celui de l'OMS. Le BEH, le site Pasteur Lille, Médecine des voyageurs ou Edisan sont également des sources fiables pour la prévention du paludisme. L'aide aux professionnels de santé est également soulignée par l'étude de Toronto [14] : « augmenter la conscience professionnelle du paludisme est indispensable pour diminuer l'incidence de la pathologie en dispensant des consignes pré-voyage appropriées, les mesures de protection vectorielle et une chimio-prophylaxie anti

palustre adaptée ». Les pharmaciens se doivent également d’être formés car ils ont un rôle majeur de conseil, avant le voyage pour la prévention et après le voyage en cas de syndrome fébrile afin d’effectuer une réorientation rapide pour une prise en charge adaptée sans délai. Si les voyageurs ne consultent pas le médecin, ils se rendront probablement à la pharmacie pour acheter des antipyrétiques ou des traitements symptomatiques.

Dans les logiciels médicaux des médecins généralistes, il existe souvent une option « note » ou « alerte ». On pourrait envisager de mettre en place une « Alerte voyage » pour les patients susceptibles de partir en zone d’endémie palustre. Cela permettrait également de leur donner des conseils généraux concernant leur voyage, et de mettre à jour les vaccinations adéquates si besoin. En cas de syndrome fébrile, cela permettrait une aide au professionnel de santé à envisager le diagnostic de paludisme.

Les nouvelles recommandations de l’OMS de juillet 2016 [23] ne rendent plus obligatoire le rappel de la fièvre jaune tous les 10 ans : cela va très probablement être un frein à l’information des patients en partance pour une zone d’endémie palustre, notamment en Afrique sub-saharienne, zone où le paludisme est majoritairement présent (96% des cas de paludisme en 2014 [2], 90% des patients de notre étude revenaient d’Afrique), puisque cela va probablement diminuer le nombre de consultation au CVI. Les médecins traitants doivent donc redoubler de vigilance, notamment sur les populations originaires de ces pays : dans notre étude, 65% étaient originaires de ZEP, et 11% nés en France de parents originaires de ZEP), donc susceptibles de se rendre régulièrement dans leurs familles. On remarque que la plupart des patients originaires de zone d’endémie palustre consultent tardivement (4,6 jours de délai patient moyen). Ne vivant plus dans des zones d’endémie, ils perdent leur immunité partielle [7] et sont plus à risque de paludisme grave. Les patients exposés au paludisme au cours de leur vie, notamment dans leur enfance et ayant fait plusieurs accès palustres sous-estiment le risque de paludisme grave lors de leur retour au pays.

CONCLUSION

L'information du patient voyageant en zone impaludée constitue un enjeu de santé publique majeur. Les voyageurs les plus à risque d'accès palustre grave sont les femmes enceintes [24], les personnes âgées (> 65 ans), les touristes [25], les personnes non immunisées ou ayant perdu leur immunité partielle (les voyageurs et les migrants vivant en Europe), et les enfants : les moins de 5 ans représentent 86% des décès du paludisme dans le monde [7, 15].

Chez l'adulte comme chez l'enfant, il semble que le délai diagnostique du paludisme ne se soit pas amélioré depuis les dernières recommandations, avec en cause un médecin qui ne suspecte pas toujours le paludisme dans un pays exempt de la maladie et, surtout une consultation trop tardive du patient.

L'impact du délai diagnostique sur la morbi-mortalité du paludisme ayant déjà été établi [1, 13], des campagnes d'informations ciblant en particulier les voyageurs paraissent indispensables à ce stade avant d'améliorer les pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

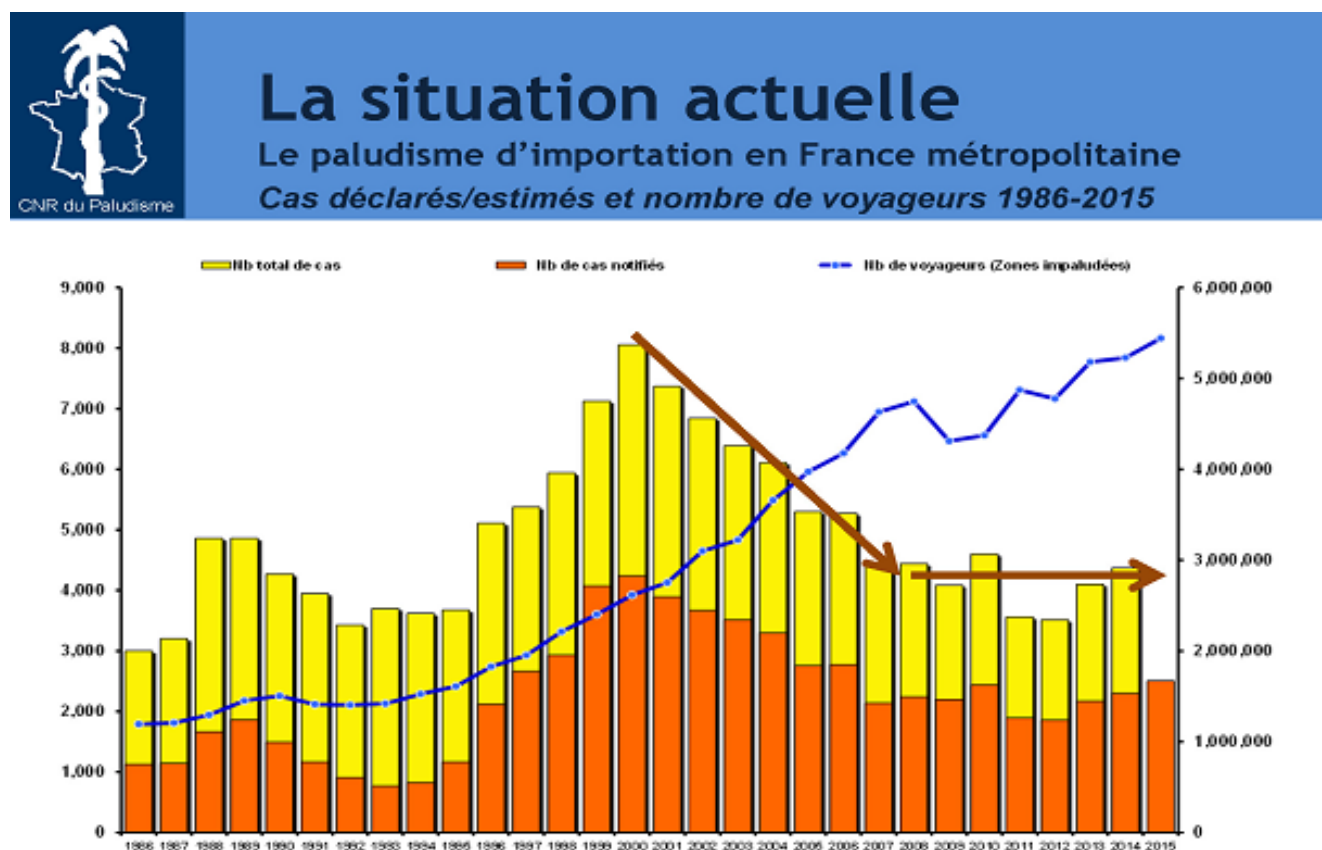
1. ECN Pilly. Ouvrage du Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. 2^{ème} édition. Item 99 : Paludisme. 2012. [en ligne] Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-166-web-nov2015.pdf> [Consulté le 2/07/16]
2. Rapport Annuel d'activité 2015. Centre national de référence du paludisme - année d'exercice 2014. [en ligne]. Disponible sur: http://www.pasteur-cayenne.fr/wp-content/uploads/2015/06/2015-04-20-RA_CNR_Paludisme_2014.pdf [Consulté le 2/07/16]
3. Aubry P, Gauzere B-A. Paludisme, Actualité 2015, Médecine tropicale, Diplôme de médecine tropicale des pays de l'océan indien. [en ligne] Disponible sur : <http://medecinetroficale.free.fr/cours/paludisme.pdf> [Consulté le 2/07/16]
4. Organisation Mondiale de la santé 2017. Rapport sur le Paludisme dans le monde 2016. Résumé. 2017. [en ligne] Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254913/1/WHO-HTM-GMP-2017.4-fre.pdf?ua=1> [Consulté le 13/05/17]
5. InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs (à l'intention des professionnels de santé) Avis du Haut conseil de santé publique du 20 avril 2016.p.20-24 [en ligne] Disponible sur : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10383[Consulté le 27/01/17]
6. SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandation pour la pratique clinique (révision de la conférence de consensus 1999). 2007. [en ligne]. Disponible sur : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-court.pdf [consulté le 2/07/16]
7. Launay E, Cohen JF, Morfouace M, Gras-Le Guen C, Ravaud P, Chalumeau M. Inadequate critical appraisal of studies in systematic reviews of time to diagnosis. J Clin Epidemiol. 2016; 78:43-51.
8. Paludisme ANOFEL Association Française des Enseignants de Parasitologie et de Mycologie. 2014. [en ligne] Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> [Consulté le 3/07/16]
9. Chalumeau M, Holvoet L, Chéron G, Minodier P, Foix-L'Hélias L, Ovetchkine P, Moulin F, Nouyrigat V, Bréart G, Gendrel D. Delay in diagnosis of imported *Plasmodium*

- falciparum* malaria in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Mar;25(3):186-9 55
10. OMS Organisation Mondiale de la Santé. Paludisme. 2016. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/> [Consulté le 2/07/16]
 11. Launay E., Morfouace M., Brasme J-F., Gras-Le Guen C., Chalumeau M. Analyse des délais diagnostiques en pédiatrie : pièges méthodologiques. Elsevier Masson. 2011; 18:75-76.
 12. Launay E. Méthodologies d'évaluation de l'optimalité des soins : exemples des délais diagnostiques et des infections bactériennes sévères de l'enfant. Thèse doctorale de santé publique (EDSP 570).2015. p. 115.
 13. OMS Organisation Mondiale de la Santé. La prise en charge du paludisme grave – Guide pratique 3^{ème} édition. 2013. [en ligne] Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf [Consulté le 25/11/16]
 14. Evans A, Kulik D, Banerji A, Boggild A, Kain K, Abdelhaleem M, and Morris S. Imported pediatric malaria at the hospital for sick children, Toronto, Canada: a 16 year review. BMC Pediatr. 2014; 14: 251. [en ligne] Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287547/> [Consulté le 5/11/16]
 15. Lanneaux J, Dauter S, Pham L, Naudin J, Faye A, Gillet Y, Bosdure E, Carbajal R, Dubos F, Vialet R, Chéron G, Angoulvant F. Retrospective study of imported falciparum malaria in French paediatric intensive care units. 2016. [en ligne] Disponible sur: <http://adc.bmj.com/content/101/11/1004> [Consulté le 18/03/17]
 16. Williams JP, Chitre M, Sharland M. (2002) Increasing *Plasmodium falciparum* malaria in southwest London: a 25 year observational study. Arch Dis Child 86:428-430 [en ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1763015/pdf/v086p00428.pdf> [Consulté le 18/03/17]
 17. Sonkong K., Chaiklieng S., Neave P., Suggaravetsiri P. Factors affecting delay in seeking treatment among malaria patients along Thailand-Myanmar border in Tak Province, Thailand. 2015 ;14:3. [en ligne] Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320562/>. [Consulté le 5/11/16]
 18. Romay-Barja M, Cano J, Ncogo P, Nseng G, Santana-Morales MA, Valladares B, Riloha M, Benito A. Determinants of delay in malaria care-seeking behaviour for children 15 years and under in Bata district, Equatorial Guinea. *Malar J*. 2016; 31;15:187. [en ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818441/> [Consulté le 02/02/17]

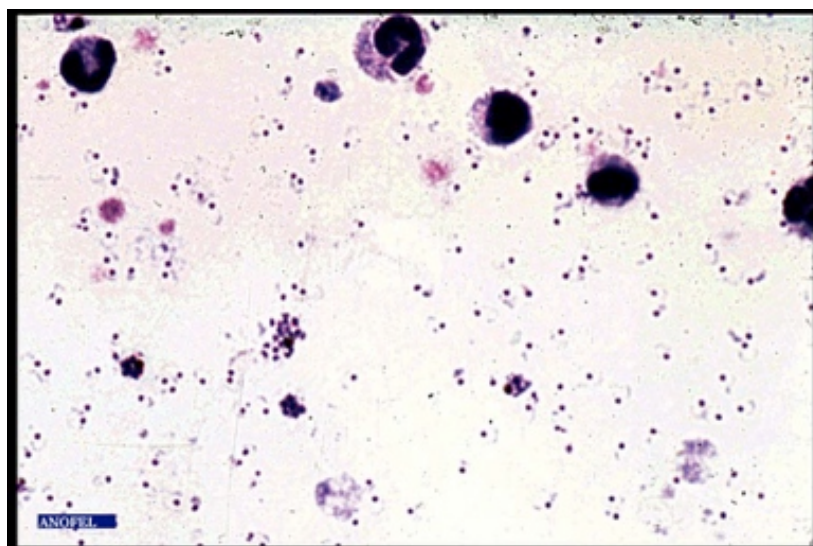
19. Légifrance. Code de la santé publique. Section 2 : liste des maladies. Article B3113-6. Modifié par Décret n°2016-745 du 2 juin 2016- art. 1. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006190444&cidTexte=LEGITEXT000006072665> [Consulté le 6/02/2017]
20. La revue prescrire. Maladies à déclaration obligatoire. 2010; tome 30 n°319: p. 284
21. Krause G, Schöneberg I, Altmann D, Stark K. Chemoprophylaxis and malaria death rates. [En ligne] Emerg Infect Dis 2006 ; 12 (3) :447 -451. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3291437/> [Consulté le 23/01/17]
22. Ralaimazava P, Pradines B, Annick Keundjian A, Durand R, Le Bras J. BEH 2004. Chimiosensibilité du paludisme importé en France en 2001 et 2002. p. 21
23. OMS. Amendement à l'annexe 7 (fièvre jaune) du Règlement sanitaire international (2005). Durée de la protection conférée par la vaccination contre la fièvre jaune et validité du certificat de vaccination correspondant étendues à la vie entière du sujet vacciné. [en ligne] Disponible sur : <http://www.who.int/ith/annex7-ihf-fr.pdf> [Consulté le 16/01/17]
24. La revue Prescrire. Paludisme et grossesse. 2002 ; tome 22 n°233 : p.779-780
25. Checkley AM et coll. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years : an observational study. BMJ 2012 ; 344 : e2116.
26. Landier J, Parker DM, Thu AM, Carrara VI, Lwin KM, Bonnington CA, Pukrittayakamee S, Delmas G, Nosten FH. The role of early detection and treatment in malaria elimination. [En ligne] 2016. 15;15:363. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946177/> [Consulté le 02/01/17]

ANNEXES

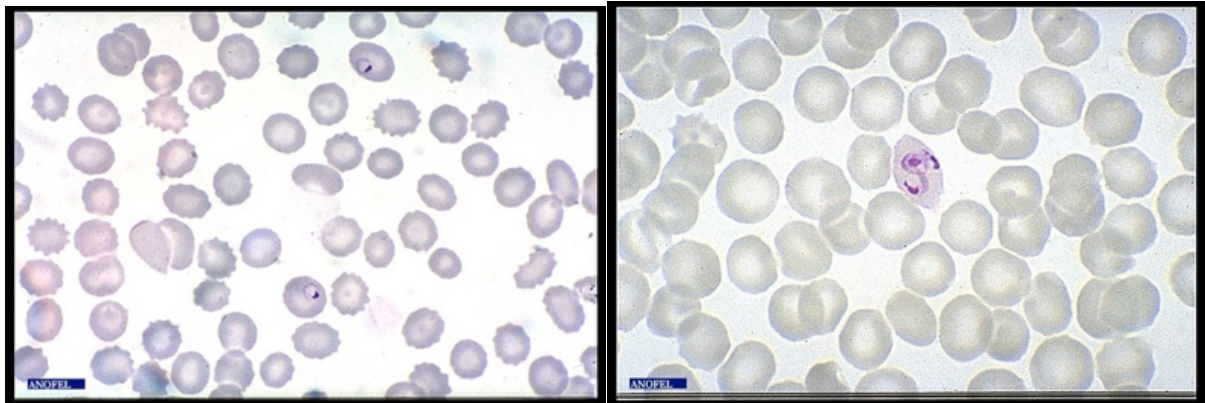
Annexe 1 : Paludisme d'importation en France métropolitaine en 2014, estimation du nombre de cas totaux et tendances évolutives (Disponible sur : <http://cnrpaludisme-france.org/pages/chiffres-cles>, [Consulté le 2/02/2017])



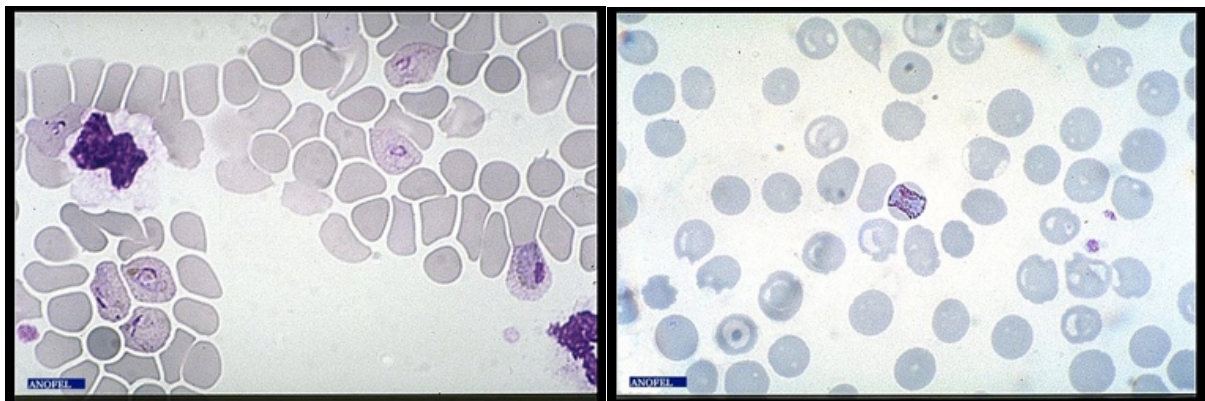
Annexe 2 : Goutte épaisse. Plasmodium Falciparum. Trophozoïtes et rosaces (MGG) [7]



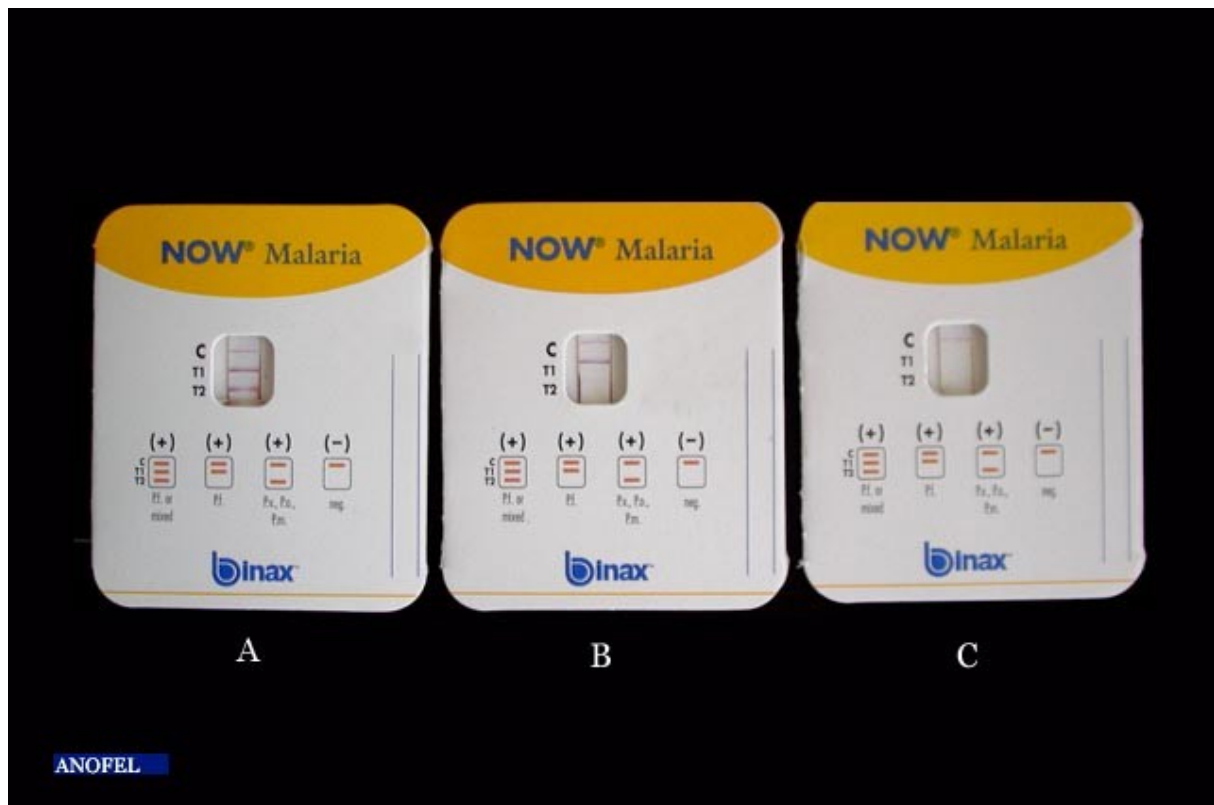
Annexe 3 - 4 : Frottis de sang. Plasmodium Falciparum en MGG (à gauche) et Plasmodium Ovale (à droite) Schizonte (MGG x 1000) [7]



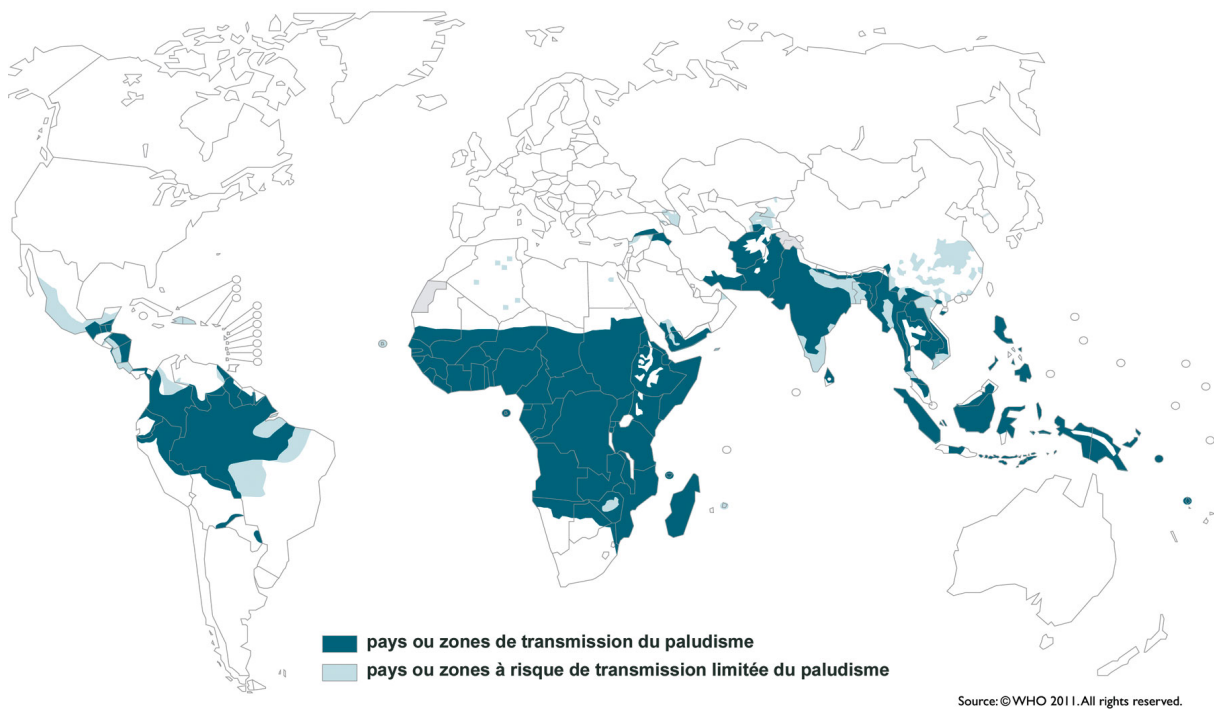
Annexe 5 - 6 : Frottis de sang. Plasmodium Vivax (à gauche). Trophozoïtes et gamétocytes (MGG x 1000) Plasmodium Malariae (à droite). Schizonte en plaque équatoriale (MGG x 1000) [7]



Annexe 7 : Recherche d'antigènes circulant par test de diagnostic immuno-chromatographique [7]



Annexe 8 : Zones d'endémie palustre. Disponible sur : <http://www.who.int/malaria/travellers/fr/> [Consulté le 13/05/17]

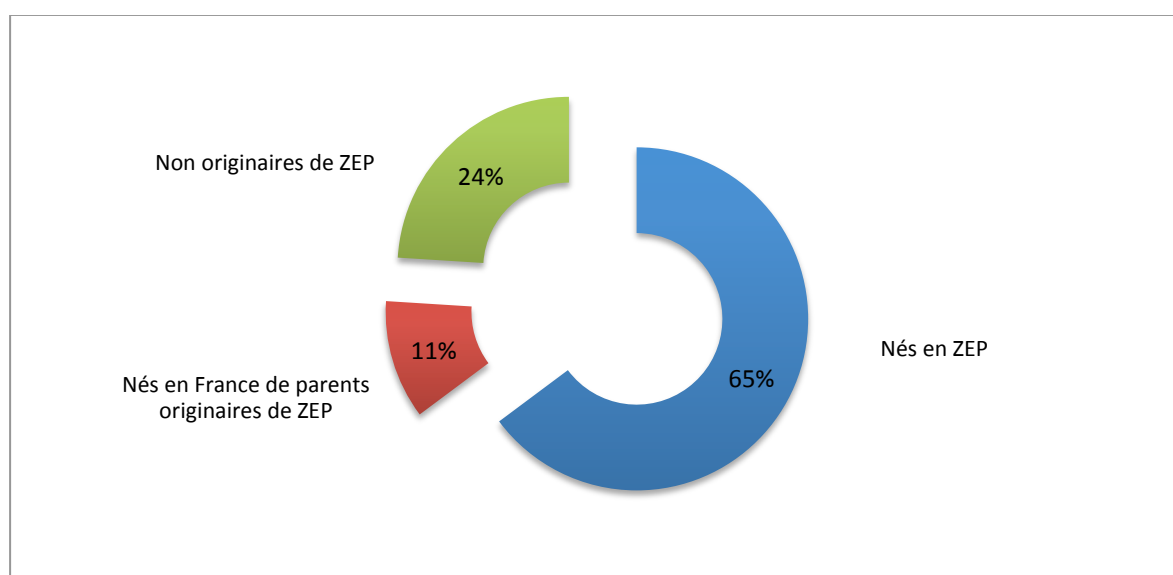


Annexe 9 : Signes de gravité du paludisme à *P. falciparum* [d'après WHO 2000, Sévère Falciparum Malaria. Transactions of the Royal society of Tropical Medicine and hygiene, 94], image disponible sur [1]

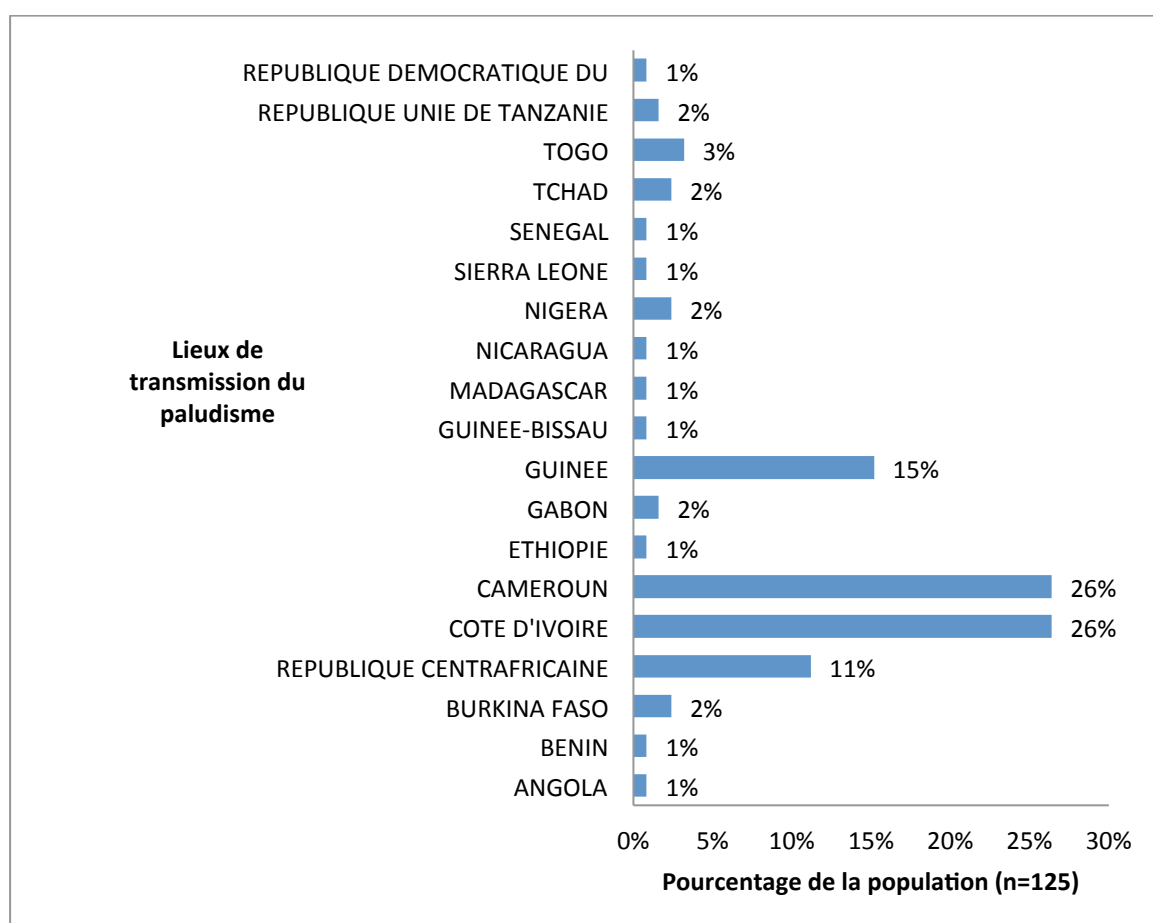
TUE6-166-1 : Critères de gravité du paludisme à *P. falciparum*

Pronostic péjoratif	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : · obnubilation, confusion, somnolence, prostration · coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : · si ventilation mécanique : $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ · si non ventilé : $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ et/ou $\text{SpO}_2 < 90 \%$ en air ambiant et/ou polypnée > 32/min · signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : · pression artérielle systolique < 80 mmHg (< 60 mmHg avant l'âge de 5 ans) en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire · patient recevant des médicaments vasoactifs quel que soit le chiffre de pression artérielle · signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	+
++	Hémorragie (définition clinique)	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol/L}$	+++
+	Hémoglobininurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : · bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L · ou acidémie avec pH < 7,35	++
+++	Toute hyperlactatémie : · dès que la limite supérieure de la normale est dépassée · <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le sujet non-immun (selon les contextes, les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : · créatininémie chez l'adulte > 265 $\mu\text{mol/L}$ ou urée sanguine > 17 mmol/L · diurèse < 400 mL/24 h (< 12 mL/kg/24 h chez l'enfant) malgré réhydratation	+++

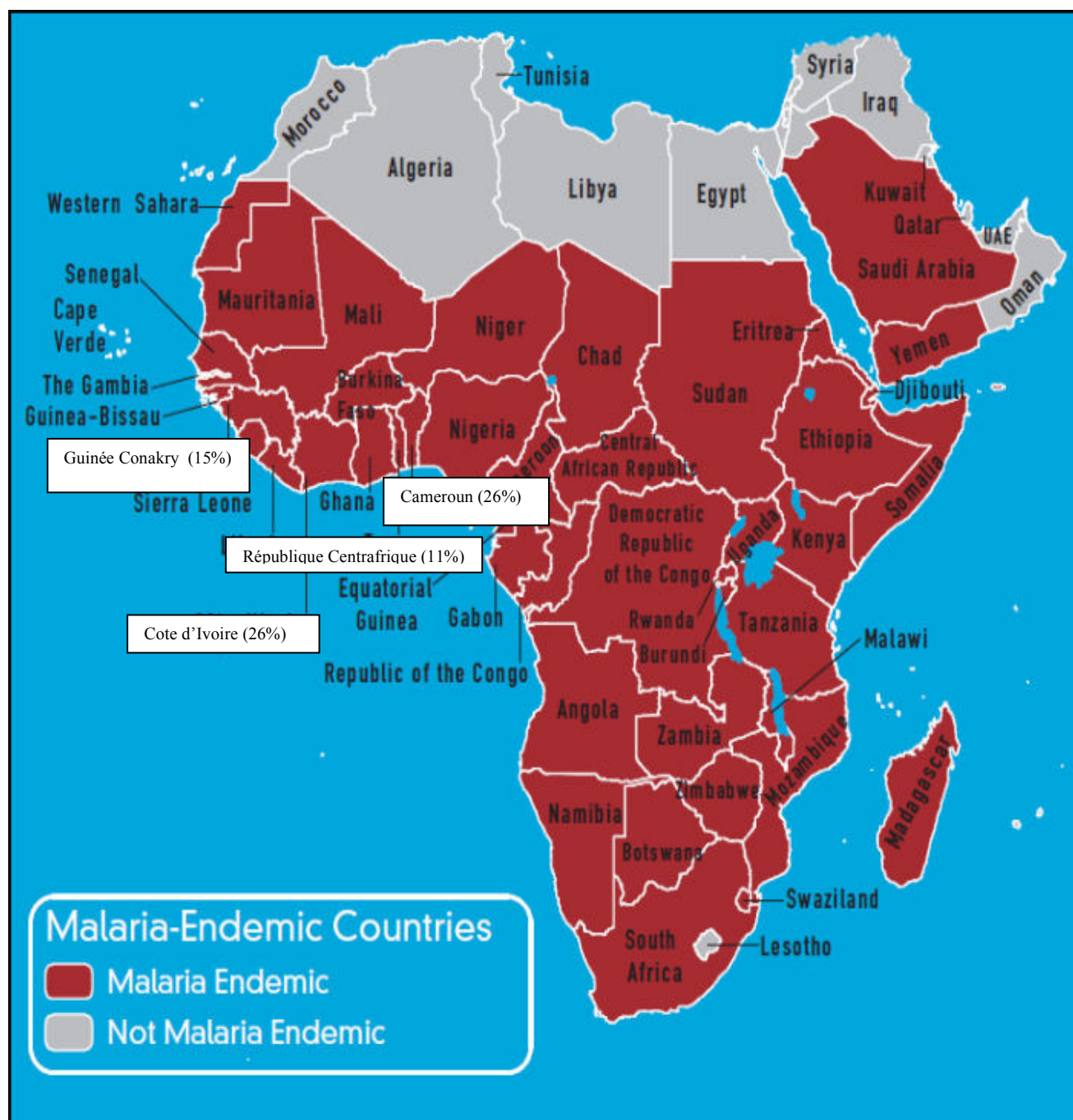
Annexe 10 : Origine ethnique des patients (2014-2015, n=125)



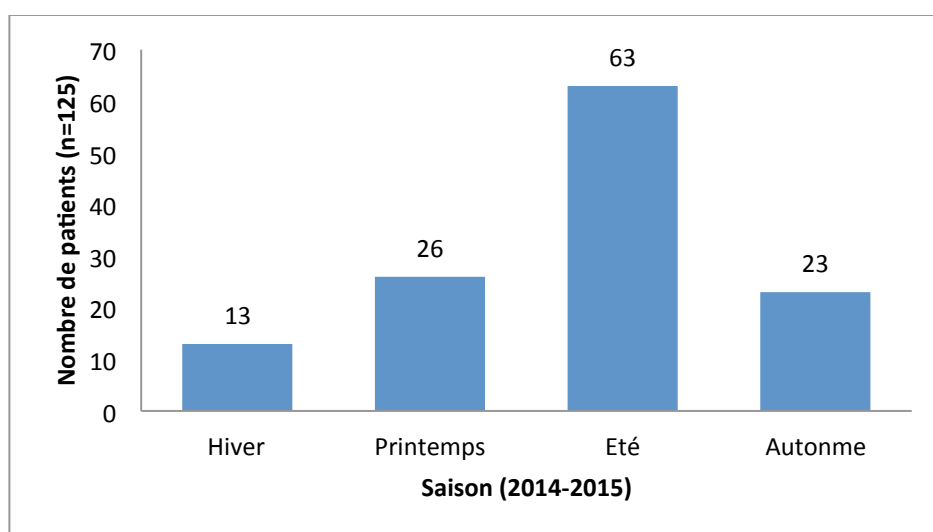
Annexe 11 : Lieux de transmission du paludisme (2014-2015, n=125)



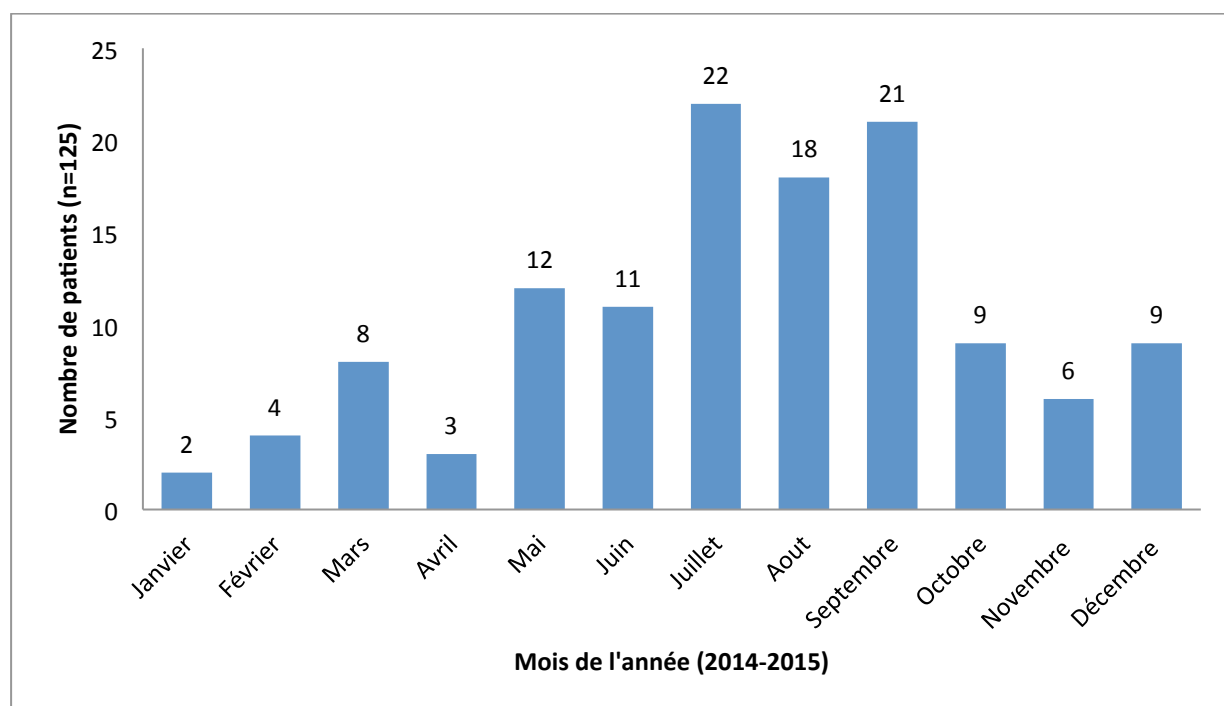
Annexe 12 : Répartition du paludisme en Afrique (2014-2015, n=125) [carte disponible sur <http://www.traveldoctor.co.uk/africa.htm>]



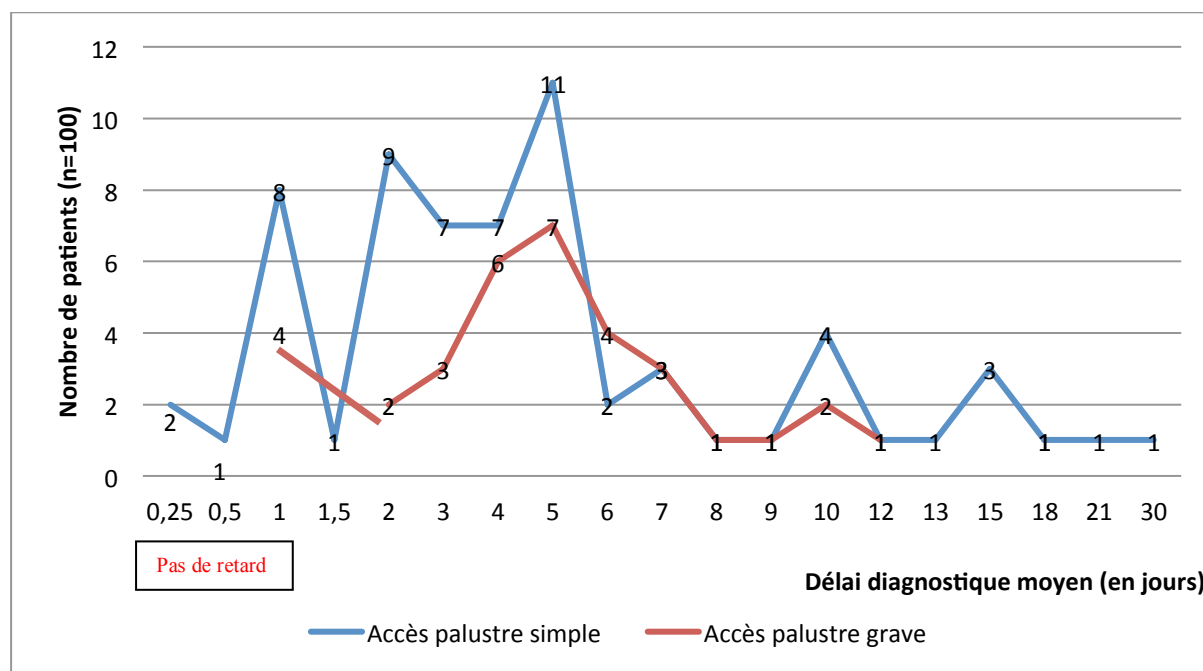
Annexe 13 : Saisonnalité au moment du diagnostic (2014-2015, n=125)



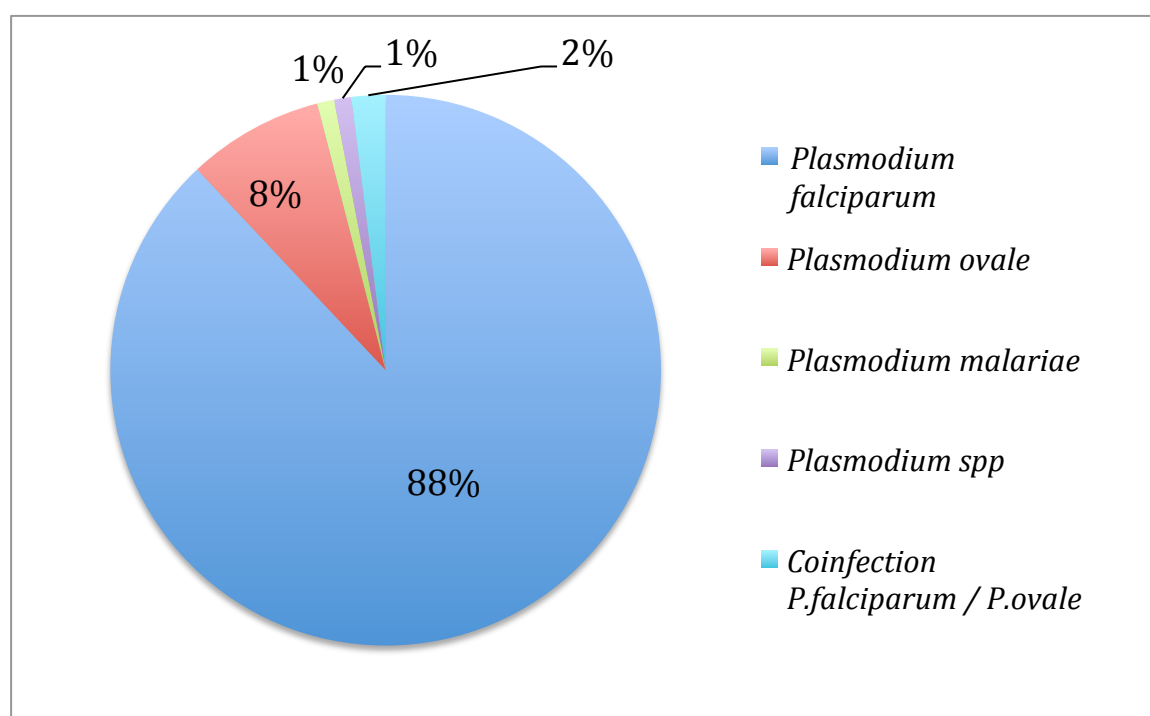
Annexe 14 : Mois de l'année au moment du diagnostic (2014-2015, n=125)



Annexe 15 : Evolution de la gravité en fonction du délai diagnostique moyen (en jours) dans la population générale (2014-2015, n=100)



Annexe 16 : Espèce plasmodiale en cause (2014-2015, n=125)





UNIVERSITE DE NANTES

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
en vue de l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine
DES DE MEDECINE GENERALE

NOM BARREAU Prénom Marion
Date et lieu de naissance 28/09/1989 à Rennes
Nationalité française
SUJET évaluation du délai diagnostique du paludisme
d'importation au CHU de Nantes de 2014 à 2015
Date et heure de soutenance le vendredi 7 juillet 2017 à 16 heures
Lieu de soutenance Nantes

COMPOSITION DU JURY - 4 membres dont au moins 3 professeurs ou MCU

NOM – Prénom	Grade	Service, CH de rattachement et adresse postale pour envoi des convocations	Signature
Président GRAS LE GUEN	PU/PH	Pédiatrie	
Courriel président			
Directeur de thèse GRAS LE GUEN	PU/PH	Pédiatrie	
Courriel directeur			
Membres D ^r BRIEND-GODET Valérie	PH	CPRit Bâtiment le Tourville, Nantes	
Courriel membre 1 <u>valerie.briendgodet@chu-nantes.fr</u>			
D ^r MORIO Florent	MCU/PH	Parasitologie Mycologie CHU de NANTES	
Courriel membre 2 <u>florent.morio@chu-nantes.fr</u>			
D ^r ELISE UNAT	MCU/PH	Pédiatrie	
Courriel membre 3			
Courriel membre 4			
Courriel membre 5			

Vu, le Président du Jury,
(Indiquer les Nom, prénom et titre)

Pr Christèle GRAS LE GUEN
Urgences Pédiatriques
Hôpital Mère et Enfant
38, boulevard Jean Monnet
44093 NANTES Cedex 1
N° RPPS : 10002530730

Vu, le Directeur de Thèse,
(Indiquer les Nom, prénom et titre)

Pr Christèle GRAS LE GUEN
Urgences Pédiatriques
Hôpital Mère et Enfant
38, boulevard Jean Monnet
44093 NANTES Cedex 1
N° RPPS : 10002530730

Vu, le Doyen de la Faculté,
(nous nous chargeons de faire signer le Doyen)

NOM : BARREAU

PRENOM : Marion

TITRE DE THESE : Evaluation du délai diagnostique du paludisme d'importation au CHU de Nantes de 2014 à 2015

RÉSUMÉ

Introduction : Le paludisme d'importation est une pathologie fréquente en France. Sa gravité est notamment due à un retard au diagnostic et à la mise sous traitement. Les recommandations préconisent un diagnostic dans les 24 heures après les premiers symptômes.

Objectif : Evaluer chez les patients présentant un paludisme d'importation au CHU de Nantes, le délai diagnostique entre les premiers symptômes présentés par le patient et la réalisation du diagnostic positif par frottis goutte épaisse. L'objectif secondaire était d'évaluer les parts respectives du patient et du médecin dans ce délai diagnostique.

Matériel et méthode : Étude épidémiologique, observationnelle, descriptive, monocentrique et rétrospective menée sur deux années consécutives, du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015. Ont été inclus tous les patients ayant présenté un paludisme d'importation au CHU de Nantes : frottis goutte épaisse positif.

Résultats : Sur 125 patients inclus dont 17 enfants, le délai diagnostique moyen était de 5,5 jours pour la population générale et 4,3 jours pour la population pédiatrique. 85% des patients ont été pris en charge avec un retard diagnostique (délai supérieur à 24 heures). Le retard diagnostique tient majoritairement à un « délai patient » trop important : 4,8 jours pour la population générale (3,3 jours pour les enfants) versus un « délai médecin » à 2,1 jours pour la population générale (1,1 jours chez les enfants).

Conclusion : Il semble primordial à ce stade de cibler les campagnes d'information sur les voyageurs en retour de zone impaludée afin de diminuer l'impact du délai diagnostique sur la morbi-mortalité du paludisme.

MOTS CLÉS

Paludisme d'importation, Délai diagnostique, Retard diagnostique, Prévention, Information