

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004

N°

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR
CECILIA DUPRE

Né le 10 Septembre 1977 à Nantes (44)

—
Présentée et soutenue publiquement le 20 Septembre 2004

**ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE PALUDISME
A NANTES DE 1999 A 2003**

Président : Mme Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE, Professeur de Virologie
Membres du Jury : M. Michel MIEGEVILLE, Directeur de thèse,
Maître de conférences, Praticien Hospitalier en Parasitologie
M. Didier LEPELLETIER, Médecin, Praticien Hospitalier
M. Bruno DOUILLARD, Pharmacien

A notre Présidente de thèse

Madame **Berthe-Marie Imbert-Marcille**

Qui nous fait l'honneur et le plaisir de présider notre thèse

A notre Directeur de thèse

Monsieur **Michel Miegerville**

Qui nous a guidé, malgré la distance, tout au long de la réalisation de ce travail

A notre Jury

Monsieur **Didier Lepelletier**

Qui a toujours accepté de nous faire part de son expérience

Et

Monsieur **Bruno Douillard**

Qui, suite à une longue collaboration, nous fait l'amabilité de participer à cette soutenance

Ainsi qu'à Monsieur **Fabrice Legros**

Dont les précieux conseils ont largement contribué à l'élaboration de ce travail

Que tous soient conscients de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes Parents,
A mon frère, Ywann,
A Bruno, qui m'accompagne dans la vie,
Ainsi qu'à l'ensemble de ma famille.

Sommaire

SOMMAIRE	4
INTRODUCTION.....	6
PARTIE A: GENERALITES	8
1 HISTORIQUE.....	8
2 MODALITES EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME	9
3 EPIDEMIOLOGIE	11
4 DIAGNOSTIC.....	24
5 FORMES CLINIQUES.....	30
6 PROPHYLAXIE.....	37
7 MODALITES THERAPEUTIQUES.....	45
PARTIE B: PRESENTATION DE L'ETUDE.....	52
1 MATERIELS ET METHODES.....	52
2 RESULTATS.....	54
PARTIE C: ANALYSE DES RESULTATS.....	85
1 COMPARAISON DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES NANTAISES AVEC LES DONNEES NATIONALES	85
2 CONSEILS AUX VOYAGEURS	97
CONCLUSION.....	101
ANNEXES.....	103

LISTE DES ABREVIATIONS..... 113

TABLE DES MATIERES..... 114

TABLE DES TABLEAUX..... 117

TABLE DES ILLUSTRATIONS..... 118

BIBLIOGRAPHIE..... 119

Introduction

Le paludisme représente un problème majeur de santé publique malgré les programmes de lutte initiés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Selon les estimations, 20 % de la population mondiale, principalement dans les pays les plus pauvres du monde, est exposée au risque de contracter le paludisme. On dénombre plus de 300 millions de cas aigus et au moins un million de décès chaque année.

Quatre-vingt-dix pour cent des décès dus au paludisme sont enregistrés en Afrique, au sud du Sahara et concernent généralement des enfants âgés de moins de cinq ans¹.

L'initiative "Faire Reculer le Paludisme" (RBM « Roll Back Malaria ») a réalisé des progrès considérables depuis son lancement en 1998, mais des efforts accrus sont nécessaires pour combattre cette maladie dévastatrice qui entrave le développement de nombreux pays d'Afrique. » a déclaré le Dr Gro Harlem Brundtland, Directeur général de l'O.M.S..

En effet en Afrique l'endémie palustre est de nouveau en recrudescence, du fait du ralentissement des programmes de lutte, souvent pour des raisons économiques, de la résistance aux insecticides, acquise par l'anophèle, et de l'apparition de la chimiorésistance des souches plasmodiales favorisée par les mouvements de population.

En France Métropolitaine ce paludisme autochtone n'existe plus depuis quelques décennies, mais le nombre de cas de paludisme d'importation (celui du voyageur) augmente régulièrement depuis 1996². Tout cas d'accès palustre survenant en France métropolitaine, après un séjour en zone d'endémie, et authentifié par la mise en évidence d'un ou plusieurs des quatre Plasmodiums humains lors d'un examen parasitologique, est considéré comme un cas de paludisme d'importation.

Cette augmentation tient à la rapidité des transports, à l'augmentation des échanges humains entre zones saines et zones d'endémie, à la négligence ou au manque d'information qui entraîne une mauvaise application ou même l'absence de chimioprophylaxie, et à l'augmentation de la chimiorésistance des souches plasmodiales aux antipaludéens.

Après quelques généralités sur le paludisme, notre travail concerne les cas de paludisme d'importation diagnostiqués au C.H.U. de Nantes ces 5 dernières années.

Les objectifs de ce travail rétrospectif sont après avoir étudié les caractéristiques épidémiologiques de ces cas de paludisme à Nantes entre 1999 et 2003, de les comparer aux résultats d'une autre étude réalisée à Nantes précédemment et aux valeurs nationales, puis de tenter d'évaluer l'impact du conseil au voyageur dans la prévention des cas importés durant cette période.

Partie A: Généralités

1 Historique

L'histoire du paludisme se confond avec celle de l'humanité ; il est probable que nos ancêtres souffraient déjà de fièvres intermittentes et parfois saisonnières d'étiologies inconnues. Parmi les nombreuses croyances populaires l'air émanant des marais (mal-aria) a longtemps été désigné comme la source de cette affection et à fini par donner son nom à cette maladie : la malaria.

Au Pérou, les propriétés antipyrétiques de l'écorce de Cinchona (*C. ledgeriana*) étaient connues des indiens bien avant le 15^{ème} siècle. La quinine, alcaloïde actif isolé de ce Cinchona, utilisée pour traiter et guérir des millions de personnes atteintes de malaria n'a été isolée qu'en 1820 par les pharmaciens Pelletier et Caventou.

De même en Chine, une infusion de qinghao (*Artemisia annua*) était utilisée comme traitement traditionnel de la fièvre depuis plus de 2000 ans, bien avant que son principe actif, le quinqhaosu ou artemisinine, ne soit isolé.

Même en ignorant l'origine de ces fièvres récurrentes et leur mode de transmission, certaines populations avaient déjà mis en œuvre des mesures de protection contre les piqûres d'insectes comme le note Herodotus (485-425 avant Jésus Christ) dans les régions marécageuses d'Égypte où les habitants dormaient sous moustiquaires. Ce n'est qu'en 1897 que Ross identifie l'anophèle comme vecteur de la maladie.

Au plan thérapeutique, les premiers antipaludéens de synthèse ont été élaborés lors de la 2^{ème} guerre mondiale, ainsi que le D.D.T. (DichloroDiphénylTrichloroéthane) dont le puissant pouvoir insecticide a laissé entrevoir pendant une brève période l'espoir d'une éradication du paludisme.

En effet, de 1955 à 1969 le programme « d'éradication » du paludisme de l'O.M.S. fut couronné de succès en Amérique du Nord, Europe du Sud, Union Soviétique (U.R.S.S.), Australie et quelques territoires d'Asie et d'Amérique Latine.

Malheureusement en Afrique, dans certaines zones d'Amérique du Sud et d'Asie la maladie persiste du fait de l'apparition de résistance d'une part des anophèles aux insecticides et d'autre part des hématozoaires aux antimalariques de synthèse.

2 Modalités épidémiologiques du paludisme

Il existe plusieurs modalités épidémiologiques du paludisme :

1. Le paludisme autochtone correspond aux cas naturellement transmis par des anophèles « indigènes » ; c'est le cas des pays où il existe une endémie permanente.

Il a disparu de France spontanément dans les années 1950 et en Europe le paludisme autochtone a été déclaré éradiqué en 1975.

2. Le paludisme introduit correspond à un foyer localisé (comprenant maximum une dizaine de cas) dans un pays indemne ou éradiqué. Il est transmis par un anophèle autochtone apte à transmettre des souches de Plasmodium exotiques, à partir d'un migrant ou d'un voyageur en provenance d'un pays impaludé et porteur de gamétocytes.

En 1970, en Corse, il y eut une petite épidémie de 20 cas³.

3. Le paludisme d'importation (celui des voyageurs) correspond aux cas diagnostiqués dans un pays non endémique et dont la contamination est clairement rattachée à un déplacement du malade dans une zone connue d'endémie palustre.

Sont à rapprocher de ce type de paludisme

- Le paludisme d'aéroport a été découvert par Giacomini et al. en 1977⁴. Il est dû au transport par les avions d'anophèles infectés, principalement dans les conteneurs d'aliments, qui vont piquer les personnes se trouvant dans un aéroport ou vivant dans le voisinage à portée de vol des insectes (en général moins de 2 Km)⁵. Parfois les anophèles infectés peuvent trouver refuge dans les zones chaudes des moteurs des automobiles stationnées à côté des avions ; avec ce 2ème moyen de locomotion ils peuvent contaminer des personnes se trouvant à 7 voire 15 Km^{6 7}.
- Le paludisme des bagages ; il s'agit du transport dans les bagages de personnes ayant séjourné en zone d'endémie d'anophèles infectés qui vont piquer lors de leur ouverture dans un pays indemne des personnes n'ayant pas voyagé⁸.

- Le paludisme des ports ; 2 personnes vivant ou travaillant dans le port de Marseille ont contracté un paludisme sans avoir été en zone impaludée (6 à 8 heures séparent Marseille de l'Afrique par voie maritime)⁹.

- Le paludisme accidentel ou induit correspond à différentes modalités de transmission sans l'intermédiaire du vecteur. Il s'agit de transmissions directes par du sang contaminé introduit chez l'homme par différentes voies :
 - paludisme transfusionnel
 - paludisme par greffe d'organes
 - paludisme nosocomial atteignant le personnel des laboratoires ou des services de soins
 - paludisme des toxicomanes
 - paludisme congénital

3 Epidémiologie

3.1 PLASMODIUM

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmise par des moustiques femelles hématophages du genre *Anophèles*.

Il existe 4 espèces de *Plasmodium* parasitant l'homme dont elles sont parfaitement spécifiques : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

Il n'y a pas de réservoir animal et seul l'homme impaludé est la source de contamination de l'homme sain.

3.1.1 Plasmodium falciparum

C'est l'espèce la plus redoutable car elle seule détermine des formes encéphaliques et est donc responsable des cas de paludisme mortels.

Sa répartition géographique est liée à la température, sa limite étant l'isotherme 18°C : il sévit donc toute l'année dans la zone intertropicale et seulement à la période chaude et humide dans les régions sub-tropicales.

Contrairement aux 3 autres espèces, l'évolution de la maladie se fait en un seul tenant, il n'y a pas de rechutes possibles avec *P. falciparum* car il n'y a pas de formes quiescentes, ni dans le foie, ni dans le sang.

3.1.2 Autres espèces :

Plasmodium vivax est largement répandu mais moins que *P. falciparum*, cette espèce se rencontre entre les 37ème degré de latitude Nord et 25ème degré de latitude Sud.

Plasmodium malariae a une distribution géographique clairsemée et *Plasmodium ovale* sévit principalement en Afrique intertropicale.

Les paludismes mixtes ne sont pas exceptionnels et les associations *P. falciparum*/*P. vivax* et *P. falciparum*/*P. malariae* se rencontrent dans les zones d'endémies d'Afrique et d'Asie.

Les caractéristiques des 4 espèces plasmodiales sont détaillées dans le tableau ci-dessous, d'après les cahiers de formation Bioforma, Parasites sanguins 2001.

Tableau I: Comparaison des principaux caractères épidémiologiques des quatre espèces de *Plasmodium*

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Clinique	Fièvre tierce maligne	Fièvre tierce bénigne	Fièvre tierce bénigne	Fièvre quarte
Complications	Neuropaludisme Fièvre bilieuse hémoglobinurique			Néphrite quartane (syndrome néphrotique grave)
<u>Période pré patente</u> (en jours)	9-10	11-13	10-14	14-16
<u>Période d'incubation</u> (en jours)				
❑ moyenne	12	15	17	28
❑ minimum	9	12	16	18
❑ maximum	14	17 j à 1 an	18 et plus	40 et plus
Rechute	-	+	+	+
Origine de la rechute		Hypnozoïtes	Hypnozoïtes	Hématozoaires sanguins
<u>Longévité</u>	2 à 3 mois (1 an exceptionnellement) (récurrence)	1 à 5 ans	1 à 5 ans	30 ans et plus
Durée de la sporogonie chez l'anophèle, cycle extrinsèque (en jours)	9-10	8-10	12-14	14-16

Période pré patente : intervalle de temps qui sépare la piqûre infestante de l'apparition de la parasitémie.

Période d'incubation : intervalle de temps qui sépare la piqûre infestante de l'apparition des symptômes).

Longévité : durée maximum des rechutes (1) ou récurrences (2) possibles en l'absence de traitement.

Rechute : reprise évolutive de la maladie après une première infection de même nature sans qu'il y ait eu de réinfestation.

Récurrence : reprise évolutive d'une maladie **apparemment guérie**, sans nouveau contact pathogène (l'emploi de ce terme implique un délai beaucoup plus long que celui de la rechute, plusieurs semaines ou mois).

3.2 VECTEUR

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anophèles*, famille des Culicidés (insectes connus sous le nom de moustiques), ordre des Diptères.

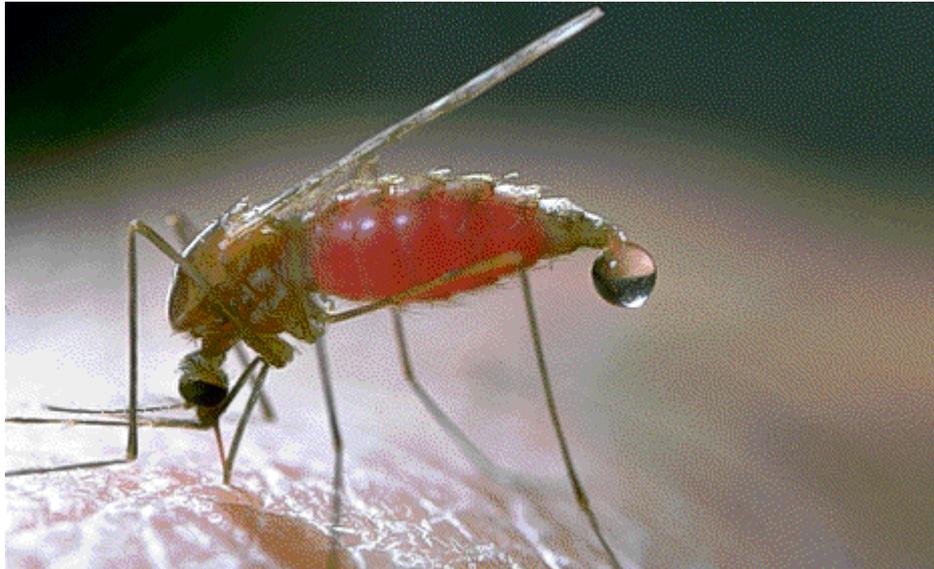


Image 1: Anophèle sur sa proie, Photo de Jack Kelly Clark

Sur les 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, seulement une soixantaine sont des vecteurs du paludisme et une vingtaine est à l'origine de la plupart des cas.

Les conditions requises pour qu'un anophèle puisse être considéré comme un vecteur potentiel des plasmodiums humains sont les suivantes :

- Compatibilités génétiques vecteur/parasite : Au sein d'une espèce d'anophèle considérée comme bon vecteur on a pu isoler des souches partiellement ou totalement réfractaires à *P. falciparum*, ces souches semblent posséder une substance toxique pour le parasite^{10 11}.
- Longévité égale au moins au cycle extrinsèque du parasite : A partir du moment où l'anophèle s'infecte, il devra ensuite survivre pendant une durée au moins égale à celle du cycle extrinsèque du parasite (10 à 40 jours) pour être épidémiologiquement dangereux.
- Antropophilie : Une anthropophilie stricte, soit par préférences trophiques du vecteur, soit par l'absence d'hôtes alternatifs (animaux), constitue la situation la plus favorable¹².

Cette condition est à nuancer par le lieu où l'anophèle se gorge ; en effet selon les rapports plus ou moins étroits avec l'homme, on distingue :

- Les moustiques endophiles : qui vivent dans les habitations humaines ou au voisinage¹³.
- Les moustiques endoexophiles : qui entrent dans les maisons pour se nourrir puis regagnent leurs gîtes extérieurs.
- Les moustiques exophiles : vivant dans les bois et ne pénétrant jamais dans les habitations.

Un anophèle sera d'autant plus dangereux qu'il est anthropophile et endophile.

Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucrés ; ils ne piquent pas. Les femelles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles les puisent dans le sang qu'elles prélèvent sur les vertébrés dont l'homme : **elles sont hématophages**. A cette occasion, elles ingèrent puis transmettent des germes pathogènes.

Les anophèles sont thermophiles : leur activité est maximale entre 25 et 30°C. En dessous de 15°C l'activité devient très réduite jusqu'au moment où l'insecte entre en complète léthargie. Il n'y a, habituellement, pas de transmission de paludisme au-dessus de 1500 mètres d'altitude en Afrique et de 2500 mètres en Amérique ou en Asie.

Les anophèles sont aquaphiles : les 3 premiers stades du développement de l'anophèle (œuf, larve, nymphe) sont aquatiques ; les eaux favorables à l'établissement du cycle larvaire se trouvent à l'abri des courants et sont des eaux non polluées (les rejets organiques, les détergents ou produits chimiques inhibent le développement des anophèles) ; De plus ce sont des insectes à téguments minces, qui sont sensibles à la dessiccation d'où ce besoin d'un degré hygrométrique élevé.

Les anophèles sont attirés par les surfaces sombres et la majorité d'entre eux fuit la lumière du jour. Les anophèles sont très sensibles à l'agitation de l'air et craignent le vent.

Le distance de vol des adultes est en moyenne de 1500m mais cette distance peut être majorée par l'intervention du vent, de véhicules (bateaux, camions) ou encore d'îlots de végétation flottants dérivants.

<p>Ces principales caractéristiques, hématophages, thermophiles et aquaphiles conditionnent le développement des anophèles, le choix de leur gîte de repos (humidité, ombre, à l'abri du vent) et leur rapport avec l'hôte (gîte près des habitations, activité principalement nocturne).</p>
--

3.3 CYCLE

3.3.1 Chez l'homme

Contamination

Lors de la piqûre, l'anophèle infesté inocule sa salive infectieuse dans la plaie de l'hôte. Cette salive contient les formes infestantes du parasite : les **sporozoïtes**.

Ces derniers ne font que transiter environ 30 minutes les capillaires sanguins et gagnent le foie en moins de 24 heures. Toutes les formes qui ne pénètrent pas dans les hépatocytes sont détruites par les macrophages.

Cycle *exo érythrocytaire* = *intra hépatique*

Dans la cellule hépatique, la multiplication asexuée (schizogonie) du sporozoïte forme une masse multinuclée appelée **schizonte** ou corps bleu.

Lorsque le schizonte est mûr chaque noyau entouré de cytoplasme devient un mérozoïte, à ce moment l'hépatocyte éclate et libère ces nombreux **mérozoïtes**.

Ce premier cycle hépatique allant du sporozoïte à la première dispersion de mérozoïtes représente la phase d'incubation du paludisme dont la durée est variable selon les espèces de plasmodium et selon les individus.

Dans les espèces *P. vivax* et *P. ovale* certains **parasites restent quiescents dans l'hépatocyte**, ce sont les **hypnozoïtes**. Après un temps variable, génétiquement déterminé, ils entrent en division ceci permet d'expliquer les accès de reviviscence tardifs.

Avec *P. malariae* il n'y a pas d'hypnozoïtes mais des **formes persistent dans le sang** pendant de nombreuses années et peuvent être responsables de rechutes ou de transmissions accidentelles de paludisme (greffes, transfusion...).

Lors de cette phase, le parasite n'élabore pas de pigment palustre : cette **multiplication intra hépatique est cliniquement muette**.

Cycle érythrocytaire

Les mérozoïtes libérés gagnent la circulation sanguine et pénètrent rapidement les hématies par endocytose. Le parasite inclus dans une vacuole intra cytoplasmique prend la forme d'une bague dont le cytoplasme bleu figure l'anneau, le noyau rouge le chaton et la vacuole incolore occupe le centre : c'est un **trophozoïte**.

En fonction des espèces de Plasmodium les hématies parasitées sont différentes ; en effet *P. vivax* et *P. ovale* parasitent surtout les hématies jeunes (les hématies parasitées seront plus grosses que celles qui ne le sont pas), *P. malariae* les plus mûres (les hématies parasitées seront plus petites que celles qui ne le sont pas) et *P. falciparum* celles de tous âges.

Par schizogonie le trophozoïte se divise et se développe en formant un schizonte, lorsque le schizonte atteint son complet développement son noyau se divise et s'entoure d'une masse de cytoplasme, il se forme ainsi un **corps en rosace** dont le **centre est occupé par l'amas pigmentaire et entouré d'un certain nombre de mérozoïtes (variable selon les espèces de plasmodium)**.

Au cours de cette seconde phase le parasite utilise l'hémoglobine du globule rouge pour se développer, celle-ci se dégrade en formant un résidu pigmentaire : l'hémozoïne et on voit apparaître, selon l'espèce plasmodiale, des **granulations de Schüffner (*P. vivax*, *P. ovale*)**, des **taches de Maurer (*P. falciparum*)** ou des **punctuations de Ziemann (*P. malariae*)**.

Cette hématie parasitée éclate, les mérozoïtes sont libérés et le pigment qui se déverse dans le sang est responsable des manifestations pathologiques dominées par la fièvre ; **C'est l'accès thermique de la crise de paludisme**.

L'hémozoïne libérée est phagocytée par les leucocytes polynucléaires ou mononucléaires qui en deviennent mélanifères ; Ils déversent cette charge pigmentaire dans les tissus au niveau des cellules du système réticulo-histiocytaire (cellule de küpffer du foie et histiocytes de la rate).

Chaque mérozoïte libéré va parasiter une hématie saine et on assiste à un nouveau cycle érythrocytaire. L'intervalle de temps qui sépare 2 accès thermiques correspond à la durée nécessaire pour que le mérozoïte atteigne le stade « corps en rosace » ; cet intervalle est de 48 heures (fièvres dites tierces) sauf pour *P. malariae* où il est de 72 heures (fièvres dites quartes).

Après plusieurs cycles schizogoniques érythrocytaires, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué : les **gamétocytes** mâles ou femelles.

Leur présence n'entraîne **aucune manifestation clinique mais le sujet devient « un réservoir »** : l'anophèle sain en piquant cet hôte infesté va **assurer la transmission de la maladie**.

Nb : La taille des hématies parasitées, les formes du trophozoïte, du corps en rosace, des résidus pigmentaires et du gamétocyte permettent en microscopie d'identifier l'espèce plasmodiale en cause.

Annexe 1 : Planches de microscopie.

3.3.2 Chez l'anophèle

C'est chez le moustique que se déroule la **sporogonie** (cycle sexué) : **P'anophèle est l'hôte définitif du Plasmodium**. Ce cycle se déroule en 10 à 40 jours selon la température extérieure et les espèces en cause : au-dessous d'un certain seuil thermique cette sporogonie s'arrête complètement ; la transmission n'est donc plus possible (18°C pour *P. falciparum*, environ 16°C pour *P. vivax*).

Lorsqu'un anophèle femelle pique un homme paludéen, elle ingère toutes les formes circulantes mais **seuls les gamétocytes échappent à la digestion** ; le cycle peut se poursuivre.

Les gamétocytes absorbés, à potentiel sexuel mâle ou femelle, parviennent à l'estomac du moustique et se transforment en gamètes.

Le gamétocyte mâle divise son noyau et subit le phénomène d'ex flagellation c'est à dire qu'il donne naissance à une dizaine d'éléments allongés et mobiles : les gamètes mâles.

Le gamétocyte femelle s'arrondit et devient un gamète femelle ou macro gamète.

La fécondation (gamogonie) donne naissance à l'ookinète, œuf mobile qui traverse la paroi de l'estomac du moustique en formant l'oocyste. Le noyau de l'oocyste se divise un grand nombre de fois, chaque fragment s'entoure d'une couronne de cytoplasme et **devient ainsi un sporozoïte**.

L'éclatement de l'oocyste ou de la cellule hôte libère les **éléments mobiles qui gagnent préférentiellement les glandes salivaires du moustique** : à partir de ce **réservoir** ils pourront être injectés avec la salive lors d'une piqûre infestante.

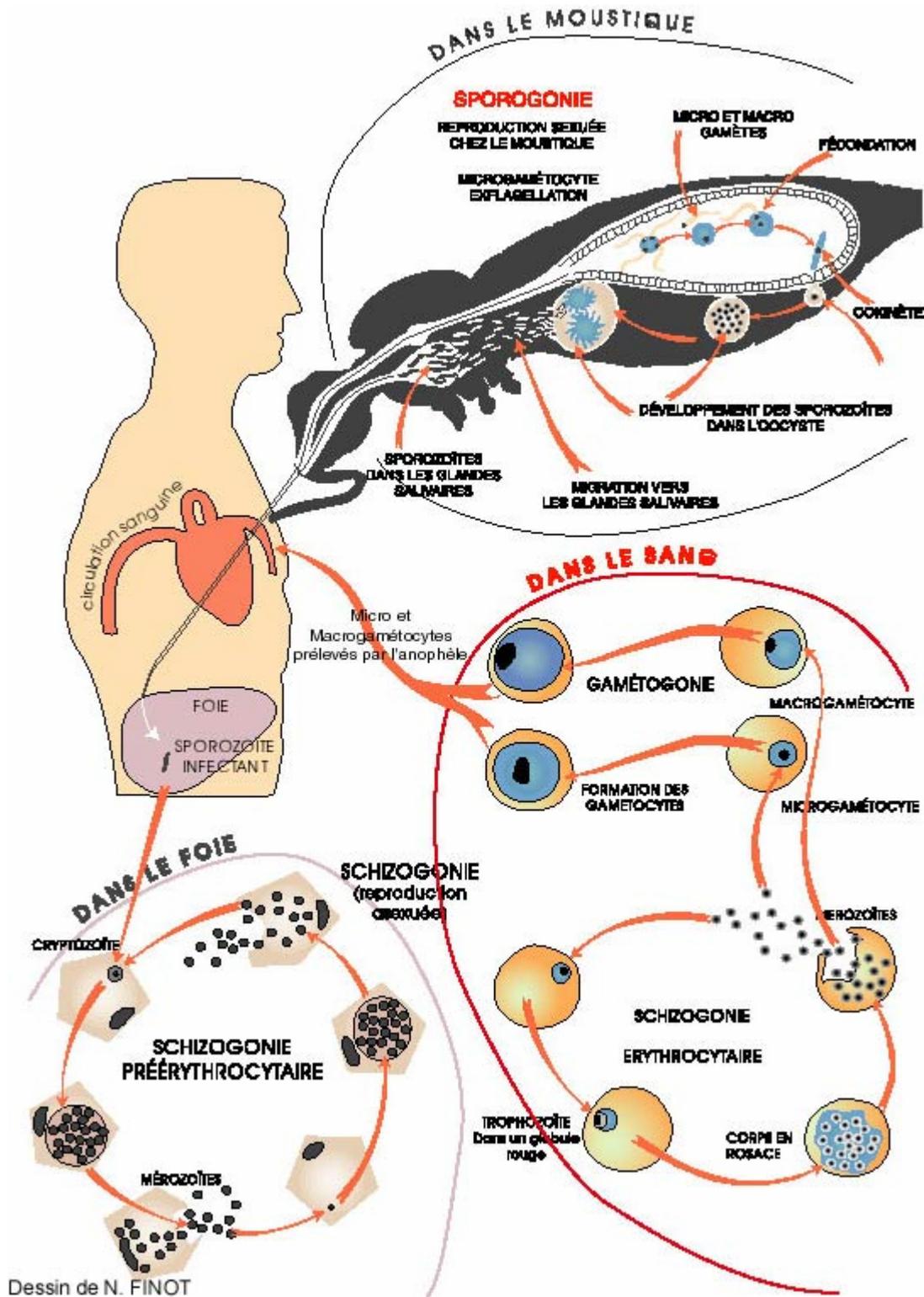


Image 2: Cycle du Plasmodium, Dessin de N. FINOT

3.4 Mode de Transmission

3.4.1 Par l'anophèle

Le paludisme est transmis naturellement par la piqûre de l'anophèle femelle hématophage.

La transmission est fonction des conditions géoclimatiques et de l'importance du contact homme/vecteur c'est à dire de la proximité des gîtes larvaires, du type d'habitat, ainsi que des comportements de l'homme et du moustique.

D'une manière générale les anophèles piquent surtout **pendant la seconde partie de nuit** mais certaines espèces piquent au crépuscule voire en plein jour.

L'activité au long de l'année varie en fonction de la zone climatique considérée :

- En zone équatoriale la température et le degré hygrométrique sont stables tout au long de l'année et les anophèles sont constamment actifs. Le rythme des inoculations étant constant les autochtones ont une bonne prémuniton.
- En zone tropicale (saison sèche/saison des pluies) les anophèles sont nombreux et actifs en saison des pluies. A chaque retour de cette période des pluies on assiste à une flambée épidémique, les autochtones, faute de ré infestation lors de la saison sèche, ont perdu leur prémuniton.
- En zone tempérée l'été est la période d'activité maximale des anophèles.

3.4.2 Autres modes de transmission

La transmission congénitale est possible ; elle est fréquente dans les pays d'endémie palustre.

La femme enceinte est particulièrement vulnérable : la grossesse affaiblit son immunité et la rend plus sensible à l'infection paludique, accroît le risque de maladie, d'anémie sévère et de mort.

Pour l'enfant à naître, le paludisme maternel augmente le risque d'avortement spontané, de mortinatalité, de naissance prématurée et de petit poids de naissance – une des principales causes de mortalité chez l'enfant.

Chaque année en Afrique, 30 millions de femmes enceintes vit dans des zones d'endémie. Cette maladie est une menace à la fois pour elles et leurs enfants : tous les ans, 200 000 nourrissons meurent des suites du paludisme maternel pendant la grossesse¹⁴.

« Le paludisme tue un enfant africain toutes les 30 secondes et demeure l'une des plus graves menaces pour la santé des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés », a déclaré Carol Bellamy, Directeur exécutif de l'U.N.I.C.E.F.¹⁵.

Le paludisme accidentel (ou induit) est aussi rencontré ; il correspond à différentes modalités de transmission sans l'intermédiaire du vecteur.

Il s'agit de transmissions directes par du sang contaminé introduit chez l'homme par différentes voies :

- Le paludisme transfusionnel.
- La transmission par greffes d'organes : en France une femme de 53 ans est morte à la suite d'une greffe cardiaque, le donneur d'origine camerounaise étant atteint de paludisme à *P. falciparum*¹⁶ ; Depuis chaque donneur fait l'objet d'une recherche de paludisme (recherche d'antigènes circulants, frottis mince, goutte épaisse et sérologie).
- Le paludisme nosocomial : il correspond à la contraction du paludisme à l'hôpital par le personnel soignant ou par le patient.
- Le paludisme des toxicomanes : On observe pour la première fois ce mode de transmission en France en 1979 chez un héroïnomanes¹⁷. De tels cas peuvent encore survenir en France mais plus difficilement depuis les nombreuses campagnes de prévention visant à enrayer l'épidémie de S.I.D.A. (diminution des échanges de seringues).

La durée d'incubation est variable et dépend de la quantité d'hématozoaires présente dans le sang contaminé.

3.5 Répartition Géographique

L'épidémiologie du paludisme comporte l'étude de 4 éléments dont la réunion simultanée est indispensable au développement de la maladie.

- La présence d'hommes porteurs, dans leur sang périphérique, des gamétocytes du Plasmodium
- L'existence d'une population d'anophèles vecteurs qui vont puiser ces gamétocytes lors de leur repas sanguin sur l'homme impaludé, assurer la multiplication sexuée du parasite, puis inoculer à l'homme sain, lors d'une nouvelle piqûre, les sporozoïtes qui sont les formes infestantes du Plasmodium.
- La présence d'hommes réceptifs au Plasmodium
- Des conditions écologiques bien déterminées au premier plan desquelles il faut placer les exigences thermiques de l'anophèle et du Plasmodium qu'il héberge.

La répartition géographique actuelle est fonction de ces 4 éléments auxquels on doit ajouter un 5ème facteur qui est l'action humaine sur le milieu.

En effet autrefois le paludisme couvrait la quasi-totalité des terres habitées mais les mesures d'assainissement et la chimioprophylaxie ont permis de réduire ce domaine. C'est ainsi que l'utilisation de la quinine comme fébrifuge en France pour n'importe qu'elle fièvre ou migraine a largement contribué à l'élimination du paludisme.

Actuellement, d'après le B.E.H. N°26-27 (Institut de Veille Sanitaire) du 22 juin 2004,

En Europe

Le paludisme n'existe plus y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans la Fédération de Russie, aux Etats Baltes, en Ukraine, en Belarus et en Turquie (sauf au sud-est); Des réintroductions temporaires peuvent se produire, des cas isolés peuvent survenir (paludisme des aéroports par exemple) mais c'est essentiellement le paludisme d'importation qui sévit.

Proche et Moyen Orient

Le paludisme est encore présent aux Emirats arabes unis, à Oman, en Syrie et dans certaines régions de Turquie (sud-est) (*P. vivax*), mais il s'agit de zones de faible transmission pour lesquelles il est admissible de ne pas prendre de chimioprophylaxie, quelque soit la durée du séjour.

En Afrique

Le paludisme est largement répandu dans toute l'Afrique intertropicale où co-existe *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. malariae* pour une moindre part. Dans certaines zones d'Afrique de l'Est on retrouve aussi *P. vivax*. ; Et à Madagascar les 4 espèces de Plasmodium sont présentes.

En Afrique du Nord le paludisme est devenu rare ; il a été éradiqué de Tunisie, d'Égypte et de Libye mais il existe encore dans le sud Algérien et Marocain (*P. vivax* et *P. malariae*).

Le paludisme a disparu du Lesotho et d'Afrique du Sud (sauf au nord-est), des Seychelles et des îles de Sainte Hélène et de la Réunion.

Le Cap-Vert et l'île Maurice sont considérés comme des zones de faible transmission (cf. ci-dessus).

En Amérique

En Amérique du Nord il a disparu mais il persiste dans de rares régions du Mexique (*P. vivax* surtout).

En Amérique centrale, il a disparu des Antilles (sauf Haïti), de Cuba, mais ailleurs, Honduras, Nicaragua, Panama (ouest), il est largement présent (*P. vivax*).

En Amérique du Sud (Brésil, Colombie, Venezuela, Guyane, Équateur) il existe d'importants foyers dus à *P. falciparum* (le plus souvent résistant aux amino-4-quinoléines) et à *P. vivax*.

En revanche, il a été éradiqué au Chili, en Uruguay et en Argentine (sauf au nord).

En Océanie

Certaines îles sont atteintes : Nouvelle-Guinée, Îles Salomon, Vanuatu..., d'autres au contraire en sont totalement dépourvues : Nouvelle-Calédonie, Polynésie Française, Nouvelle-Zélande, Samoa, Tonga, Fidji...L'Australie est indemne.

En Asie

Les Maldives, Macao, Singapour, Taïwan, Hongkong et le Japon en sont indemnes.

Les Corées du Nord et du Sud, l'Arménie, l'Azerbaïdjan, l'Ouzbékistan et le Turkménistan sont considérées comme des zones de faible transmission.

En revanche, il existe dans tous les autres pays, particulièrement en Inde (même dans les villes), en Chine du Sud, au Vietnam, au Cambodge, au Laos où *P. falciparum* est souvent résistant aux amino-4-quinoléines ainsi qu'en Thaïlande, au Myanmar (ex-Birmanie), aux Philippines.

La transmission a lieu essentiellement en milieu rural sous forme de foyers disséminés.

Image 3: Le paludisme dans le monde en 2002, selon l'O.M.S.



A : Transmission, généralement très faible, de *P. vivax*, ou *P. falciparum* chloroquinose-sensible.

B : Transmission, généralement peu importante, de paludisme sensible à l'association chloroquine (ou atovaquone) + proguanil.

C : Transmission, généralement élevée de paludisme chloroquinose-résistant. D'où choix' selon l'âge, les antécédents, la tolérance antérieure, les autres traitements en cours, la durée et les conditions de séjour...

- Méfloquine
- Chloroquine (ou atovaquone) + proguanil
- Doxycycline pour les zones frontalières Cambodge/ Myanmar/ Thaïlande.

4 Diagnostic

4.1 Diagnostic d'orientation

4.1.1 Notion de séjour en zone endémique

« Toute fièvre, même modérée, au retour d'un pays tropical, doit faire évoquer le diagnostic de paludisme quelle que soit la prophylaxie utilisée et doit être considéré comme tel jusqu'à preuve du contraire ».

Dans ce cadre une investigation microscopique (frottis sanguin et goutte épaisse) doit être réalisée en urgence ; le traitement du paludisme reposant sur l'identification précise de l'espèce et, pour *P.falciparum*, sur la mesure de la parasitémie (% d'hématies parasitées).

4.1.2 Clinique

En pathologie d'importation apparition d'un **ensemble de symptômes réunis sous le nom d'« embarras gastrique fébrile »** : fièvre d'apparition brutale souvent précédée de quelques jours de malaise mal défini, de fatigue inexplicée, parfois accompagnée de céphalées et d'états nauséux.

En zone d'endémie, l'immunité (parasitémies souvent asymptomatiques) et les infections mixtes embrouillent le tableau clinique. Les diagnostics différentiels (fièvres d'origine palustre par rapport aux autres causes infectieuses bactériennes ou virales) sont nombreux et souvent difficiles à préciser dans un centre de santé rural, faute de disposer d'examen biologiques.

4.2 Diagnostic biologique non spécifique

Il ne s'agit pas d'un diagnostic de certitude ; ce dernier est surtout utile pour surveiller l'apparition des formes graves.

Anémie hémolytique toujours présente, elle est d'intensité variable. Elle est due à la lyse des hématies parasitées associée à des destructions prématurées par des phénomènes d'immuno-hémolyse et d'auto-immunisation.

La Thrombopénie est constante dans le paludisme à *P. falciparum* mais elle est aussi présente, à un degré moindre, lors des accès à *P. vivax* et *P. ovale*

Le paludisme grave à *P. falciparum* provoque une **hypoglycémie** (consommation du parasite) pouvant être **majorée par un traitement à base de quinine**.

Le cholestérol est presque toujours diminué et les triglycérides augmentés dans les premiers jours de l'accès. Il faut quelques semaines pour la normalisation après traitement.

Le paludisme est d'habitude associé à un taux normal ou bas de leucocytes. L'hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles peut être observée pendant la phase terminale de la maladie. La fonction hépatique est souvent altérée dans les paludismes aigus alors que la fonction rénale l'est dans les paludismes chroniques. *P. malariae* est parfois responsable d'un syndrome néphrotique (albuminurie élevée et hypoalbuminurie).

4.3 Diagnostic biologique spécifique

4.3.1 Le prélèvement de sang

Il est classique de dire que les hématozoaires sont plus nombreux quelques heures après l'accès fébrile, quand les rosaces viennent d'éclater et que les nombreux trophozoïtes jeunes sont présents dans les hématies, mais ceci n'est vrai que pour *P. falciparum* qui doit gagner les organes profonds pour y effectuer sa schizogonie. Par ailleurs il est plus difficile de faire le diagnostic d'espèce au stade indifférencié de trophozoïtes que sur les formes plus évoluées.

En pratique, le traitement devant être instauré en urgence, il convient de faire la recherche de Plasmodium dès qu'elle est demandée, et de la répéter, éventuellement si elle a été négative, quelques heures après un accès fébrile. De même si le diagnostic d'espèce s'avère difficile il est recommandé de faire un second prélèvement 5-6 heures plus tard même si le malade a déjà été traité (l'effet d'un médicament sur la parasitémie n'est pas immédiat).

Il consiste à **recueillir 1 ou 2 gouttes de sang après piqûre au doigt, au lobe de l'oreille ou chez l'enfant au talon** ; rappelons que pour *P. falciparum* la schizogonie intra érythrocytaire ne se fait pas dans la grande circulation mais dans les capillaires profonds.

On peut aussi utiliser du sang prélevé par ponction veineuse sur un anticoagulant comme l'E.D.T.A. (Acide EthylèneDiaminoTétraAcétique) ou à défaut sur du citrate de soude ou de l'héparine. Dans ce cas le diagnostic doit être réalisé dans les plus brefs délais car les parasites s'altèrent, leur nombre diminue, et les hématies se modifient en particulier dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*.

4.3.2 Diagnostics microscopiques = Diagnostic de certitude

Goutte épaisse = examen de référence de l'O.M.S.

Seuil de détection : de 10 à 20 HPM (hématies parasitées par microlitre) (concentre 20 fois plus de parasites qu'un frottis mince)

En revanche la morphologie des Plasmodiums est modifiée et les hématies, dont la morphologie est très utile au diagnostic d'espèce, sont hémolysées ; De plus, les taches de Maurer et les ponctuations de Ziemann ne sont pas visibles ; les granulations de Schüffner le sont inconstamment. Les artéfacts sont fréquents.

Le frottis sanguin

Seuil de détection : 100 HPM soit 0.0025% soit 1 parasite pour 200 champs. Il est nécessaire d'examiner au moins 200 champs microscopiques à l'immersion pour déclarer négatif un frottis ; la parasitémie est alors inférieure à 200 par μl .

La numération parasitaire est un élément primordial à prendre en compte dans la prise en charge du patient ; elle est surtout indispensable dans le paludisme à *P. falciparum*.

Son intérêt est double :

- La gravité de l'affection palustre est liée au nombre d'hématies parasitées. Une parasitémie supérieure à 5% est synonyme d'un risque de neuropaludisme en l'absence de traitement, à l'inverse une parasitémie faible n'exclut pas ce risque (présence possible de formes anciennes dans les organes profonds).

Rq : Dans les régions très infestées, certaines personnes peuvent tolérer des parasitémies très élevées sans présenter de symptômes cliniques et à l'opposé chez les personnes non immunes des parasitémies faibles peuvent donner lieu à des phénomènes pathologiques.

- Surveillance de l'efficacité du traitement surtout en raison de la fréquence de la résistance de *P. falciparum* aux amino-4-quinoléines en Asie du sud-est, en Amérique du sud et en Afrique. On dit qu'un Plasmodium est résistant à un traitement si la diminution de la parasitémie est inférieure à 50% après 24-48 heures de traitement ou si il y a encore des trophozoïtes 72 heures après le début de ce traitement.

En pratique le diagnostic parasitologique d'urgence repose sur ces 2 techniques microscopiques ; Il s'agit de méthodologies simples permettant le diagnostic d'espèce et l'étude de la densité plasmodiale, précises et rigoureuses : l'interprétation est fonction de leur bonne réalisation technique et n'est accessible qu'après un long apprentissage par un personnel très entraîné.

QBC Malaria test (Quantitative Buffy-Coat)

De sensibilité étant égale à celle de la goutte épaisse cette technique est adaptée à l'urgence.

Le principal avantage de la méthode QBC est la rapidité et la facilité des manipulations.

En revanche, elle ne permet ni le diagnostic d'espèce ni la détermination de la densité parasitaire, de plus son coût reste élevé.

Cette technique n'a jamais remplacé ni égalé les techniques microscopiques.

Annexe 2 : Techniques microscopiques.

4.3.3 Détection d'antigènes parasitaires

Principe

Il s'agit de techniques immuno-chromatographiques : des bandelettes de nitrocellulose sur lesquelles sont fixés des anticorps monoclonaux sont utilisées pour réaliser la détection de protéines parasitaires présents dans le sang du malade.

Ces tests ne nécessitent aucun matériel et une formation minimale car leur interprétation est simple. Leur prix n'est pas un obstacle majeur à leur utilisation.

Plus rapide et plus sensible que la microscopie, **ces tests n'apportent pas de données quantitatives**. Pour le diagnostic du paludisme d'importation, ces tests sont **utilisés en complément de la microscopie** car la spécificité d'espèce des antigènes détectés est une **aide précieuse pour les cas difficiles** (morphologie altérée, forme isolée, chimioprophylaxie, faibles parasitemies surtout en cas d'automédication préalable).

Détection de l'antigène HRP2

Le test **NOW® ICT MALARIA** permet la détection de l'antigène HRP2 (Histidine Rich Protein 2, glycoprotéine spécifique de *P. falciparum* exposée à la surface du globule rouge parasité et activement sécrétée par les parasites intracellulaires) et d'un antigène commun aux 4 espèces de Plasmodium ceci permet donc de différencier une infection à *P. falciparum* d'une infection à *P. malariae*, *P. vivax* ou *P. ovale*.

Ce test offre une **bonne sensibilité**, même en dehors du pic fébrile, pour les formes asexuées de *P. falciparum*, avec une limite de détection de 60 HPM¹⁸ qui peut descendre à 4 parasites par µl entre les mains d'un opérateur expérimenté ; **En pratique la recherche d'HRP2 est toujours positive si la densité parasitaire est supérieure à 0.01%.**

Le problème avec les tests basés sur la détection d'HRP2, c'est que même après un traitement efficace, il subsiste une antigénémie à HRP2¹⁹ qui fait que ce type de test n'est pas indiqué pour la mise en évidence d'un échec thérapeutique.

En zone d'endémie, la détection de l'antigène HRP2 semble répondre aux critères techniques de l'O.M.S. caractérisant un test de diagnostic de *P. falciparum* adapté aux structures de soins périphériques ne disposant pas de microscope et de personnel qualifié (mais le coût reste élevé) ; elle permet ainsi de limiter les trop nombreux traitements présomptifs inadaptés responsables de l'augmentation des résistances aux antipaludéens.

Détection de la pLDH (lactate déshydrogénase parasitaire)

Ce test est basé sur la recherche de la lactate déshydrogénase, enzyme spécifique du parasite.

La version **OptiMal2®** permet de faire le diagnostic des 4 espèces de plasmodium.

L'avantage est que ce test ne donne plus de résultats systématiquement positifs après un traitement efficace²⁰.

C'est un test simple, sensible, spécifique, mais dont le prix reste élevé ; il est donc moins utilisé.

4.3.4 Diagnostic Indirect (Sérologique)

Il s'agit de détecter la présence d'anticorps spécifiques grâce à des techniques immunologiques (immunofluorescence, hémagglutination, E.L.I.S.A., immunotransfert).

La sérologie n'a pas sa place dans le diagnostic des accès palustres : délais des résultats, difficultés d'interprétation, coût..., de plus elle ne permet pas de différencier une infection en cours d'un paludisme antérieur.

En revanche on l'utilise :

- en cas de parasitémie nulle et de fièvre d'origine inconnue
- en cas de prise d'antipaludique préalable à la démarche diagnostique
- pour le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif
- pour le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre
- dans les centres de transfusions sanguines
- lors d'enquêtes épidémiologiques.

4.3.5 Techniques faisant appel à la biologie moléculaire

Principe : ces techniques sont fondées sur la détection de séquences caractéristiques de l'A.D.N. (Acide désoxyribonucléique) génomique plasmodial à l'aide de sondes d'A.D.N. dénaturé contenant une séquence nucléotidique complémentaire d'une séquence répétitive de l'A.D.N. parasitaire ; La P.C.R. (Polymerase Chain Reaction) améliore les techniques d'hybridation en amplifiant sélectivement une région du génome du parasite.

Ces **techniques ultrasensibles** (seuil de détection : 1 plasmodium dans 10 ml de sang) permettant le diagnostic d'espèce ne sont **pas encore employées en routine** mais elles sont utilisables pour :

- confirmer une infection fortement suspectée par le clinicien mais que le biologiste n'a pu mettre en évidence avec les techniques classiques de diagnostic
- confirmer un pluri parasitisme
- mettre en évidence une espèce différente de celle suspectée en microscopie : ceci remettrait en cause le diagnostic microscopique, dit de certitude
- mettre en évidence une espèce provenant d'une zone endémique qui en est normalement indemne : ceci remettrait en cause certaines données épidémiologiques déjà bien acquises.

5 Formes cliniques

La réponse de l'hôte aux Plasmodies est variable d'un individu à l'autre. Elle dépend de l'espèce plasmodiale et de l'intensité de l'infestation, de l'hôte et de sa prémunition.

5.1 Rôle de l'immunité

Différents facteurs génétiques ou acquis peuvent modifier l'équilibre précaire entre la multiplication parasitaire et les défenses de l'organisme humain : c'est l'état d'**immunité relative ou prémunition**. Aucune méthode diagnostic ne permet de mesurer cette immunité protectrice.

En zone d'endémie les ré inoculations permanentes permettent aux autochtones d'acquérir cette prémunition en 2 à 5 ans, mais lorsqu'ils ne sont plus soumis à cette pression parasitaire elle s'affaiblit et disparaît en 1 à 2 ans²¹.

Lorsqu'il existe une alternance saison sèche/saison des pluies les autochtones peuvent perdre leur prémunition pendant la période sèche et faire un accès pernicieux au retour de la période humide (2 à 3% d'entre eux²²).

Les individus nés en zone d'endémie, l'ayant quitté quelques temps pour une zone saine, et y retournant ont perdus leur prémunition et sont exposés à un paludisme grave.

Chez l'enfant vivant en zone d'endémie, l'immunité acquise passivement par le transfert partiel trans-placentaire des anticorps de la mère, va être progressivement remplacée par une immunité acquise, déclenchée et entretenue par les parasites inoculés. Ce laps de temps constitue **une période de faiblesse (4 mois à 4 ans)**, pendant laquelle l'enfant non immun peut mourir d'accès grave avec le même risque que l'enfant, à tout âge, contaminé lors d'un court séjour en zone d'endémie.

5.2 Accès de primo invasion

Il atteint un sujet non immun : sujet originaire d'une zone non impaludée récemment arrivé en zone endémique sans être soumis à une protection correcte ou enfant entre 4 mois et 4 ans.

5.2.1 Incubation

L'incubation correspond à la durée qui existe **entre la piqûre infestante et l'apparition des premiers symptômes (cycle intra hépatique)**. Elle est silencieuse et dure en moyenne 10 à 20 jours (durée variable selon les espèces).

5.2.2 Invasion

C'est « **l'embarras gastrique fébrile** » ; La symptomatologie associe :

- Une fièvre d'apparition brutale, élevée (39-40°C), continue,
- Un malaise général avec céphalées intenses, algies musculaires et articulaires diffuses, courbatures,
- Des troubles digestifs (nausées, anorexie, vomissements, diarrhées),
- Parfois une réaction méningée avec raideur de la colonne vertébrale.

L'examen clinique est le plus souvent normal mais les signes de gravité doivent être recherchés : hyperthermie majeure, troubles de la conscience, ictère précoce et intense, insuffisance rénale oligo-anurique.

Correctement traitée, l'évolution est favorable en quelques jours ; non reconnue, elle se fait alors, soit vers la guérison spontanée rare, soit le plus souvent vers des accès simples intermittents (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, parfois *P. falciparum*) ou vers l'aggravation (accès perniciox à *P. falciparum*).

Accès de ré invasion :

Il survient chez des personnes semi immunes, et entraîne des manifestations bien reconnues par le malade, qui souvent s'abandonne à une automédication plus ou moins efficace. Il convient de distinguer deux formes de ré invasion, celle due à l'échec du traitement, et celle due à une ré infestation.

Une étude basée sur le génotypage de certaines protéines par P.C.R. (circumsporöite protein, erythrocyte binding protein, ring infected erythrocyte antigen, merozoöite surface protein 1 et 2) a permis d'être en mesure de distinguer ces deux formes de ré invasion²³. Cette étude démontre que la majorité des accès de ré invasion sont surtout des recrudescences secondaires à l'arrêt d'un traitement standard par chloroquine, car les parasites mis en évidence sont génétiquement identiques à ceux de l'infection primaire²⁴. Cette nouvelle méthode est surtout intéressante dans les zones d'endémie pour détecter les résistances aux traitements.

5.3 Accès simples intermittents

5.3.1 Généralités

Ils font suite à un paludisme de primo invasion négligé, mal ou non traité ou correspondent aux reviviscences schizogoniques dues aux hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*, ou aux formes érythrocytaires de *P. malariae*.

Le rythme de répétition des accès est fonction de l'espèce plasmodiale :

- Pour *P. vivax* et *P. ovale* (parfois *P. falciparum*) : fièvre tierce : accès thermiques à J1, J3, J5..., chaque accès étant séparé par 1 jour d'apyrexie.
- Si cette fièvre tierce est maligne et irrégulière elle fait suite à une primo invasion à *P. falciparum*.
- Pour *P. malariae* : fièvre quarte : accès thermiques les à J1, J4, J7..., chaque accès étant séparé par 2 jours d'apyrexie (schizogonie de 72 heures).

Ils se produisent de façon stéréotypée, le plus souvent en pleine nuit, après une période de prodromes toujours identiques chez un même individu, en 3 phases : frisson/chaueur/sueur.

Frissons : (1 à 2 heures) Sensation de froid intense, avec frissons très violents, la température monte vers 39°C.

L'examen retrouve une splénomégalie, un pouls rapide, une cyanose des extrémités.

Chaleur : (2 à 6 heures) La température est à 40-41°C, la peau est sèche et brûlante. Le patient a chaud, soif, ressent des céphalées et un malaise intense.

Le pouls est rapide, le malade est congestif, la rate diminue de volume.

Sueurs : (1 à 2 heures) Les sueurs peuvent être abondantes ou extrêmement réduites.

La température chute, le malade ressent une sensation de bien-être, mais est asthénique et courbatu.

5.3.2 Complications

Chez les individus impaludés de longue date par *P. malariae* on peut retrouver une atteinte rénale ; la **néphrite quartane réalisant un syndrome néphrotique grave d'origine immune** : présence de dépôts d'IgM et de complément dans les glomérules, et probablement aussi phénomènes d'auto-immunisation.

5.4 Accès pernicieux palustre = Neuropaludisme

5.4.1 Généralités

Il survient chez les sujets non immuns infectés par *P. falciparum* et réalise un tableau d'encéphalopathie aiguë fébrile, il peut y avoir des complications neurologiques, hématologiques, métaboliques et viscérales. Il s'agit d'une **urgence médicale dont l'issue peut être rapidement fatale sans traitement.**

Il existe des causes déclenchantes et aggravantes (hépatite virale, méningite, rougeole...).

5.4.2 Physiopathologie

La malignité du paludisme à *P. falciparum* est liée au fait que la schizogonie intra érythrocytaire se fait, non pas dans le sang périphérique comme pour tous les autres Plasmodiums, mais dans les capillaires profonds, en particulier cérébraux. L'hématie parasitée se couvre de petites protubérances qui la font adhérer à l'endothélium capillaire et l'accumulation de ces micro thromboses provoque une anoxie cellulaire; or les cellules nerveuses sont les cellules qui supportent le moins longtemps cette privation d'oxygène.

On observe aussi, un œdème cérébral, une coagulation intra vasculaire disséminée ou CIVD, des dépôts de complexes immuns et de la toxicité liée au TNF α (Tumor Necrosis Factor α) par des mécanismes complexes.

5.4.3 Clinique

Début

Progressif il est marqué par l'installation d'une fièvre irrégulière, d'un syndrome algique diffus, associé à des troubles digestifs ; Déjà, l'examen clinique peut relever une note neurologique évoquant ce diagnostic d'accès pernicieux.

L'accès pernicieux à début brutal foudroie surtout le jeune enfant et se traduit par une triade symptomatique faite de fièvre, de coma et de convulsions.

Etat

La fièvre est élevée (40-42°C), le pouls est généralement très accéléré.

Les troubles neurologiques

- Les troubles de la conscience sont constants ; ils vont de l'obnubilation au coma profond, calme en général.
- Les convulsions sont fréquentes et sont parfois inaugurales. Elles sont soit généralisées, soit localisées à un hémicorps, isolées, ou répétées aboutissant à un état de mal convulsif. Par leur répétition (plus de 2 par 24 heures) et la durée de la phase post-critique, elles diffèrent de la simple convulsion hyper pyrétique de l'enfant.
- Les troubles du tonus : le malade atteint d'accès pernicieux est généralement hypotonique. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent abolis.
- Les troubles psychiques sont observés chez les adultes non comateux : confusion mentale, désorientation, troubles du langage, délire ou anxiété. Chez l'enfant, ces signes sont plus difficiles à apprécier.
- Les troubles cérébelleux se traduisent par une démarche ébrieuse.
- Les signes méningés sont fréquents et imposent une ponction lombaire (hyperlymphocytose et hyperprotéinorachie modérées).

Les manifestations viscérales

La splénomégalie est inconstante ; lorsqu'elle existe, elle est modérée et d'apparition tardive. Elle atteste d'une réaction de défense du système monocytaire, de bon pronostic.

L'hépatomégalie est fréquente surtout chez l'enfant et constitue un signe de mauvais pronostic. L'ictère hémolytique est peu fréquent, il témoigne de la souffrance hépatique (intense, il est de mauvais pronostic).

L'hypoglycémie aggrave la souffrance cérébrale.

L'anémie est un facteur aggravant des signes neurologiques ; elle est de mauvais pronostic et impose une transfusion en urgence.

Un œdème pulmonaire avec syndrome de détresse respiratoire aiguë est parfois observé au 2^{ème} ou 3^{ème} jour d'évolution sous traitement.

L'insuffisance rénale fonctionnelle est habituelle mais cède à la réhydratation.

Evolution

Non traité, l'accès pernicieux est fatal en 2 ou 3 jours ; correctement traité, la mortalité reste lourde (10 à 30%). La guérison se fait sans séquelle, sauf parfois chez l'enfant (troubles neurologiques).

5.4.4 Pronostic

Outre le terrain, le principal élément de mauvais pronostic est le retard diagnostique et thérapeutique.

Annexe 3 : Critères de définition du paludisme grave selon l'O.M.S.

Critères de gravité et complications du paludisme à *P.falciparum* selon l'O.M.S, Bruneel F.

Parasitémie positive à *P. falciparum* (la négativité n'est pas un critère d'exclusion) et une ou plusieurs des 10 manifestations suivantes :

Neuropaludisme : coma stade II ou plus ; score de Glasgow <10

Crises convulsives généralisées, répétées (plus de 2 par 24Heures, plus de 15 minutes de phase post-critique)

Anémie grave (normocytaire, Ht <15%, Hb <5g/dL)

Insuffisance rénale aiguë (diurèse <400mL/24H, créatinine >265µmol/L)

Œdème pulmonaire lésionnel (ou syndrome de détresse respiratoire aiguë)

Hypoglycémie (<2.2mmol/L ou 0.4g/L)

Collapsus circulatoire

Hémorragie diffuse (ou C.I.V.D.)

Hémoglobinurie macroscopique

Acidose métabolique (pH <7.25 ou bicarbonates <15mmol/L).

Certains critères, dits mineurs, sont à rechercher systématiquement mais ne permettent pas à eux seuls de retenir le diagnostic de paludisme grave, définissant l'accès pernicieux :

Somnolence marquée, obnubilation, coma vigile

Prostration, asthénie intense

Hyperparasitémie >5%

Ictère clinique et/ou bilirubine totale >50µmol/L

Fièvre >40°C.

Certains terrains sont à prendre en compte dans l'évaluation initiale :

Femme enceinte (pour la mère et pour l'enfant)

Sujet non immun quelque soit son âge

Sujet âgé ou porteur d'une pathologie chronique évoluée

Petit enfant (non immun).

5.5 Autres formes de paludisme

5.5.1 Paludisme viscéral évolutif

C'est la **forme subaiguë ou chronique de l'infection palustre**.

Il survient chez des sujets insuffisamment prémunis et exposés à des infestations répétées : l'individu autochtone sans chimioprophylaxie mais aussi l'expatrié, prenant de la chloroquine et infecté par une souche de *P. falciparum* résistante à ce médicament.

Le tableau associe :

- Une anémie avec pâleur, asthénie, souffle anorganique et oedèmes,
- Une splénomégalie majeure,
- Une élévation thermique autour de 37.5-38°C,
- Une altération importante de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement, retard staturo-pondéral chez l'enfant).

En l'absence de traitement, la guérison spontanée est rare et l'aggravation fréquente (cachexie) ; l'accès pernicieux secondaire possible en cas d'infestation à *P. falciparum*.

En revanche, sous traitement l'amélioration est lente mais spectaculaire.

5.5.2 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Devenue exceptionnelle, elle ne constitue pas, à proprement parler, une manifestation du paludisme mais seulement un **syndrome d'étiologie immuno-allergique**.

Elle survient chez un **ancien paludéen à *P. falciparum*** soumis à une chimioprophylaxie par quinine naturelle ou halofantrine, dont le rôle déclenchant immédiat est en règle général relevé.

Cliniquement :

- Début brutal avec lombalgies violentes, état de prostration, fièvre et vomissements,
- Apparition d'un ictère hémolytique avec collapsus et oligo-anurie faite d'urines porto (hémolyse intravasculaire et tubulopathies aiguës).

Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse ; la mort survient dans 30% des cas.

6 *Prophylaxie*

6.1 Protection contre les vecteurs

Sans piqûre d'anophèles, pas de paludisme : la lutte contre les moustiques est donc la première ligne de défense dans la prévention du paludisme.

6.1.1 Protection mécanique

Les anophèles piquant habituellement entre le coucher et le lever du soleil, c'est pendant cette période que la protection doit être maximale.

- Porter des vêtements longs et clairs dès le coucher du soleil.
- Dormir dans des pièces dont les ouvertures (portes, fenêtres) sont protégées par des grillages ou des moustiquaires en bon état. Si les moustiques peuvent pénétrer dans la chambre, placer une moustiquaire au-dessus du lit.

Ces mesures mécaniques de protection sont capitales pour réduire l'exposition aux piqûres mais malgré tout, insuffisantes à elles seules, pour la prévention du paludisme ; il est nécessaire d'utiliser en plus des insecticides.

La présence de la climatisation, qui réduit l'agressivité des moustiques mais qui ne les empêche pas de piquer, ne doit pas dispenser d'utiliser des insecticides.

6.1.2 Protection chimique

Généralités

Les répulsifs repellents ou insectifuges sont jusqu'à présent considérés en France comme des produits de cosmétique et d'hygiène corporelle ; c'est à dire qu'ils ne sont pas soumis à la réglementation qui s'applique aux médicaments et, a fortiori, aux spécialités pharmaceutiques (pas d'A.M.M.), ni même à celle qui concerne les insecticides et les acaricides. Pour les répulsifs il n'est demandé aucune preuve d'efficacité et seuls des essais de tolérance effectués chez l'animal sont obligatoires.

L'efficacité du produit dépend :

- Du genre et de l'espèce de l'insecte : les différents principes actifs utilisés dans les répulsifs sont inactifs sur les punaises, les abeilles, les guêpes et les frelons.
- De la température : la transpiration, la prise de douches ou de bains obligeront à un renouvellement fréquent des produits.
- Du ou des principes actifs. Les produits mixtes n'ont pas montré d'efficacité supérieure.
- De leur concentration : l'efficacité anti-anophélienne dépend de la concentration du principe actif contenu dans le produit commercialisé. Dans une même marque de produits, la concentration en principe actif varie selon la présentation : lotion, crème, spray ou stick.

L'application du produit doit se faire dès le coucher du soleil sur toutes les parties du corps découvertes, visage compris, ainsi que les parties pouvant se trouver découvertes à l'occasion de mouvements ; ces produits pouvant être toxiques, il est indispensable d'éviter tout contact avec les muqueuses buccales et oculaires.

Précautions et restrictions :

- Pour les enfants, et pour les peaux sensibles, on préférera utiliser un répulsif à base d'EHD à 30%.
- Les répulsifs cutanés sont contre-indiqués chez la femme enceinte.
- La formulation de ces produits présente souvent des adjuvants pouvant être allergisants.

Les produits

6.1.2.1.1 Peau et corps

Essences naturelles

huile essentielle de citronnelle

- protection 1/4h à 1 h
- risque d'allergie, de photosensibilisation

citrodiol (efficacité comparable à celle du DEET), Mosi-Guard Naturel®

- protection de 6h, 3h si transpiration
- à éviter chez l'enfant (concentration maximale de 15%), la femme enceinte et sur une surface cutanée importante.

Produits synthétiques

Ceux qui contiennent du DEET, du 35/35, de l' EHD ou du DMP ont prouvé leur efficacité.

Tableau II: Molécules utilisées dans les repellents et leurs principales caractéristiques

	Concentration optimale	Durée de protection	NO.M.S. de spécialités
Diéthyltoluamide : DEET	35 à 50%	4 à 6 h très stable à la chaleur	Insect écran adulte® Repel insect®
N-butyl-N-acétyl-3-éthylaminopropionate : 35/35	20%	5 à 6 h faible si transpiration	Cinq/Cinq Tropic® Prébutix 25% haute protection® Moustifluid zones infestées®
Ethylhexanediol : EHD	30 à 50%	2 h	Insect écran enfant® Mousticologne zones infestées® (+DEET)
Diméthylphtalate : DMP	40%	1 h ½ altérée en conditions tropicales	Souvent en associations

De la même façon, la durée de la protection, qui est fonction du produit, de sa concentration et de la température extérieure, varie de 1 à 6 heures.

6.1.2.1.2 Vêtements – tissus

Il s'agit d'insecticides efficaces contre moustiques, phlébotomes, tiques, puces, poux...

Les tissus (vêtements, tentes) peuvent être imprégnés par pulvérisations (sprays) ou par trempage.

L'insecticide est efficace environ 6 semaines, et résiste aux lavages (5 pour le coton, 2 pour le polyester).

- Pyréthrinoïdes : Permethrine ; Insect écran vêtement®, Insect écran voilage®, Moustidose spray tissu®, Moustifluid lotion tissus et vêtements®...
- Pseudo pyréthrine : Etofenprox ; Biovectrol®

La moustiquaire imprégnée d'insecticides assure la meilleure protection contre les piqûres de moustiques nocturnes. Elle doit être en bon état (sans trous) et utilisée correctement, soit bordée sous le matelas, soit touchant le sol.

On peut se procurer des moustiquaires déjà imprégnées (Modul Aid Pharma Voyage®, Cinq sur Cinq®, Mousticologne® ; certaines sont dites «à Longue durée d'action»: Olyset Net®, Permanet®) ou les imprégner soi-même avec des kits d'imprégnation disponibles en pharmacie (modalités d'utilisation selon le fabricant).

La rémanence du produit est de 6 à 8 mois.

Produits d'imprégnation :

- Perméthrine : Insect écran®, Repel insect®
- Deltaméthrine: 5/5®, K-Othrine®
- Lambdacyhalotrine : IcoNet®
- Cyfluthrine : Biovectrol®
- Etofenprox : Biovectrol®

6.1.2.1.3 Autres

Le soir, dans les chambres, utiliser des **diffuseurs électriques** (pyréthrinoïdes) avec tablettes (6 à 8 heures) ou flacon de liquide (1 mois), ou des bombes insecticides.

A l'extérieur ou dans une pièce aérée, on peut utiliser des **tortillons fumigènes** (serpentins) à base de pyréthrinoïdes ou d'organochlorés.

6.2 Prendre une chimioprophylaxie

Le choix de la prophylaxie médicamenteuse tient compte :

- Des zones visitées (classées en groupes 1, 2, et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil),
- De la saison,
- De la durée et des conditions du séjour,
- De la personne : âge, antécédents pathologiques, interaction médicamenteuse, possible intolérance aux antipaludiques, grossesse (ou éventualité).

La prévention médicamenteuse fait appel à 5 molécules réparties dans différentes spécialités pharmaceutiques :

- chloroquine 100 ou 300 mg, **Nivaquine®** 100 ou 300
- proguanil 100mg, **Paludrine®**
- chloroquine 100 mg – proguanil 200mg, **Savarine®**
- atovaquone 250mg – proguanil 100mg, **Malarone®**
- atovaquone 62.5mg – proguanil 100mg, **Malarone pédiatrique®**
- méfloquine 250mg, **Lariam®**
- doxycycline 100mg, **Doxypalu®**

Depuis le 7 janvier 1999 tous les médicaments antipaludéens en France sont délivrés par les pharmaciens sur présentation d'une prescription médicale. Aucun n'est remboursé par la Sécurité Sociale française pour la prévention du paludisme.

La chimioprophylaxie doit être efficace dès l'arrivée en zone d'endémie ; pour cela la première prise doit se faire **la veille de l'arrivée dans cette zone** sauf avec le Lariam®, qui nécessite une première prise 10 jours avant le départ (appréciation de la tolérance).

D'autre part, elle doit être poursuivie **pendant toute la durée du séjour et pendant les 4 semaines qui suivent le retour** sauf avec la Malarone®, qui n'est poursuivie que 7 jours après avoir quitté la zone d'endémie.

Quelque soit l'antipaludique choisi, il est préférable de prendre ce médicament au cours d'un repas, ceci afin d'éviter d'éventuelles intolérances gastriques.

Annexe 4: Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, d'après le B.E.H. N°26-27 du 22 Juin 2004.

6.2.1 Cas particulier des zones de transmission faible

Afrique : Algérie, Maroc, Cap-Vert, Ile Maurice,

Asie : Arménie, Azerbaïdjan, Corée du Sud, Corée du Nord, Ouzbékistan, Turkménistan,

Proche et moyen orient : Emirats Arabes Unis, Oman, Syrie et Turquie

Dans ces zones, d'autant plus qu'il s'agit d'un court séjour (inférieur à 7 jours, durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*), il est admissible de ne pas prendre de chimioprophylaxie, à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustiques et d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre.

6.2.2 Pays du groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance

Chez une personne pesant au moins 50kg : Nivaquine®100, un comprimé par jour (il est possible de prendre Nivaquine®300 : un comprimé 2 fois par semaine).

Chez l'enfant (ou la personne de poids inférieur à 50kg) la posologie est de 1.5mg/kg/jour ou 10mg/kg/semaine.

La Nivaquine® est autorisée chez la femme enceinte.

6.2.3 Pays du groupe 2 : zone de chloroquino-résistance

Chez une personne pesant au moins 50kg : Nivaquine®100, un comprimé chaque jour et Paludrine®, deux comprimé par jour en une seule prise ou Savarine®, un comprimé quotidien.

La Malarone® peut être conseillée en alternative : un comprimé par jour chez les personnes pesant au moins 40kg.

Chez l'enfant (ou la personne de poids inférieur à 50kg), Nivaquine ®: 1.5mg/kg/jour et Paludrine® : 3mg/kg/jour ; la Savarine® n'ayant pas de présentation adaptée à l'enfant.

La Malarone® pédiatrique (atovaquone 62.5mg, proguanil 100mg) est maintenant disponible en pharmacie, elle peut donc être utilisée pour prévenir la survenue de crises de paludisme chez l'enfant de 11 à 40 kg.

Posologie : comprimé(s) à prendre, à heure fixe, **au cours d'un repas** ou lors de la prise d'une **boisson lactée**.

- De 11 à 20 kg : 1 cp pédiatrique/j.
- De 21 à 30 kg : 2 cps pédiatriques/j
- De 31 à 40 kg : 3 cps pédiatriques/j

Pour les enfants de plus de 40 kg, il est possible de prendre 4cps/j, mais il est préférable de se référer à la posologie adulte.

On conseille aux femmes enceintes se rendant en zone de chloroquino-résistance d'utiliser la Savarine® ou équivalent, le suivi de grossesses exposées à la Malarone® étant insuffisant pour exclure tout risque avec ce traitement.

6.2.4 Pays du groupe 3 : zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance ou multi résistance

Chez une personne pesant au moins 50kg : Lariam® : un comprimé une fois par semaine.

Chez l'enfant, la posologie est de 5mg/kg/semaine ; le Lariam® n'existant que sous forme de comprimé quadri-sécable dosé à 250 mg il n'est adapté qu'à la prophylaxie des sujets de plus de 15 kg (environ 3 ans).

De même, la Malarone® peut être proposée en alternative (cf. ci-dessus).

Il est déconseillé aux femmes enceintes de se rendre dans ces zones de fortes transmissions et de multi résistance. Si un séjour en pays du groupe 3 est indispensable, une prophylaxie par Malarone® ou Lariam® pourra être envisagée.

Le Doxypalu® peut être conseillé dans les zones de méfloquino-résistance (zones forestières de la Thaïlande, frontalières du Cambodge, du Myanmar et du Laos), ou en cas d'intolérance ou de contre-indication au Lariam®. La posologie est, chez l'adulte, de 100 mg/jour, soit un comprimé quotidien. Pour ces mêmes régions la Malarone® peut être une alternative.

Il ne peut être prescrit qu'au delà de l'âge de 8 ans.

La doxycycline est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre (elle expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait)²⁵.

La doxycycline peut entraîner une photosensibilisation cutanée ; Cependant, les données disponibles, à ce jour, ne font pas état de lésions cutanées, digestifs ou de candidoses vaginales qui pouvaient être craints du fait de l'utilisation d'une cycline. Elles montrent dans l'ensemble une bonne tolérance^{26 27 28 29}.

Selon la commission de transparence (A.S.M.R.), la doxycycline, Doxypalu®, constitue un apport incontestable dans le cadre prophylactique du paludisme dans les pays du groupe 3, dans les zones de résistance à la méfloquine et chez les sujets intolérants au Lariam® ou chez qui ce médicament est contre-indiqué³⁰.

Rq : Pour les séjours prolongés (durée supérieure à 3 mois), il est recommandé aux voyageurs de prendre contact avec un médecin sur place pour évaluer la pertinence et le rapport bénéfice/risque de la chimioprophylaxie.

La chimioprophylaxie, bien qu'indispensable, a ses limites ; elle :

- N'empêche pas l'impaludation ;
- Ne constitue qu'un traitement préventif des accès cliniques ;
- Permet l'apparition d'accès à *P. falciparum* lorsque la prophylaxie est prématurément arrêtée ou lorsque la souche est résistante au médicament utilisé ;
- Ne met pas à l'abri d'un accès de reviviscence à longue échéance de *P. ovale* ou *P. vivax*.

Outre cette prophylaxie individuelle, une prophylaxie collective est mise en place dans les zones impaludées ; elle consiste à :

- Protéger les collectivités : pour les enfants de 0 à 5 ans et les femmes enceintes, un traitement présomptif curatif rapide de tout accès fébrile est actuellement préféré à la chimioprophylaxie systématique afin de ne pas entraver l'apparition de l'immunité et de prévenir l'émergence des chloroquino-résistances. La généralisation de l'utilisation de moustiquaires imprégnées est également proposée.
- Assainir les pays impaludés : cela exige des moyens économiques souvent au-dessus des possibilités des pays en voie de développement (contrôle des marécages, des marigots...).
- Détruire les anophèles : lutte contre les adultes au moyen de dérivés chimiques et plus particulièrement d'insecticides de contact.

Malheureusement, l'apparition d'une résistance des anophèles aux insecticides de contact et d'une résistance des hématozoaires aux antimalariques de synthèse rend difficile cette prophylaxie collective.

7 Modalités thérapeutiques

7.1 Accès simple

Il s'agit d'un accès palustre ne présentant ni troubles de la conscience et / ou du comportement, ni baisse de la tension artérielle, ni anomalie respiratoire, ni élévation des lactates, ni acidose métabolique, ni insuffisance rénale.

Chloroquino-sensible

La primo invasion ou l'accès palustre simple dus à *P. ovale*, *P. vivax* et *P. malariae* ou à *P. falciparum* chloroquino-sensible (éventualité très rare, zone sans chimiorésistance ou prophylaxie insuffisante) se traitent par la chloroquine (Nivaquine®), aux doses adaptées à l'âge, pendant 5 jours.

En cas d'intolérance digestive, on peut administrer de la Nivaquine® IM (Intra-Musculaire). Chez l'enfant, en raison des risques de collapsus, cette voie n'est pas recommandée; au dessous de 5 ans elle est même formellement contre-indiquée.

Grossesse et allaitement : la nivaquine est bien tolérée ; Elle n'est ni tératogène, ni abortive aux doses usuelles.

Tableau III: Posologie de Nivaquine dans le traitement curatif du paludisme chloroquino-sensible

Nivaquine (mg)					
âge	J1	J2	J3	J4	J5
< 1 an	100	100	50	50	50
1-3 ans	150	150	100	100	100
3-6 ans	200	200	150	150	150
6-9 ans	300	300	200	200	200
9-12 ans	400	400	250	250	250
> 12 ans	500	500	500	500	500

Chloroquino-résistant

7.1.1.1.1 Quinine (Quinimax®, Quiniforme®)

Chez l'adulte, comme chez l'enfant :

Per os : 8mg/kg de quinine 3 fois par jour pendant 7 jours (pas de dose de charge).

Par voie IV (Intra-Veineuse) : dans le cas où des nausées ou des vomissements empêchent toute forme de traitement oral, 8mg/kg de quinine diluée dans du sérum glucosé à 5% sur 24 heures; puis un relais per os est possible par de la quinine ou de la méfloquine (s'il existe une possibilité de résistance).

La quinine ne comporte de risque de complications mortelles que du fait d'erreurs d'administration lors d'un usage intraveineux. La quinine par voie orale est habituellement bien tolérée.

La quinine est utilisable pendant la grossesse et l'allaitement ; elle est bien tolérée, n'est ni tératogène, ni abortive aux doses usuelles.

7.1.1.1.2 Méfloquine (Lariam®)

Chez l'adulte, comme chez l'enfant de plus de 5 kg ou plus de 3 mois :

Per os : 25mg/kg répartis en 2 ou 3 prises à 6 ou 12 heures d'intervalle entre chaque prise.

Des antipyrétiques et antiémétiques peuvent être administrés avant la prise de méfloquine afin de réduire les risques de vomissements.

Les complications liées à la méfloquine sont essentiellement neuropsychiatriques et peuvent être sévères. Leur fréquence est assez élevée (1/200 à 1/1 700 traitements curatifs).

Le Lariam® est contre-indiqué pendant la grossesse.

7.1.1.1.3 Halofantrine (Halfan®)

Per os : 3 prises de 8mg/kg espacées de 6 heures, à prendre à distance des repas.

Une 2^{ème} cure au 7^{ème} jour est nécessaire pour réduire les rechutes ; le risque de toxicité cardiaque est alors accru.

L'halofantrine fait peser un risque de complication cardiaque mortelle. Il convient donc d'éliminer les contre-indications suivantes: allongement du segment ST (risques de troubles du rythme mortels), en pratiquant un électrocardiogramme systématique, et grossesse.

L'Halfan est le médicament le plus souvent utilisé en France en pédiatrie du fait de sa présentation galénique adaptée et de sa bonne acceptabilité. Le respect des contre-indications et la surveillance de l'électrocardiogramme limite probablement le risque de complications cardiaques.

7.1.1.1.4 Atovaquone + Proguanil (Malarone®)

Chez l'adulte, comme chez l'enfant de plus de 40 kg ou plus de 12 ans :

Per os : 4 comprimés (250mg + 100mg) par jour pendant 3 jours consécutifs.

Cette association est très efficace mais est aussi très onéreuse.

La Malarone® est utilisable pendant la grossesse et l'allaitement ; elle est bien tolérée, n'est ni tératogène, ni abortive aux doses usuelles.

7.1.1.1.5 Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)

Le Fansidar® peut aussi être utilisé : prise unique de 3 comprimés (500mg + 25mg).

En cas d'intolérance digestive, on donne le Fansidar® en IM : 2 ampoules (400mg + 20mg) chez l'adulte, 1 seule chez l'enfant, à renouveler après 15 jours et faire suivre d'un traitement d'entretien de 2 comprimés tous les 15 jours pendant 6 semaines.

Ce produit est contre-indiqué chez les sujets intolérants aux sulfamides, en fin de grossesse et chez le nouveau-né (système enzymatique immature).

Quelque soit le traitement, il faut, pendant la prise en charge, surveiller le malade : cliniquement (température, tension artérielle, diurèse, coloration des conjonctives et manifestations nerveuses) et biologiquement (degré de l'anémie et de la parasitémie, surveillance des fonctions rénale et hépatique).

« L'analyse bénéfice / risque, conduit le jury de la conférence de consensus 1999, à recommander chez l'adulte :

- *de privilégier la quinine ou la méfloquine dans le traitement de première intention ;*
- *de n'utiliser l'halofantrine qu'avec la plus extrême prudence.*
- *Les emplois simultanés ou successifs de plusieurs des antipaludiques nécessitent des précautions. »*

Peut-on traiter un paludisme sans confirmation parasitologique ? *« Le jury du consensus considère qu'un traitement doit être entrepris, y compris en l'absence de signes de gravité, si la suspicion clinique est suffisamment forte, et même si un premier frottis est interprété comme négatif ou si le résultat n'est pas disponible. »*

7.2 Accès grave (critères O.M.S.)

Traitement étiologique

C'est une grande urgence médicale, nécessitant un traitement rapide et adapté en hospitalisation dans un service de soins intensifs (suivi clinique et biochimique du patient).

7.2.1.1.1 Quinine

La quinine administrée par voie intraveineuse reste l'antipaludique de référence et le traitement de choix dans les formes graves.

Son utilisation nécessite l'hospitalisation en milieu de réanimation, sous surveillance par électrocardiogramme en raison des risques de survenue de troubles du rythme cardiaque lié au faible index thérapeutique et au risque d'accumulation par défaut d'élimination rénale et hépatique.

La quinémie doit être contrôlée régulièrement et doit se situer entre 6 et 12mg/L.

En raison de la survenue fréquente d'hypoglycémie sévère due à l'hyperinsulinisme de la quinine, il convient de répéter les mesures de la glycémie ; il ne faut pas faire de dose de charge de quinine, en cas d'administration préalable de quinine ou de méfloquine au cours des 12-24 heures précédentes.

Deux spécialités à base de quinine sont actuellement disponibles :

- Quinimax® ampoules à 400mg
- Quiniforme® ampoules à 500mg

Voie d'administration : en 3 à 4 perfusions intraveineuses de 4 heures chacune dans du glucose isotonique, de préférence au pousse seringue électrique, afin d'éviter la toxicité liée à une perfusion à débit trop rapide (hypotension, troubles du rythme).

Posologie : La quinine est utilisable chez l'adulte, l'enfant et c'est la seule molécule utilisable chez la femme enceinte. La posologie est de 25mg/kg/24h, avec éventuellement une dose de charge pour les personnes revenant de zone 2 ou 3 ou bien en cas de parasitémie supérieure à 10%.

Le relais per os est pris dès que possible (disparition de l'intolérance gastrique, retour à l'état de conscience) par des comprimés : 8mg/kg de quinine 3 fois par jour pour une durée totale de traitement de 7 jours ; s'il existe une possibilité de résistance le relais peut se faire avec de la méfloquine ou de l'halofantrine.

En cas de contamination en Asie du Sud-Est, la quinine intraveineuse ou per os peut être associée à la doxycycline (100 mg toutes les 12 heures ; indication hors A.M.M.) pendant 7 jours ou en cas de contre-indications aux cyclines, à la clindamycine (10 mg/kg toutes les 8 heures ; indication hors A.M.M.) pendant 7 jours.

7.2.1.1.2 Arthémether

L'arthémether injectable **Paluther®** est indiqué en cas de résistance vraie (paludisme du Sud-Est Asiatique) ou de contre-indication formelle à la quinine.

Ce traitement n'est disponible en France qu'en **autorisation temporaire d'utilisation (A.T.U.) nominative**.

Adultes : 1 ampoule à 80mg, 2 fois par jour par voie intramusculaire, le 1^{er} jour (soit 160mg/jour) ; puis 1 ampoule en une injection IM par jour, les 4 jours suivants (soit 80mg/jour).

Enfants : 1.6mg/kg 2 fois par jour en IM le 1^{er} jour (soit 0.2mL/5kg/jour) ; puis 1.6mg/kg/jour en 1 injection IM les 4 jours suivants (soit 0.1mL/5kg/jour).

Femme enceinte : La grossesse contre-indique ce traitement sauf si la vie de la mère est en danger (prudence pendant l'allaitement).

Les médicaments allongeant le segment QT sont contre-indiqués.

7.2.1.1.3 Autres traitements

Atovaquone-proguanil (Malarone®), l'halofantrine (Halfan®) et la méfloquine (Lariam®) n'existent pas sous forme injectable et ne sont donc pas recommandés dans les formes graves, d'autant que la voie orale est contre-indiquée, chez le patient comateux ou qui vomit.

Traitement symptomatique

- Antipyrétiques : vessie à glace, paracétamol.
- Anti-convulsivants : Valium® ou Rivotril®
- Anti-infectieux : la fréquence accrue de septicémies à bacille Gram négatif⁶¹ par translocation bactérienne et de pneumopathies, lors des formes graves impose de pratiquer des hémocultures et d'instaurer une antibiothérapie présomptive au moindre doute.
- Oxygénothérapie par sonde nasale, voire intubation et ventilation assistée.

- Rééquilibrage hydro électrolytique : apports adaptés à la diurèse (sonde urinaire), à l'état d'hydratation et aux ionogrammes répétés.
- Sonde gastrique en cas de vomissements.
- Transfusion sanguine iso groupe, iso rhésus si l'hémoglobine est inférieure à 8g/dL, voire exsanguino-transfusion dans les cas très graves.
- Traitement de l'insuffisance rénale aiguë avec parfois dialyse.
- Glucosé hypertonique en cas d'hypoglycémie (surtout chez la femme enceinte).
- Nursing : mobilisation, protection des points d'appui, prévention des ulcères de stress...

Ne pas oublier de notifier le cas car le paludisme est une **maladie à déclaration obligatoire**.

7.3 Traitement présomptif

C'est le traitement par le voyageur d'une fièvre suspectée de cause palustre.

Un traitement antipaludique sans avis médical pendant le séjour doit rester l'exception et ne s'impose qu'en l'absence de possibilité de prise en charge médicale dans les 12 heures.

Il doit toujours être l'application de la prescription d'un médecin consulté avant l'exposition. Cette prescription tiendra compte du type de la chimioprophylaxie éventuellement suivie, d'une possible chimiorésistance dans la région du séjour et des contre-indications aux divers antipaludiques.

Si le voyageur est amené à prendre un tel traitement, il doit être informé de la nécessité de consulter, de toutes façons, un médecin dès que possible.

La possession d'un médicament de réserve en zone d'endémie palustre peut se justifier lors d'un séjour de plus d'une semaine avec déplacements en zone très isolée mais aussi dans des circonstances qui incitent à ne plus poursuivre la chimioprophylaxie antipaludique, telles que les voyages fréquents et répétés ou une expatriation très prolongée.

Ce type de traitement ne s'adresse pas, en pratique, à l'enfant, car devant un accès de fièvre ou en cas de suspicion de paludisme, une consultation médicale est impérative, en raison du danger potentiel dont on ne peut laisser l'estimation à des parents.

Le fait de disposer de ce traitement ne dispense pas le voyageur de suivre les conseils prodigués en matière de protection contre les moustiques ou de chimioprophylaxie.

Les membres du jury de la conférence de consensus : « Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum » (14 avril 1999) ont considéré que les seules molécules utilisables pour un traitement de réserve sont : la quinine orale, la méfloquine et l'association pyriméthamine-sulfadoxine (Fansidar®).

L'halofantrine n'est pas indiquée dans ce cadre, sa prescription exige la réalisation avant le départ d'un électrocardiogramme avec mesure de l'espace QT, et son usage est contre-indiqué en association avec de nombreux médicaments, notamment hypokaliémisants ou antiarythmiques.

On doit mettre en garde le voyageur sur l'utilisation spontanée d'autres antipaludiques, non disponibles en France, aisément accessible dans certains pays d'endémie, notamment ceux qui contiennent des dérivés de l'artémisinine en monothérapie. Seul un médecin est habilité à prescrire et à surveiller l'efficacité de ces traitements.

Un traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en France sans avis médical et sans un examen sanguin préalable.

Partie B: Présentation de l'étude

1 Matériels et méthodes

1.1 Objectifs

Le but de cette étude rétrospective est de décrire et d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des cas de paludisme d'importation diagnostiqués au C.H.U. de Nantes entre 1999 et 2003.

1.2 Critères d'inclusion

L'échantillon se compose de l'ensemble des cas de paludisme confirmés par frottis mince et/ou goutte épaisse au laboratoire de parasitologie du C.H.U. de Nantes entre 1999 et 2003, soit un effectif de 245 patients.

1.3 Recueil, saisie et analyse des données

A partir du registre informatique du service nous avons pu obtenir le nombre total de cas de paludisme positifs diagnostiqués au C.H.U. de Nantes ces 5 dernières années, avec pour chaque cas : nom et prénom du patient, date de l'examen parasitologique, espèce en cause.

Outre ces renseignements, la majorité des données de cette enquête descriptive a été recueillie grâce aux fiches de renseignements du C.N.R.E.P.I.A. (ex C.N.R.M.I.).

Annexe 5: Fiche de renseignements émise par le C.N.R.E.P.I.A.

Depuis quelques années le laboratoire de parasitologie de Nantes, grâce à ses externes en Pharmacie, effectue systématiquement, pour chaque cas de paludisme positif recensé, le recueil de données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Ces différentes informations sont obtenues, soit directement auprès du patient, soit, si il est absent ou dans l'incapacité de communiquer, grâce à son dossier médical et sont retranscrites sur les fiches de renseignements prévues à cet effet.

Les fiches sont ensuite envoyées au C.N.R.E.P.I.A. pour exploitation, un double étant conservé dans le service ; l'analyse des fiches de l'ensemble du territoire métropolitain permet l'élaboration d'un bulletin annuel qui révèle la situation nationale par rapport au paludisme d'importation.

Pour cette étude nous avons analysé l'ensemble de ces fiches de renseignements.

Si certaines fiches manquaient ou si les renseignements étaient insuffisants on devait se référer aux dossiers cliniques des patients en se rendant aux secrétariats ou aux archives des services concernés.

Après ce recueil méticuleux, on a enregistré les informations dans une base de données informatique créée à partir du logiciel Microsoft Excel 2000 d'où sont extraits nos différents résultats.

L'ensemble de ce travail abouti à l'étude des variables suivantes :

- Nombre de cas et mois de diagnostique,
- Caractéristiques de la population,
- Pays visités, durées et types de séjours,
- Espèce plasmodiale en cause,
- Clinique et biologie,
- Prise en charge thérapeutique,
- Prophylaxie du voyageur.

2 Résultats

2.1 Variation saisonnière des cas de paludisme d'importation

2.1.1 Evolution du nombre de cas de paludisme d'importation à Nantes

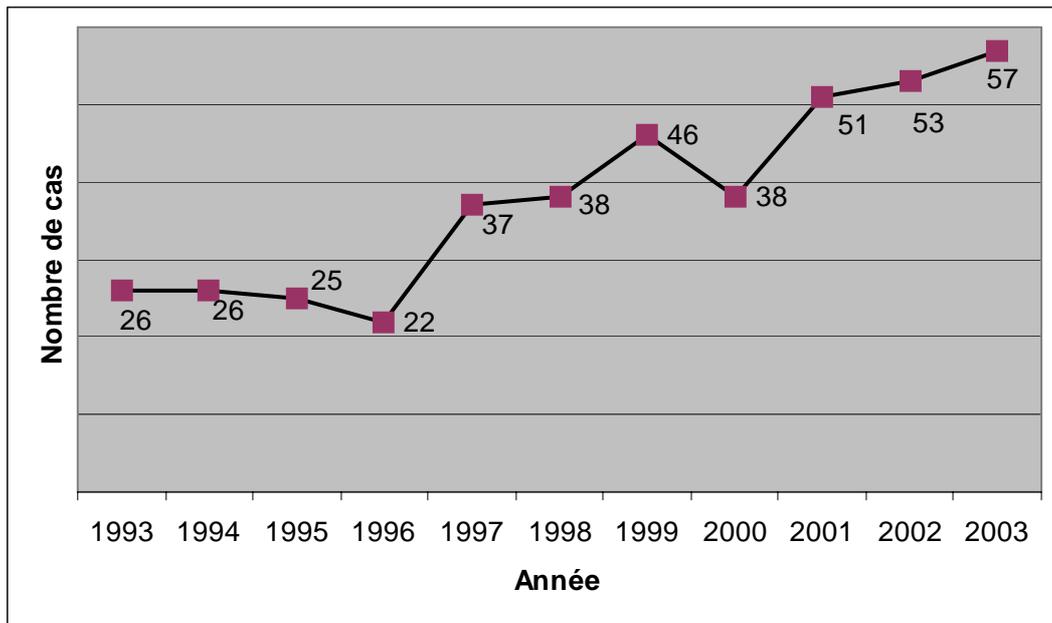


Figure 1: Distribution des cas de paludisme diagnostiqués à Nantes depuis 1993 (N=419)

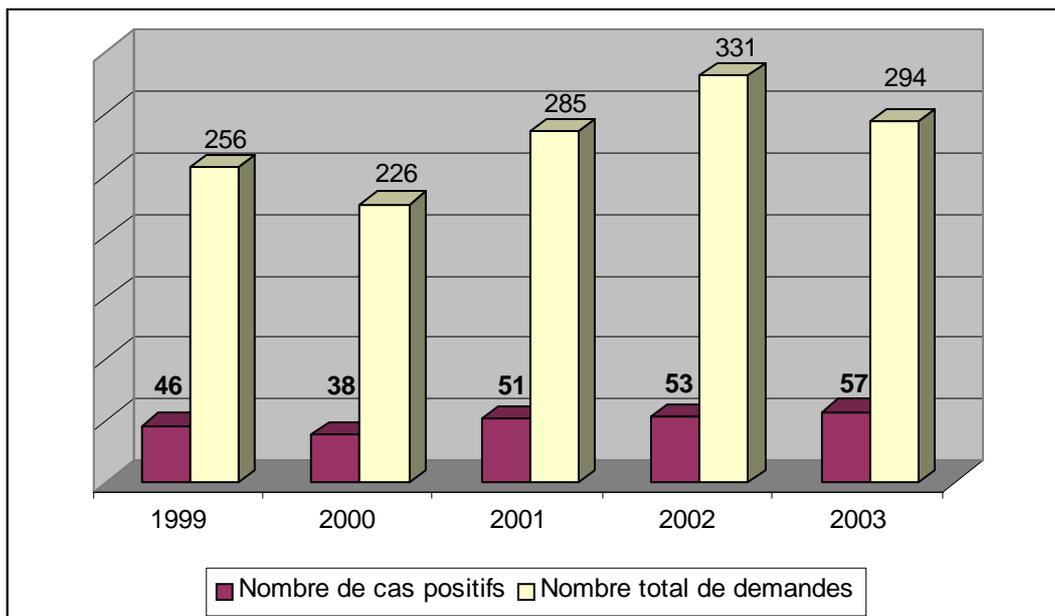


Figure 2: Nombre de cas de paludisme positifs par rapport au nombre total de demandes (1999-2003, N=245)

Entre 1999 et 2003, on diagnostique au C.H.U. de Nantes en moyenne 49 cas par an de paludisme d'importation.

2.1.2 Courbe épidémique

La courbe épidémique retrace la variation saisonnière des cas de paludisme d'importation.

Pour cette figure on distingue *P. falciparum* des autres espèces car sa période d'incubation est relativement stable (de 7 à 12 jours) et qu'il n'existe pas pour cette espèce de crise de reviviscence ; Ainsi la répartition mensuelle des cas reflète bien la période de contamination avec un décalage compris, en général, entre 7 et 12 jours.

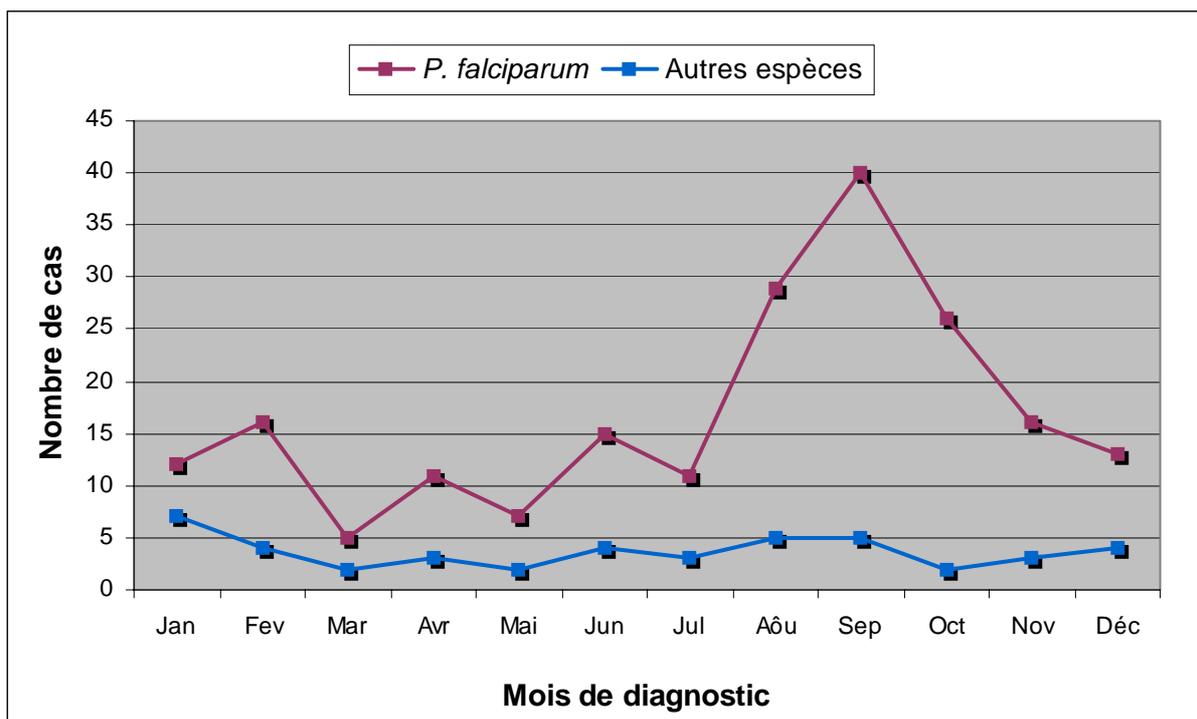


Figure 3: Répartition mensuelle de l'ensemble des cas (1999-2003, N=245)

2.2 La population de l'étude et ses caractéristiques

2.2.1 Age et sexe

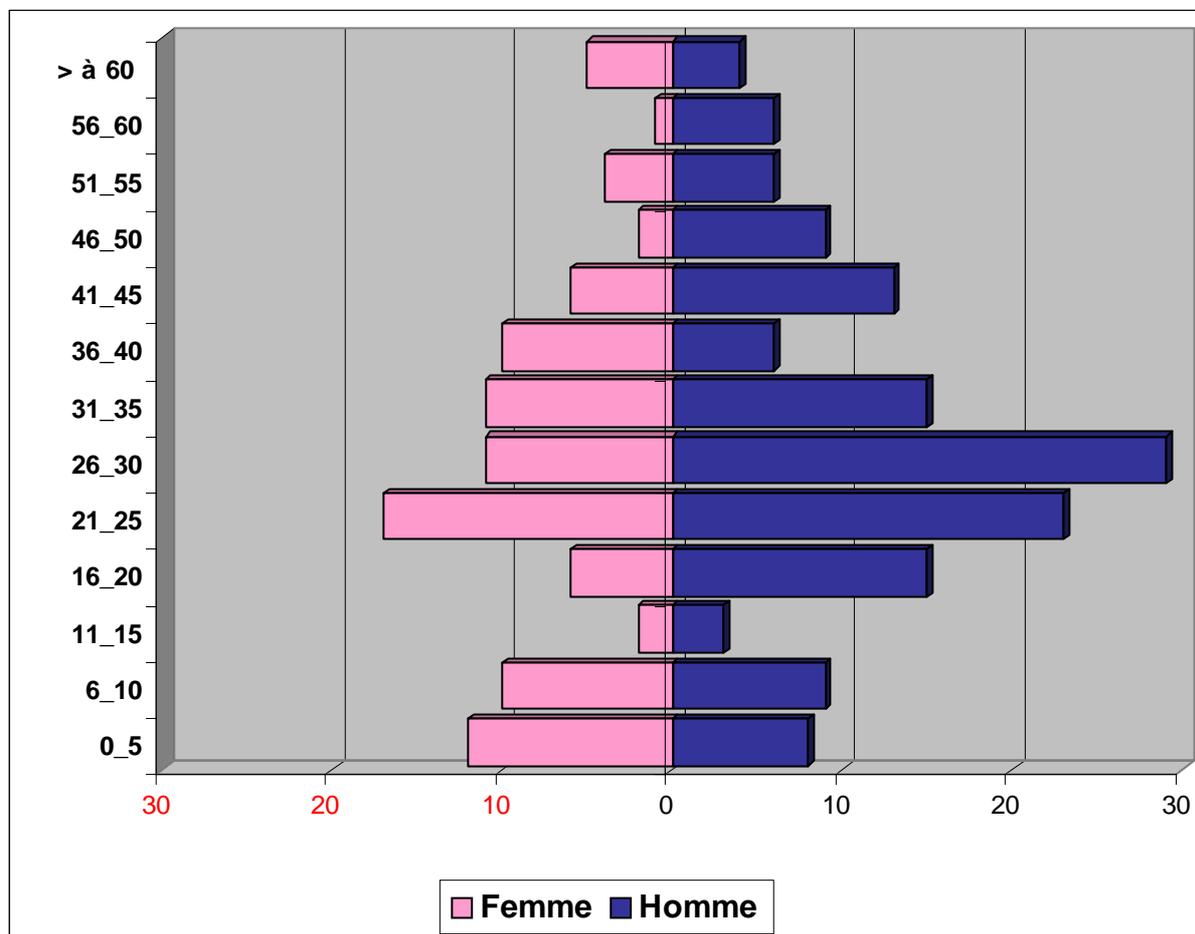


Figure 4: Pyramide des âges (1999-2003, N=245)

Pour l'ensemble de ces données, l'âge du patient est celui pris à la date de diagnostic.

L'âge médian est de 27.4 ans (1 mois – 73 ans).

Chez les femmes l'âge médian global est de 26.5 ans avec une moyenne de 27.6 ± 16.8 ans.

L'âge médian global des hommes se situe à 28.1 ans et la moyenne est de 30.6 ± 15.6 ans.

52% des paludéens ont entre 20 et 40 ans et le sexe ratio dans cette tranche d'âge est de 1.56.

Le sexe ratio Homme/Femme (H/F) global est de 1.47, c'est-à-dire une prédominance masculine.

Les enfants de moins de 15 ans représentent 18% des patients, avec 24 filles et 20 garçons (sexe ratio H/F=0.83).

Les 60 ans et plus ne représentent que 3% des patients.

Tableau IV: Répartition par âge et par sexe (1999-2003, N=245)

Age médian	27.4
Age moyen	29.4 ± 16.1 ans
≤ à 15 ans Dont ≤ à 24 mois	44 soit 18 % 11
> à 15 ans Dont > à 70 ans	201 soit 82% 2
Etendue	1 mois – 73 ans
Sex ratio H/F	1.47

2.2.2 Pays d'origine

A ce propos les données sont insuffisantes pour être exploitées ; sur un grand nombre de fiches ces informations sont manquantes.

De plus dans les fiches de renseignement, lorsque l'origine n'est pas africaine, par défaut on voit souvent NR (non renseigné) alors qu'il s'agit peut être d'un patient d'origine française.

Tableau V: Origine des patients (1999-2003, N=245)

	1999	2000	2001	2002	2003
Afrique	0	6	13	14	18
France	0	24	4	0	0
Non renseigné	46	8	34	39	39
Total	46	38	51	53	57

2.2.3 Lieux présumés de contaminations

Les fiches de renseignements permettent de définir les pays présumés de contamination, en tout 26 pays sont incriminés mais à elles seules L'Afrique de l'Ouest et l'Afrique Centrale regroupent plus de 90% de l'ensemble des cas, seuls 2.9% des cas de paludisme proviennent de l'Amérique Centrale et moins de 1% d'Asie (2 cas sont non renseignés).

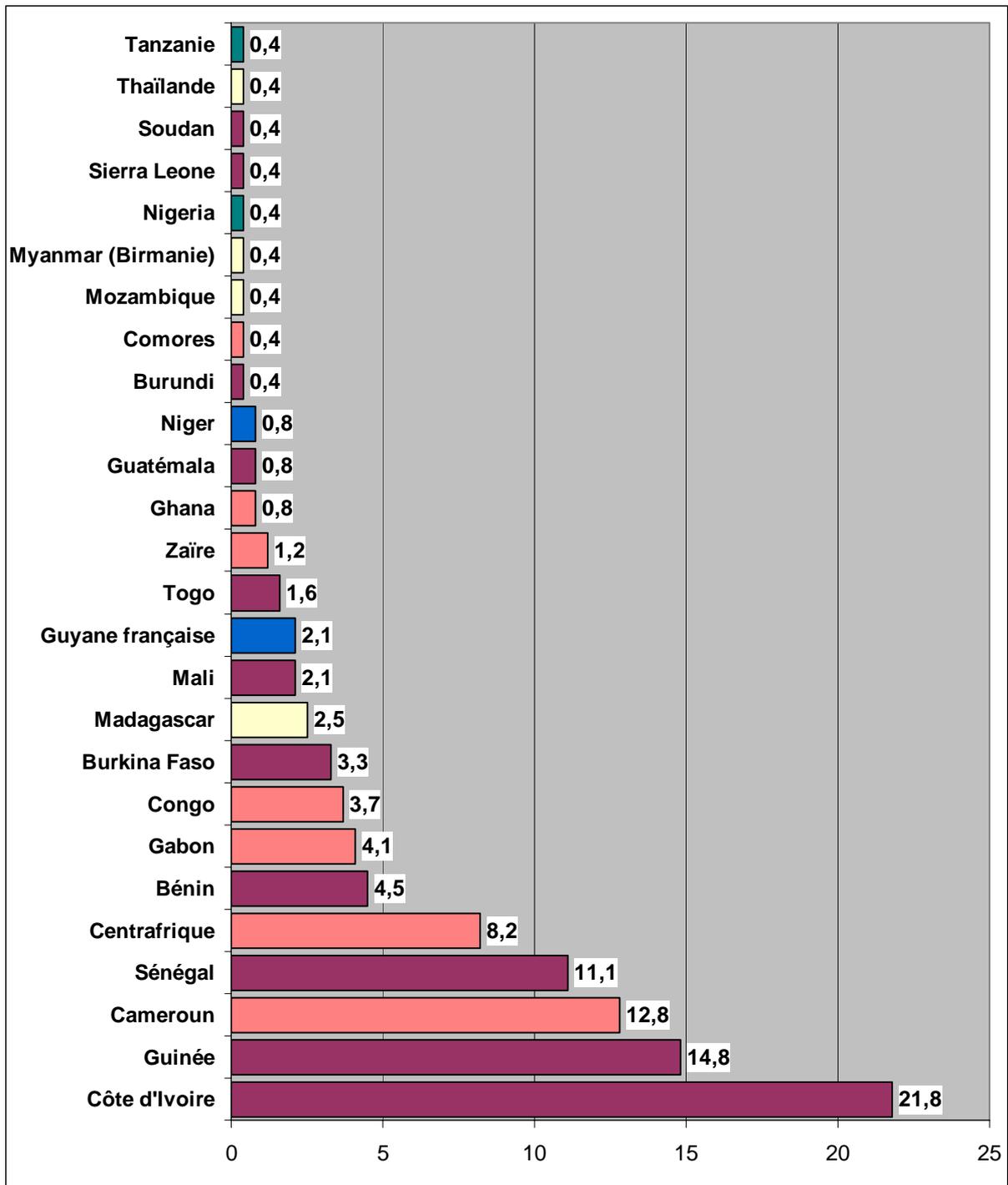


Figure 5: Répartition du pourcentage des cas selon les pays visités (1999-2003, N=243)

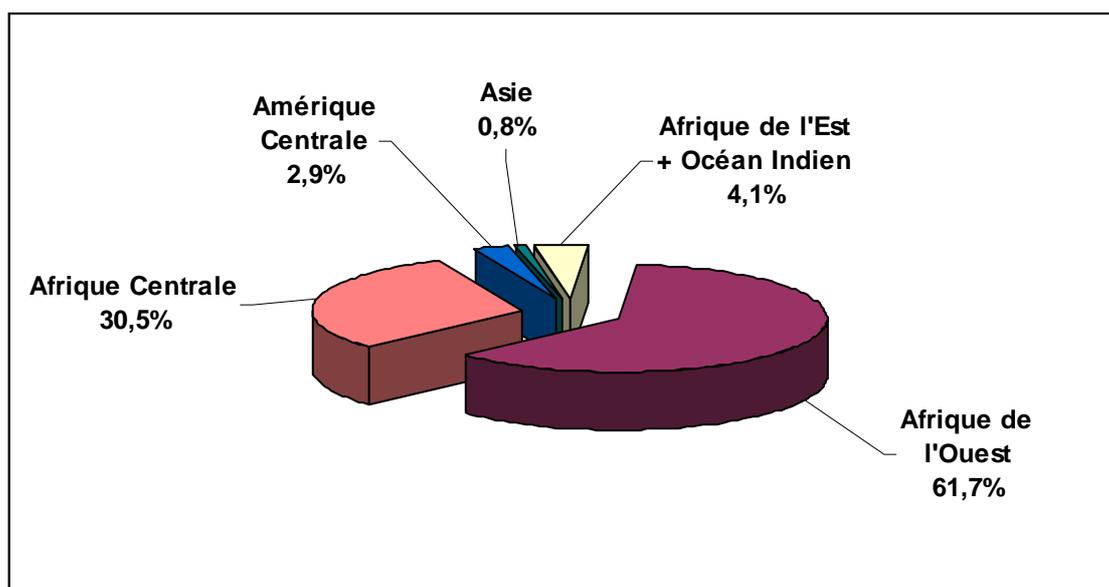


Figure 6: Répartition des zones de contaminations par continents et sous-continent (1999-2003, N=243)

Tableau VI: Répartition des zones de contaminations par continents et sous-continent (1999-2003, N=243)

Afrique de l'Ouest	Côte d'Ivoire	53
	Guinée	36
	Sénégal	27
	Bénin	11
	Burkina Faso	8
	Mali	5
	Togo	4
	Niger	2
	Ghana	2
	Nigeria	1
	Sierra Leone	1
	Total	150 soit 61.7%
Afrique Centrale	Cameroun	31
	Centrafrique	20
	Gabon	10
	Congo	9
	Zaire	3
	Burundi	1
	Total	74 soit 30.5%
Afrique de l'Est et Océan Indien	Madagascar	6
	Comores	1
	Mozambique	1
	Soudan	1
	Tanzanie	1
Total	10 soit 4.1%	
Amérique Centrale	Guyane Française	5
	Guatemala	2
Total	7 soit 2.9%	
Asie	Thaïlande	1
	Myanmar (Birmanie)	1
Total	2 soit 0.8%	

2.2.4 Durées et types de séjour

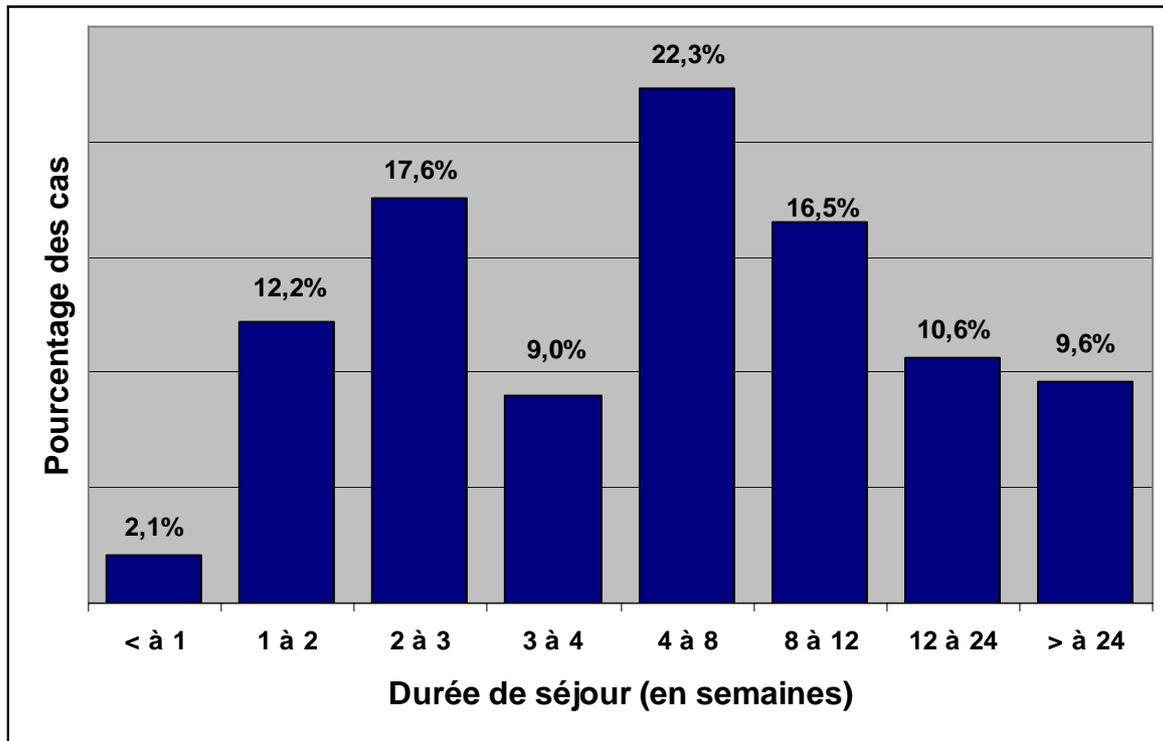


Figure 7: Répartition des cas selon la durée de séjour (1999-2003, N=188)

La durée de séjour (renseignée dans 76.7% des cas soit 188 cas sur 245) est supérieure à 4 semaines dans 59% des cas et est de 1 à 2 mois dans 22.3% des cas.

Globalement, la durée moyenne de séjour est de 80.9 jours (minimum=1 jour, maximum=1796 jours soit un peu moins de 5 ans).

Médiane=30.5 jours ; Moyenne=80.9 ± 182.8 jours.

Si on ne considère que les séjours ≤ à 3 mois, représentant 81.4% des cas (153 cas sur 188 renseignés), la médiane est de 28 jours.

Tableau VII: Caractéristiques globales des séjours ≤ à 3 mois (1999-2003, N=153)

Maximum	3 mois
Minimum	1 jours
Médiane	28 jours
Moyenne ± écart-type	33.16 ± 22.40

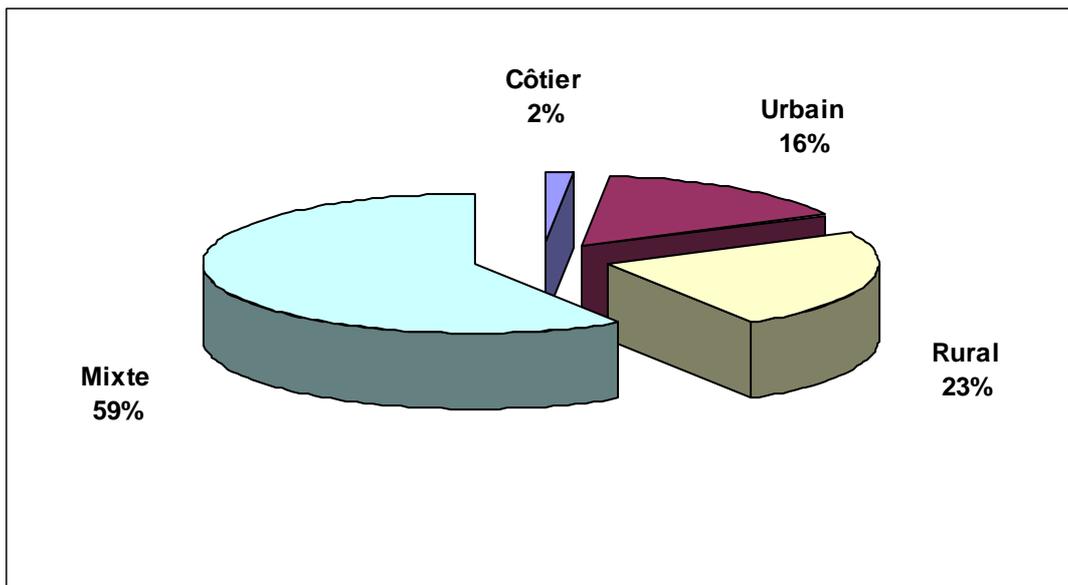


Figure 8: Typologie des séjours (1999-2003, N=56/245 soit 22.9% cas renseignés)

D'après les données, qui ne sont renseignées qu'à 22.9%, la majorité des séjours s'effectue dans des régions dites « mixtes », régions où les caractéristiques urbaines et rurales ne sont pas bien différenciées.

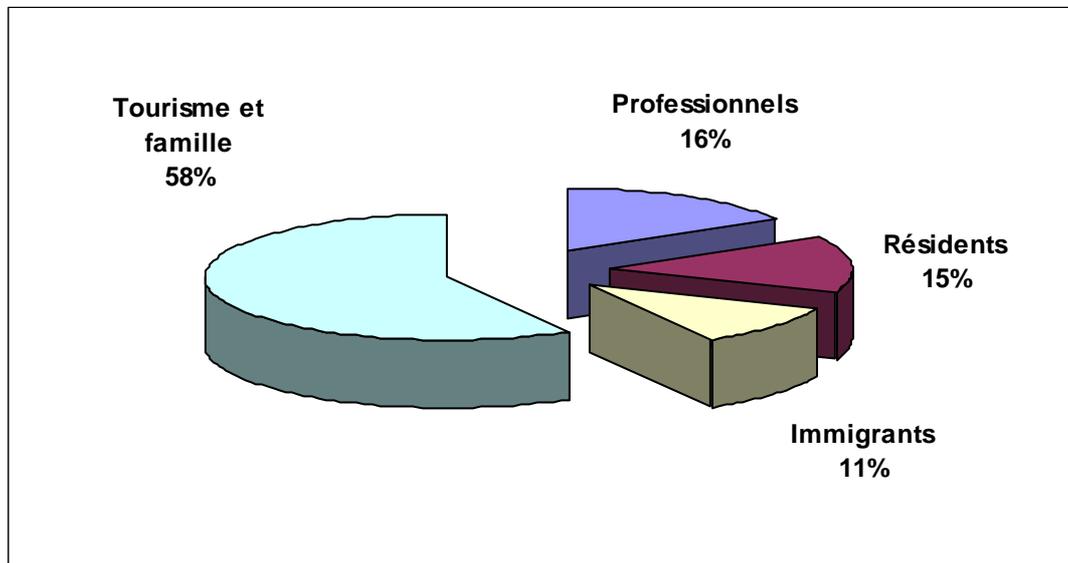


Figure 9: Typologie des voyageurs (1999-2003, N=117/245 soit 47.8% cas renseignés)

D'après ces données, la catégorie « Tourisme et famille » est la plus touchée par le paludisme d'importation (58%); les fiches de renseignement ne sont pas suffisamment détaillées pour pouvoir distinguer les touristes occidentaux des ressortissants africains ayant fait un séjour leur pays d'origine.

Dans 11% des cas, il s'agit de natifs de zone d'endémie arrivant en France pour la première fois ; les « Immigrants », dans 15% des cas d'expatriés français séjournant temporairement en France ; les « Résidents » et dans 16% des cas de personnes se rendant fréquemment en zone d'endémie pour raisons professionnelles (Missionnaires/Coopérants, Militaires expatriés, Personnel navigant & Marins).

Notons que seules 47.8% des réponses sont exploitées.

2.3 Espèces plasmodiales en cause

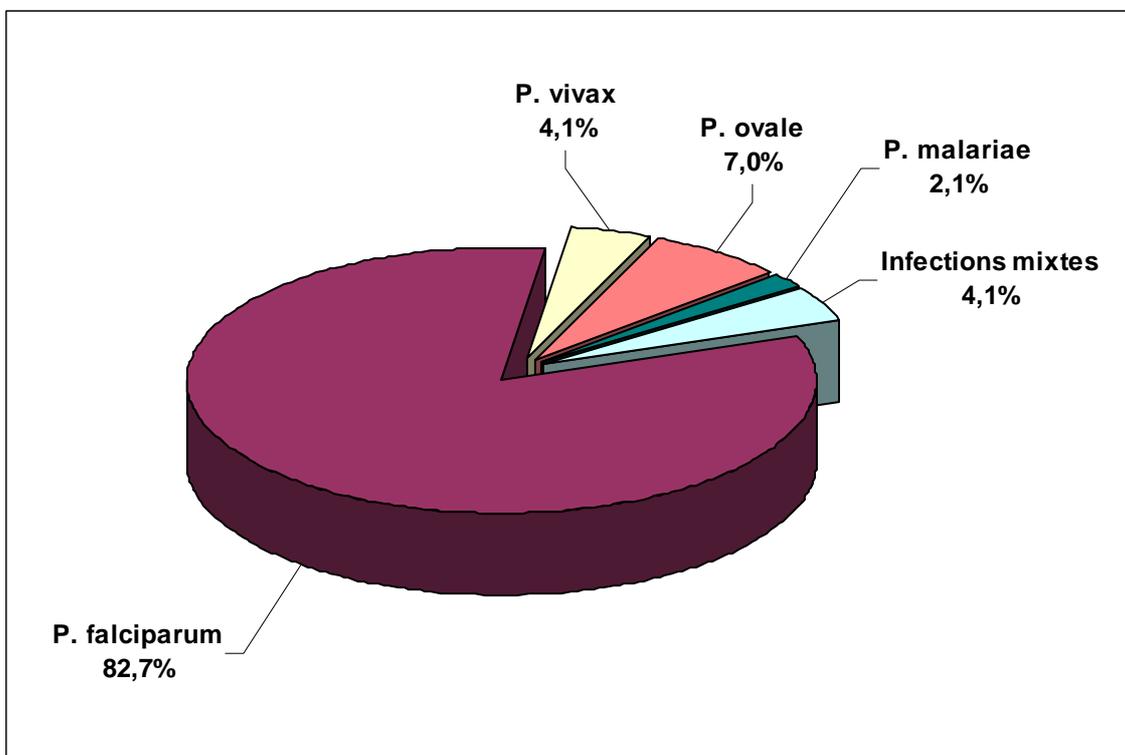


Figure 10: Répartition des espèces rencontrées (1999-2003, N=243)

On retrouve dans notre étude **82.7% des cas de paludisme à *P. falciparum*** (soit 201 cas sur 243), 4.1% soit 10 cas à *P vivax*, 7% soit 17 cas à *P. ovale* et 2.1% soit 5 cas à *P. malariae*.

4.1% des cas sont des infections mixtes dont la distribution est présentée dans le tableau suivant.

A noter 2 cas où les espèces parasitaires ne sont pas renseignées.

Tableau VIII: Répartition des différentes espèces plasmodiales rencontrées (1999-2003, N=243)

Espèces	Effectifs	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	201	82.72
<i>Plasmodium vivax</i>	10	4.12
<i>Plasmodium ovale</i>	17	7.00
<i>Plasmodium malariae</i>	5	2.06
Infections mixtes		
➤ <i>P. falciparum</i> / <i>P. ovale</i>	1	0.41
➤ <i>P. falciparum</i> / <i>P. malariae</i>	5	2.06
➤ <i>P. vivax</i> / <i>P. ovale</i>	4	1.65

Sur les 201 cas de paludisme à *P. falciparum*, 132 proviennent d'Afrique de l'Ouest soit 66% et 60 d'Afrique Centrale soit 30%.

On note également que la majorité des cas d'infection à *P. vivax* (60%) sont issus d'Amérique centrale. D'ailleurs, sur ce continent, on n'observe aucune infection due à *P. falciparum*, on note 6 infections à *P. vivax* et 1 infection mixte *P. vivax*/*P. ovale*.

Tableau IX: Répartition des espèces plasmodiales selon les lieux d'impaludation (1999-2003, N=243)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	Infections mixtes
Afrique de l'Ouest	132	0	7	2	6
Afrique Centrale	60	1	9	3	3
Afrique de l'Est et Océan Indien	7	2	1	0	0
Amérique Centrale	0	6	0	0	1
Asie	2	0	0	0	0
NR	0	1	0	0	0
Total	201	10	17	5	10

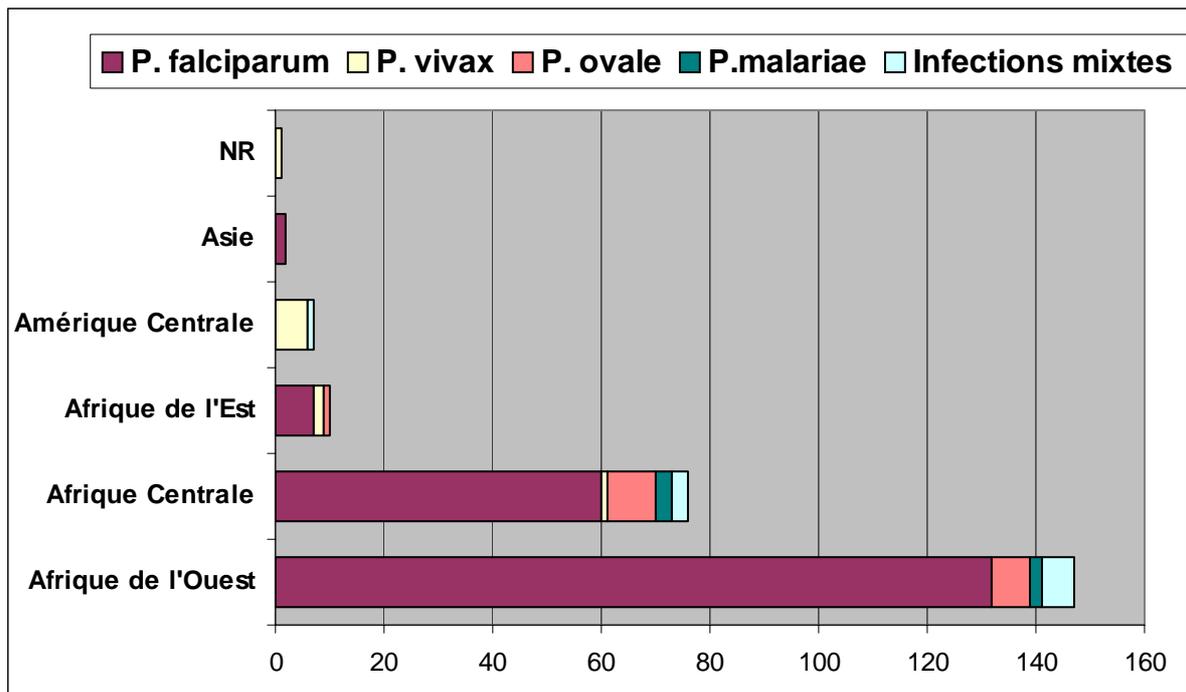


Figure 11: Répartition des espèces plasmodiales selon les lieux d'impaludation (1999-2003, N=245)

2.4 Clinique

2.4.1 Délai d'apparition des premiers symptômes

Le délai d'apparition des symptômes est connu dans 220 cas sur les 245 diagnostiqués au C.H.U. de Nantes entre 1999 et 2003.

Dans 28 cas sur 245 les symptômes sont apparus avant le retour de la zone d'endémie.

Toutes espèces confondues le délais moyen d'apparition des symptômes est de 31.5 ± 93.5 jours, la médiane est de 9 jours.

On distingue *P. falciparum* des autres espèces car, pour cette espèces il n'y a pas de crise de reviviscence, les symptômes sont, à coup sur, ceux d'une primo-infection ; A l'opposé, pour les autres espèces il peut y avoir des symptômes liés à une rechute.

Tableau X: Délais d'apparition des symptômes selon l'espèce après le retour de la zone endémique (1999-2003, N=233)

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Minimum	0 (< à 24 heures)	6 jours	1 jour	14 jours
Maximum	272 jours (environ 9 mois)	243 jours	1017 jours (plus de 2.5 ans)	127 jours
Médiane	8 jours	41 jours	99 jours	22 jours
Moyenne	12.3 ± 25.3	86.6 ± 87.3	191.5 ± 281.5	46.0 ± 54.3
Effectif	201 (dont 18 NR, 24 avant retour)	10 (dont 2 NR)	17 (dont 1 NR, 3 avant retour)	5 (dont 1 NR)

Tableau XI: Répartition des délais d'apparition des symptômes après retour d'une zone endémique selon les espèces (1999-2003, N=243)

	<i>P. falciparum</i>		Autres espèces		Total	
Avant le retour	24	11.9%	4	9.5%	28	11.5%
Sans délais (< à 24 h)	19	9.5%	0	0.0%	19	7.8%
1 à 14 jours	110	54.7%	5	11.9%	115	47.3%
15 à 30 jours	17	8.5%	7	16.7%	24	9.9%
1 à 3 mois	11	5.5%	6	14.3%	17	7.0%
> à 3 mois	2	1.0%	14	33.3%	16	6.6%
NR	18	9.0%	6	14.3%	24	9.9%
Total	201	100%	42	100%	243	100%

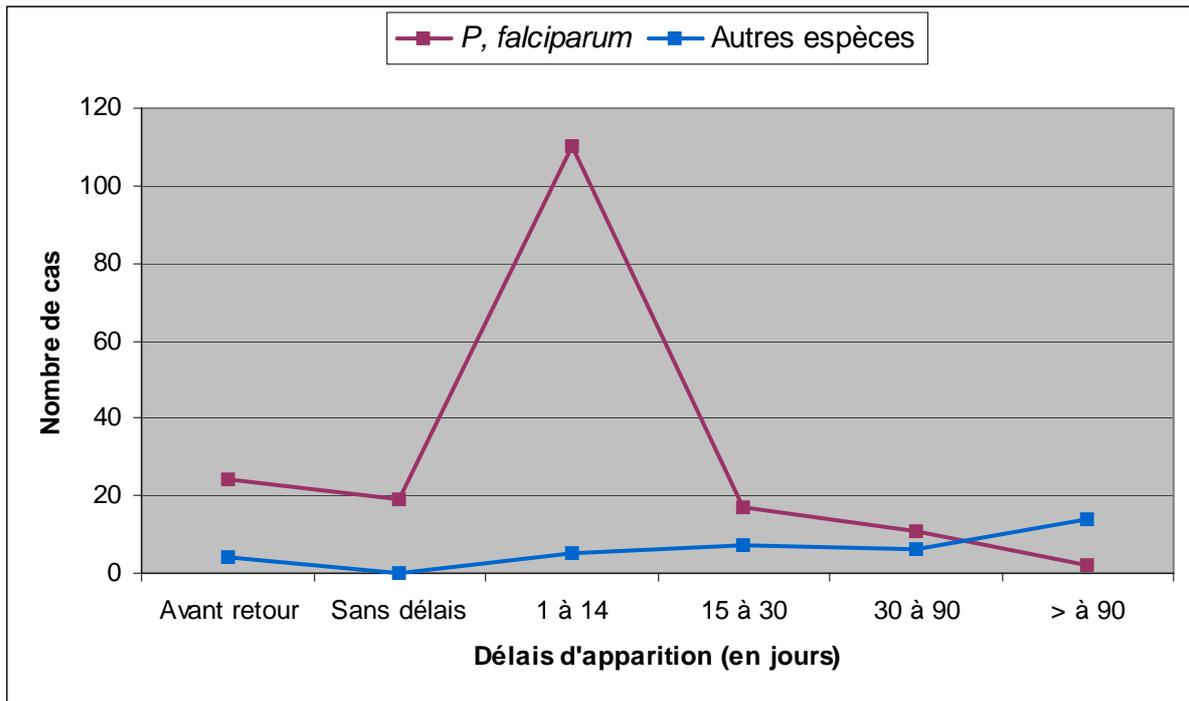


Figure 12: Répartition des délais d'apparition des symptômes après retour d'une zone endémique selon les espèces (1999-2003, N=219)

Notons qu'il y a 18.4% des sujets (45 cas) qui ont des « antécédents de paludisme » contre 55.1% (135 cas) de primo infestation et 26.5% (65 cas) dont le statut était inconnu.

Parmi ce 18.4% il faut différencier les antécédents de paludisme c'est à dire crise traitée, non traitée ou mal traitée ayant eu lieu précédemment, des récidives.

On appelle récidive ou rechute une crise qui survient sans que le sujet ne soit réinfecté par un nouvel anophèle ; Elles sont dues aux formes quiescentes du foie de *P. vivax* ou *P. ovale* ou du sang de *P. malariae*, **en aucun cas une crise de reviviscence ne peut pas être due à *P. falciparum*.**

Malheureusement les fiches de renseignements ne permettent pas ce distinguo, on observe parmi ces « récidives » 33 cas dus à *P. falciparum*, 6 à *P. ovale*, 3 à *P. vivax*, 1 à *P. malariae* et 2 infections mixtes : **parmi ces 45 cas seuls 12 sont susceptibles d'être de vraies récidives.**

Pour que la distinction entre récidive et nouvelle infestation puisse être faite, et que les données soient exploitables, le C.N.R.E.P.I.A., au cours de l'année 2000, a modifié les fiches de renseignements : « s'agit-il d'une récidive » a été remplacé par « cet accès est-il une récidive d'un accès survenu dans les 3 derniers mois ».

Concernant ces récurrences « vraies », le délai moyen d'apparition des symptômes est de 84.4 ± 74.5 jours pour une médiane à 41 jours (minimum jour et maximum 198 jours).

Pour 2 cas les symptômes sont apparus avant le retour de la zone d'endémie et 1 cas reste non renseigné.

2.4.2 Formes cliniques et Pronostic

Tableau XII: Etat clinique des patients (1999-2003, N=243)

Etat clinique	<i>P. falciparum</i>		Autres espèces		Total	
	N=201	82.7%	N=42	17.3%	N=243	100%
Asymptomatiques	1	0.5	1	2.4	2	0.8
PVE : Paludisme Viscéral Evolutif	1	0.5	1	2.4	2	0.8
Accès simples	181	90.0	40	95.2	221	90.9
Accès graves (Critères O.M.S.)	15	7.5	–	–	15	6.2
NR	3	1.5	–	–	3	1.2

Parmi les cas de paludisme d'importation à Nantes 90.9% sont des accès simples et 6.2% sont des accès graves selon les critères de l'O.M.S..

Toutes les formes graves sont dues à *P. falciparum*. Parmi ces 15 cas, 7 ont été contractés en Afrique de l'Ouest, 6 en Afrique Centrale, 1 à Madagascar et 1 en Thaïlande.

Tableau XIII: Evolution (1999-2003, N=243)

Evolution	<i>P. falciparum</i>		Autres espèces		Total	
	N=201	82.7%	N=35	17.3%	N=243	100%
Favorable	190	94.5	40	95.2	230	94.7
Aggravation	4	2.0	–	–	4	1.6
Décès	–	–	–	–	–	–
Non renseigné	7	3.5	2	4.8	9	3.7

Dans 94.7% des cas, quelque soit l'espèce, l'évolution est favorable; Les 4 cas d'aggravation observés sont tous imputables à *P. falciparum*.

A Nantes, il n'y a eu aucun décès du au paludisme d'importation entre 1999 et 2003.

2.4.3 Biologie associée

La parasitémie rencontrée lors d'une infection à *P. falciparum* a pour valeur médiane 1% pour une moyenne à $2.71 \pm 5.05\%$; un minimum à 0.01% et un maximum à 40% (201 cas dont 18 valeurs non renseignées).

La densité parasitaire médiane (% d'hématies parasitées) est toujours de 1% pour les accès simples, mais elle est de 8% pour les accès graves.

Tableau XIV: Densité parasitaire pour une infection à *P. falciparum* en fonction de la gravité de l'accès (1999-2003, N=196)

	Accès graves	Accès simples
Minimum	0.1%	0%
Maximum	40%	15%
Médiane	8%	1%
Moyenne	$12.6 \pm 12.4\%$	$1.8 \pm 2.5\%$
Effectif	15 (dont 1 non renseigné)	181 (dont 15 non renseignés)

Tableau XV: Répartition de la densité parasitaire pour une infection à *P. falciparum* (1999-2003, N=201)

Densité parasitaire	<i>P. falciparum</i>	
< à 0.09%	9	4.5 %
0.1% à 0.49%	40	19.9%
0.5% à 0.9%	13	6.5%
1% à 4.9%	96	47.8%
5% à 9.9%	12	6.0%
≥ à 10%	13	6.5%
NR	18	9.0%
Total	201	100%

Parmi les valeurs de parasitémie, il y en a 13 qui sont supérieures ou égales à 10% ; parmi elles 7 correspondent à des accès graves, et 5 à des accès simples (1 cas non renseigné).

Les valeurs limites prises pour déclarer un sujet anémié sont :

- Pour les adultes femme Hb < à 12.5 g/dL et homme Hb < à 14g/dL,
- Pour les enfants quelque soit le sexe ; Hb < à 12g/dL.

L'anémie est présente dans 62.2% des cas (N=157, soit 76 cas non renseignés). La moyenne est de 11.1 ± 2.1 (médiane à 11.7 g/dL) et la valeur minimum est de 4.7 g/dL.

Pour la thrombopénie, la valeur limite quelques soient l'âge et le sexe est de 160 G/L.

Il existe une thrombopénie dans 80.7% des cas (N=153, soit 80 cas non renseignés), avec un taux de plaquettes moyen égal à 86.94 ± 41.29 G/L (médiane à 86 G/L) et le minimum est de 11 G/L.

2.5 Prise en charge thérapeutique

2.5.1 Délais de recours aux soins

Le délai de recours aux soins est le temps qui s'écoule entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic.

La valeur médiane globale de ce délai se situe à 3 jours, pour une moyenne globale de 7.8 ± 17.1 jours (229 cas renseignés sur 245). Les caractéristiques du délai de recours aux soins en fonction des espèces plasmodiales sont détaillées ci-dessous.

Tableau XVI: Délais de recours aux soins selon l'espèce plasmodiale et la gravité de l'accès (1999-2003, N=227)

	<i>P. falciparum</i>			Autres espèces
	<i>Accès simple</i>	<i>Accès grave</i>	<i>Total</i>	
Minimum	0 (< à 24 heures)	1 jour	0 (< à 24 heures)	0 (< à 24 heures)
Maximum	82 jours	13 jours	82 jours	153 jours
Médiane	3 jours	4 jours	3 jours	2 jours
Moyenne	6.7 ± 11.0	5.1 ± 3.3	6.5 ± 10.6	14.0 ± 33.9
Effectif	173	15	188	39

Tableau XVII: Répartition des délais de recours aux soins selon l'espèce plasmodiale (1999-2003, N=245)

	<i>P. falciparum</i>		Autres espèces		Total	
Immédiat	25	12.4%	6	14.3%	31	12.8%
1 à 3 jours	79	39.3%	17	40.5%	96	39.5%
4 à 7 jours	43	21.4%	7	16.7%	50	20.6%
8 à 15 jours	26	12.9%	3	7.1%	29	11.9%
16 à 30 jours	10	5.0%	2	4.8%	12	4.9%
31 à 60 jours	5	2.5%	1	2.4%	6	2.5%
> à 60 jours	2	1.0%	3	7.1%	5	2.1%
NR	11	5.5%	3	7.1%	14	5.8%
Total	201	100%	42	100%	243	100%

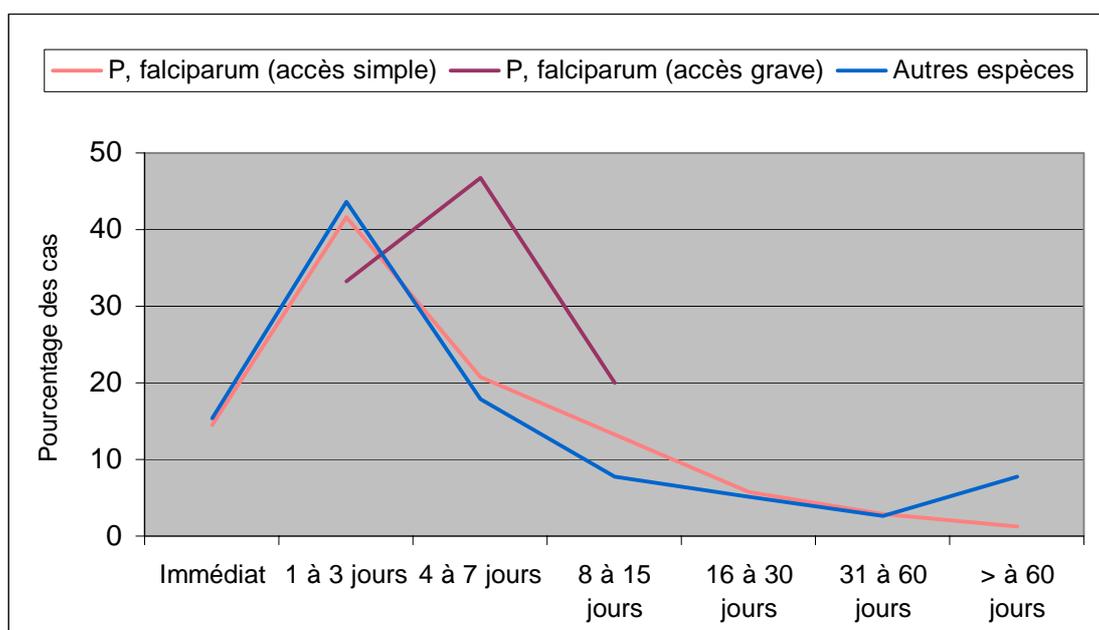


Figure 13: Délais de recours aux soins en fonction de l'espèce plasmodiale et de la gravité de l'accès palustre (1999-2003, N=227)

Sur cette courbe le pic concernant les accès graves, tous à *P. falciparum*, est déplacé vers la droite ; le délai de recours aux soins est plus tardif lors des accès graves. Mais on remarque aussi que tous les accès graves sont pris en charges en moins de 15 jours (13 jours maximum), contre 90.2% des accès simples à *P. falciparum* et 83.3% des accès simples dus aux autres espèces.

Tableau XVIII: Délais de recours aux soins en fonction de la parasitémie lors d'une infection à *P. falciparum* (1999-2003, N=183)

	Parasitémie < à 10%	Parasitémie ≥ à 10%	Total
Minimum	0 (< à 24 heures)	0 (< à 24 heures)	0 (< à 24 heures)
Maximum	82 jours	10 jours	82 jours
Médiane	3 jours	4 jours	3 jours
Moyenne	6.7 ± 11.3 jours	3.8 ± 2.9 jours	6.5 ± 10.9 jours
Effectif	170 (dont 7 NR)	13	183 (dont 7 NR)

La médiane concernant les cas où la parasitémie est élevée, est de 4 jours, alors qu'elle est de 3 jours pour les autres cas. Donc, dans les cas où la parasitémie est élevée, on observe un retard de diagnostic, mais en 10 jours, tous ces cas sont diagnostiqués et pris en charge ; En 10 jours, seuls 82.2% des cas où la parasitémie est inférieure à 10% sont gérés.

2.5.2 Modalités de prise en charge

Le lieu de la première consultation est connu dans 233 cas, dans 103 elle se fait en milieu libéral (44.2% des cas) et dans 130 en milieu hospitalier (55.8% des cas).

Le paludisme d'importation à Nantes est essentiellement pris en charge en milieu hospitalier ; Comme le montre la figure ci-dessous, seul 3% des cas sont traités en milieu libéral.

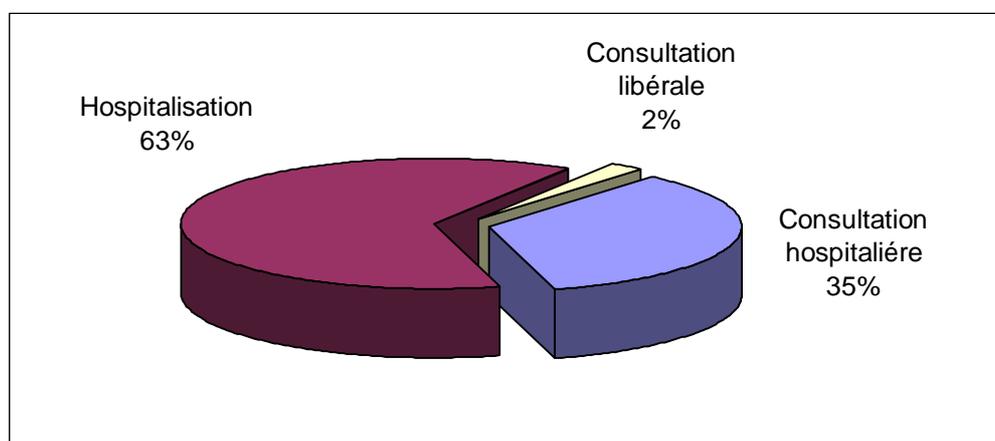


Figure 14: Répartition du mode de prise en charge, (1999-2003, N=233)

Sur les 147 hospitalisations au C.H.U. de Nantes, les durées d'hospitalisation présentent une moyenne de 3.2 ± 2.7 jours et une médiane de 2 jours (maximum=19 jours, minimum=1 jour).

Le tableau suivant montre la répartition des durées d'hospitalisation en fonction du type d'accès, 53.4% des accès graves ayant été traité dans le service de réanimation polyvalente.

Tableau XIX: Durée d'hospitalisation en fonction de la gravité de l'accès (1999-2003, N=147)

	Accès graves	Accès simples ou Asymptomatiques
Minimum	2 jours	1 jour
Maximum	12 jours	19 jours
Médiane	6 jours	2 jours
Moyenne	6.1 ± 3.1 jours	2.8 ± 2.4 jours
Effectif	15 (3 non renseignés)	132 (33 non renseignés)

2.5.3 Médicament utilisé en traitement curatif

Globalement, entre 1999 et 2002, la **méfloquine (Lariam®)** est la molécule la plus utilisée en **traitement curatif du paludisme d'importation à Nantes (52% des cas)**. Viennent ensuite la quinine (Quinimax®, Quiniforme®) dans 22.7% des cas, l'halofantrine (Halfan®) dans 18.3% des cas, la chloroquine (Nivaquine®) dans 5.7% des cas et dans une moindre mesure les associations atovaquone-proguanil (Malarone®) et sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®).

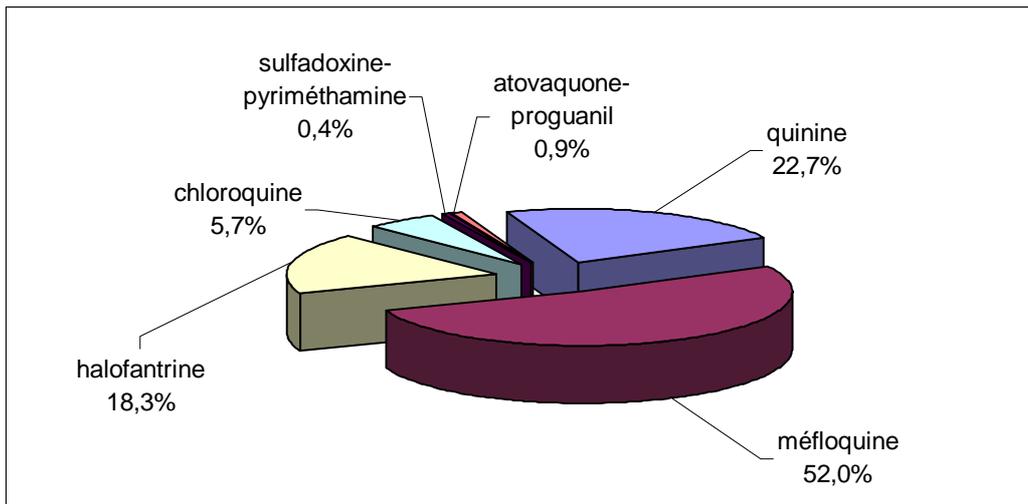


Figure 15: Médicaments utilisés en traitement curatif (1999-2003, N=229)

Conformément aux recommandations de la conférence de consensus de 1999, la méfloquine et la quinine, sont de plus en plus employées dans les prises en charges thérapeutiques, au détriment de l'halofantrine.

En 1999 l'Halfan® était utilisé dans 21.7% des traitements et, en 2003, seuls 6.3% des cas bénéficiaient d'un traitement à base d'halofantrine.

En 2003 la méfloquine et la quinine représentaient 87.5% des traitements, contre 69.6% en 1999.

L'usage de la chloroquine reste relativement constant au cours de ces 5 dernières années, variant entre 3.9% (2001) et 7.8% (2002).

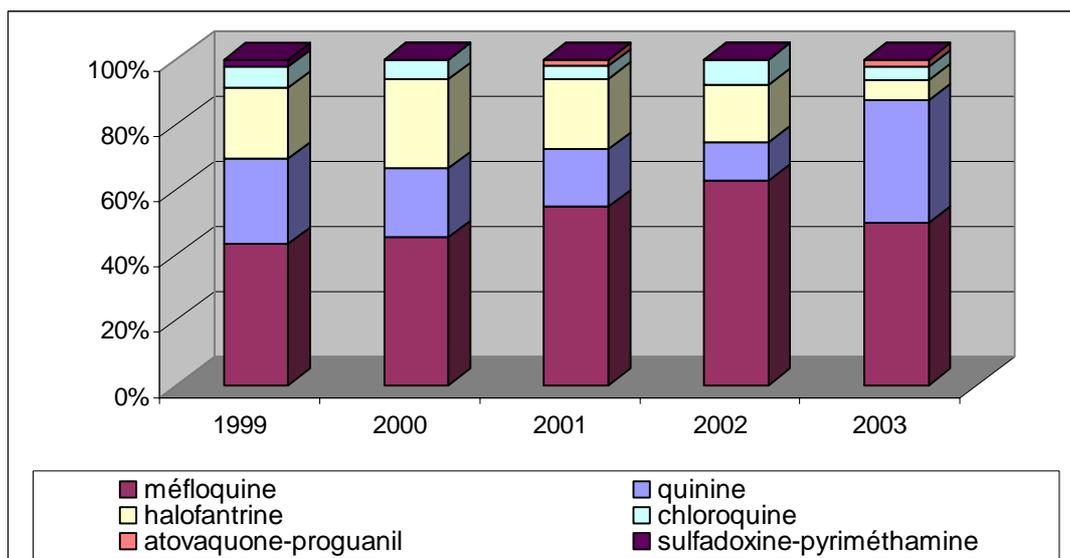


Figure 16: Evolution des pourcentages d'utilisation des traitements curatifs (1999-2003, N=245)

Traitement en fonction de l'âge :

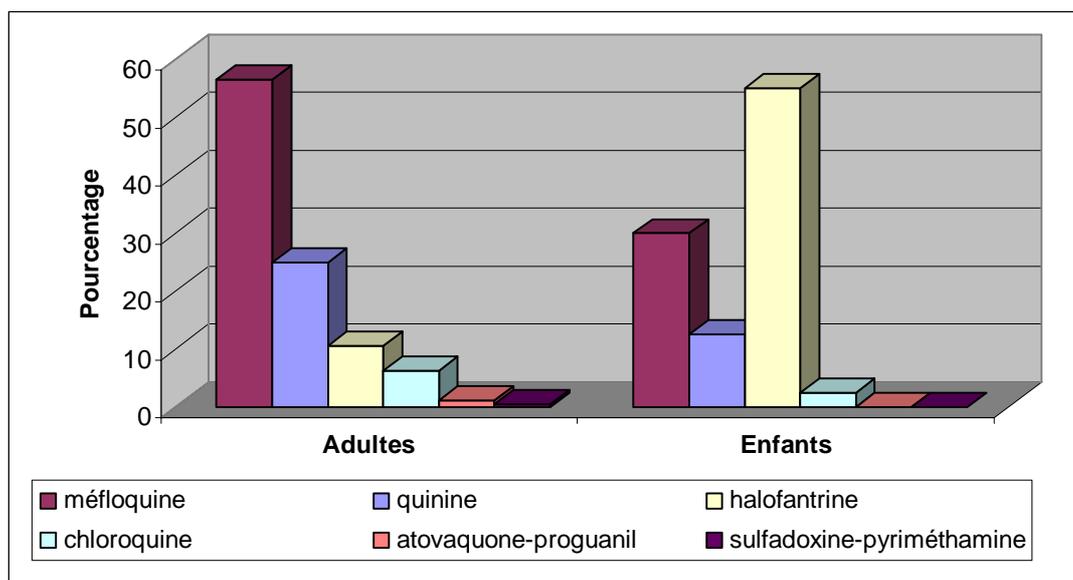


Figure 17: Répartition des médicaments utilisés en traitement curatif en fonction de l'âge (1999-2003, N=229)

Chez l'enfant la molécule dominante est l'halofantrine (utilisé dans 55% des cas), puis viennent la méfloquine 30% des cas et la quinine avec seulement 12.5% des cas.

Chez l'adulte, la méfloquine est la molécule la plus utilisée (56.6% des cas), puis vient la quinine (24.9%) et dans une moindre mesure l'halofantrine, qui ne représente que 10.6% des traitements.

La chloroquine, chez l'adulte, représente 6.3 % des traitements (2.5% chez l'enfant) ; Quant aux associations atovaquone-proguanil (adulte :1.1%, enfant :0%) et sulfadoxine-pyriméthamine (adulte :0.5%, enfant : 0%), elles sont très minoritaires.

Traitement en fonction de la gravité :

Sur l'ensemble des formes graves (15 cas), 12 ont été traitées par quinine intraveineuse (avec dans 2 cas, chez des enfants, un relais après 3 jours de quinine, par la méfloquine ou par l'halofantrine), 1 par méfloquine et 1 par l'association atovaquone-proguanil, 1 cas reste non renseigné.

Traitement en fonction de l'espèce plasmodiale :

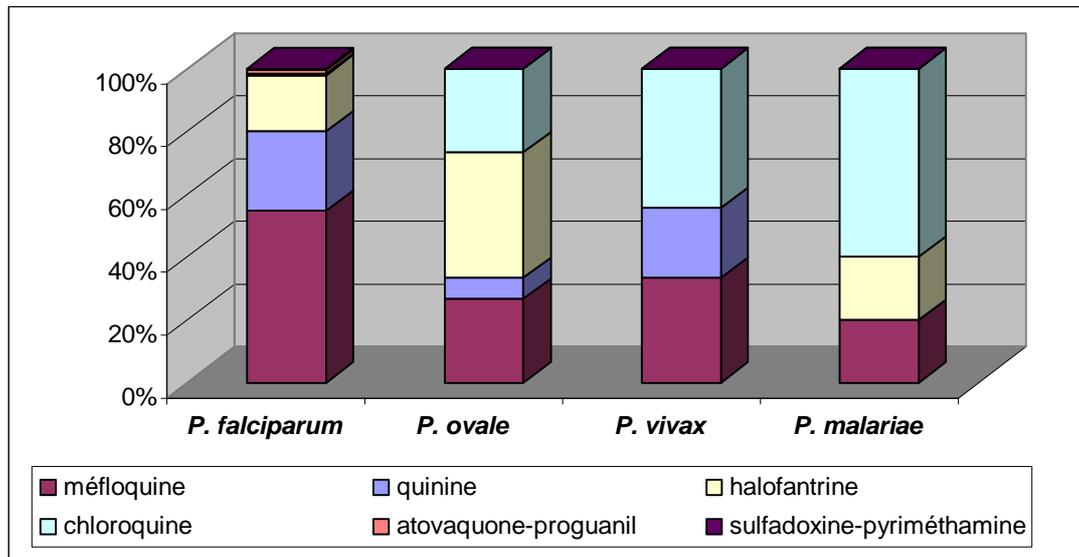


Figure 18: Répartition des médicaments utilisés en curatif en fonction de l'espèce (1999-2003, N=219)

La chloroquine n'est pas utilisée pour les infections à *P. falciparum*, en revanche elle est utilisée pour traiter les accès simples dus aux autres espèces (pas de risque de neuropaludisme).

Aucune infection à *P. vivax* n'a reçu de traitement par l'halofantrine ; Ceci s'explique par le fait que les victimes étaient des adultes (un seul enfant de presque 14 ans, traité par chloroquine) chez qui le traitement de choix n'est pas l'Halfan®.

2.6 Prophylaxie

2.6.1 Prophylaxie non médicamenteuse

Sur les 104 cas renseignés (42.4% des cas), 68 sujets reconnaissent n'avoir utilisé aucune protection contre les moustiques, soit 65.4% des cas.

Sur les 36 cas restants, 24 sujets ont utilisé une moustiquaire (seuls 4 l'avait imprégnée), et 3 des répulsifs; Seuls 9 sujets contaminés ont utilisé une combinaison de plusieurs de ces protections anti-moustiques.

Tableau XX: Relation prophylaxies médicamenteuse et non médicamenteuse (1999-2003, N=245)

	Non suivie	Suivi Irrégulier	Suivi régulier	NR	Total
Absence de protection	48	14	4	2	68
Une seule protection	5	14	8	0	27
Plusieurs protections	4	2	3	0	9
NR	42	54	23	22	141
Total	99	84	38	24	245

2.6.2 Prophylaxie médicamenteuse

Parmi les patients hospitalisés au C.H.U. de Nantes pour paludisme d'importation, 99 d'entre eux soit 40.4% des cas n'ont pas suivi de chimioprophylaxie durant leur séjour en zone d'endémie.

Seuls **122 sujets (49.8% des cas) ont pris une chimioprophylaxie.**

Restent 24 patients pour lesquels l'information reste inconnue.

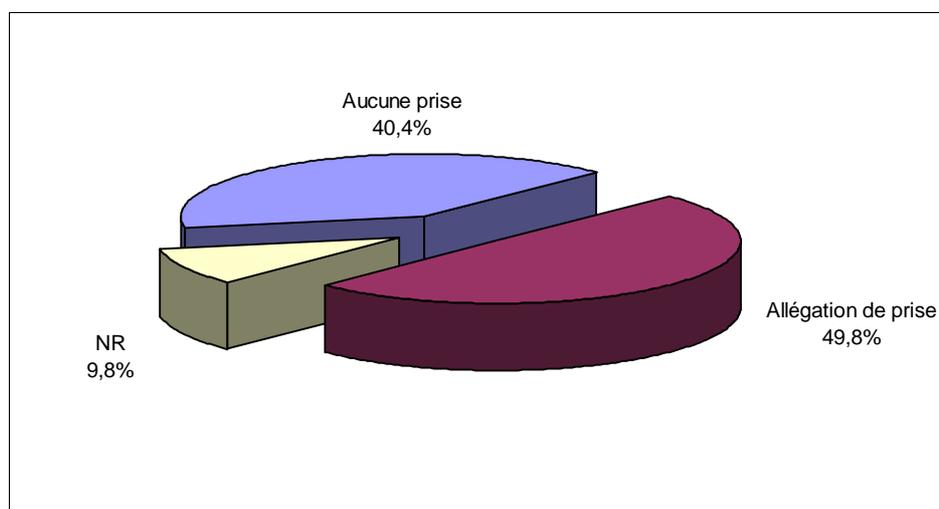


Figure 19: Attitude chimioprophylactique (1999-2003, N=245)

La prise d'une chimioprophylaxie varie selon les sexes : les femmes ont moins tendance à prendre un traitement que les hommes (49 soit 40.2% vs 73 soit 59.8%).

Parmi les 122 sujets ayant suivi une prophylaxie, 38 ont eu une compliance complète, et 84 une compliance incomplète (prise irrégulière et/ou arrêt précoce).

Seuls 15.5% des patients a eu une compliance à la chimioprophylaxie complète.

Tableau XXI: Compliance à la chimioprophylaxie (1999-2003, N=245)

	N=245	%
Aucune chimioprophylaxie	99	40.4
Chimioprophylaxie	122	49.8
▪ Compliance complète	38	15.5
▪ Compliance incomplète	84	34.3
Non renseigné	24	9.8

Parmi les 15 cas de formes graves de paludisme, seul 1 patient avait suivi une chimioprophylaxie régulière ; 7 n'en n'avait aucune et 6 ne l'avait pas suivie régulièrement (1 cas reste non renseigné).

En moyenne la valeur de la parasitémie est inférieure chez les personnes qui ont suivi une chimioprophylaxie régulière $1.8 \pm 2.5\%$; Chez les personnes n'en n'ayant pas suivi ou de façon irrégulière, elle est de $2.9 \pm 5.6\%$ (médiane identique aux deux groupes, à 1%).

On remarque chez les patients qui ont suivi de façon régulière une chimioprophylaxie un retard dans l'apparition des symptômes ; En effet, avec une prophylaxie, la valeur médiane lors d'un accès à *P. falciparum* est de 13 jours (moyenne : 17.6 ± 18.2 jours), contre 8 jours sans chimioprophylaxie, et, de même, pour les infections dues à une autre espèce, la médiane est de 83.5 jours (moyenne : 244.7 ± 388.0 jours) avec prophylaxie contre 63.5 jours sans.

Les principaux médicaments utilisés pour la chimioprophylaxie ont été l'association chloroquine-proguanil ou Savarine® (64% des chimioprophylaxies), la chloroquine ou Nivaquine® (18.9%) ; La méfloquine ou Lariam® ne représente que 4.5% des prises.

On note aussi l'utilisation de proguanil seul ou Paludrine® dans 9% des cas.

Les autres médicaments utilisés en chimioprophylaxie sont : la pyriméthamine (Daraprim®), la quinine (Quinine®) et la doxycycline (Doxypalu®).

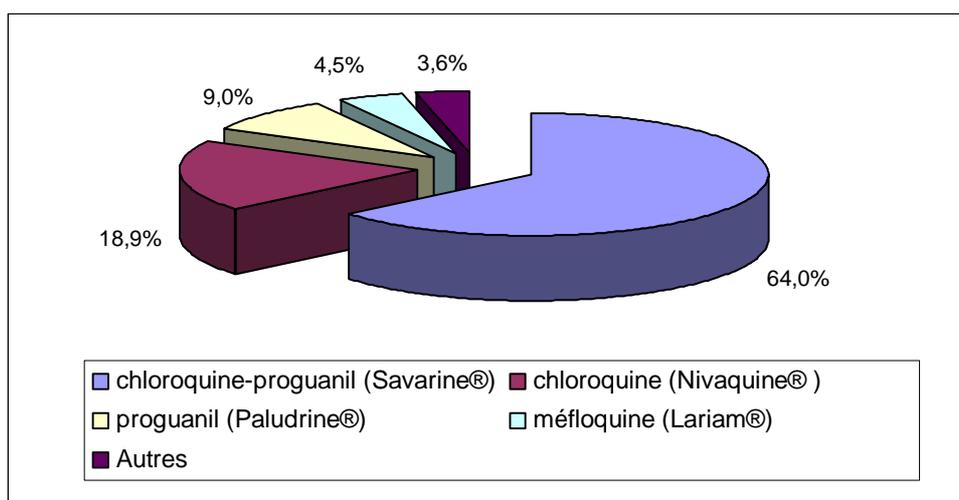


Figure 20: Répartition des médicaments utilisés en prophylaxie par les voyageurs (1999-2003, N=111)

Tableau XXII: Médicaments utilisés en prophylaxie selon les pays visités (1999-2003, N=111)

	chloroquine-proguanil (Savarine®)	chloroquine (Nivaquine®)	proguanil (Paludrine®)	méfloquine (Lariam®)	Autres	Total
Côte d'Ivoire	23	3	2			28
Guinée	12	12				24
Sénégal	10				1 (1)	11
Bénin	4		3			7
Cameroun	2	2	2		2 (1) (2)	8
Burkina Faso	4					4
Centre Afrique	3	1		1		5
Gabon	2	1	1			4
Mali	4					4
Congo		2	2		1 (3)	5
Ghana	2					2
Zaïre	1			1		2
Madagascar	2					2
Guyane Française	1			1		2
Niger				1		1
Togo	1					1
Tanzanie				1		1
Total	71	21	10	5	4	111

- (1) pyriméthamine
- (2) quinine
- (3) doxycycline

2.7 Impact du centre de consultation aux voyageurs

2.7.1 Le centre de consultation aux voyageurs

La médecine des voyages est une nouvelle discipline en plein essor, du fait principalement de l'augmentation croissante du nombre de voyageurs ; D'après la direction générale de l'aviation civile (DGAC) le nombre de voyageurs se rendant en zones impaludées est passé d'environ 1.5 million en 1986 à près de 3.5 millions en 2001, en Afrique occidentale le nombre de visiteurs durant cette période à presque doublé, passant de 350000 à plus de 620000.

Plus préventive que curative, son domaine est avant tout celui de l'information correcte, actualisée et harmonisée sur l'ensemble des problèmes de santé liés aux voyages. Elle concerne 3 domaines principaux : la vaccination (Diphtérie/Tétanos/Poliomyélite, Hépatites A et B, Typhoïde, Fièvre jaune, Encéphalite japonaise...), la prophylaxie antipaludéenne ainsi que l'hygiène et la constitution d'une trousse de premiers soins.

La structure « Conseil aux Voyageurs » du C.H.U. de Nantes est couplée à la vaccination Antiamarile, vaccin obligatoire pour les personnes se rendant ou faisant escale en zone endémique, elle est installée dans l'immeuble Jean Monnet depuis Avril 1997. En 2001, le centre a vacciné 5143 personnes et 4910 en 2002.

La consultation est accessible à tous mais elle ne reçoit presque exclusivement que des voyageurs concernés par cette vaccination contre la Fièvre jaune, c'est à dire des personnes se rendant dans certains pays d'Amérique du Sud et d'Afrique centrale (l'Asie n'est pas concernée).

La Fièvre jaune est une maladie endémique due à un virus, transmise par un moustique d'une espèce différente que celle responsable du paludisme: *Aedes* et *Haemagogus*.

Cette consultation à pour but d'apprécier la compatibilité entre l'état de santé du patient et le vaccin; Les questions sur l'hygiène, les autres vaccins et la prophylaxie antipaludéenne ne sont abordées que secondairement.

Chaque patient se présente à la consultation avec une fiche individuelle de renseignements préalablement remplie, complétée lors de l'entretien, et à laquelle le médecin ajoute un compte-rendu de consultation, l'ensemble est archivé par ordre chronologique ; ce sont ces fiches qui constituent la base de l'étude. Ces fiches de renseignement ne sont archivées que depuis 1998 et ne sont réellement exploitables qu'à partir de l'année 1999.

Annexe 6 : Fiche de renseignements et compte rendu de la consultation.

2.7.2 L'échantillon et le recueil des données

Le but de cette étude est de préciser combien de personnes ont consulté ce centre avant le voyage infectant et quelles en ont été les conséquences.

Parmi les 245 paludéens recensés à Nantes entre 1999 et 2003, 231 d'entre eux sont parti dans une zone concernée à la fois par le paludisme et la fièvre jaune ; Seuls 14 patients s'étant rendu à Madagascar, Mozambique, Comores & Mayotte, en Thaïlande ou au Myanmar ou encore au Guatemala ne rentrent pas dans l'échantillon.

Comme l'illustre le tableau et la figure suivants, **seuls 22.9% des patients avaient consulté au C.H.U. pour le voyage infectant en cause**, 15.5% ont consulté pour un autre voyage, et 61.6% des patients n'ont jamais consulté au centre « Consultation aux Voyageurs » entre avril 1997 et décembre 2003.

Tableau XXIII: Répartition des patients en fonction des dates de consultation au C.H.U. (1999-2003, N=245)

	Nombre	Pourcentage
Effectif	245	100%
Patients ayant consulté pour le voyage infectant	56	22.9%
Patients ayant consulté pour un autre voyage	38	15.5%
Patients n'ayant jamais consulté	151	61.6%

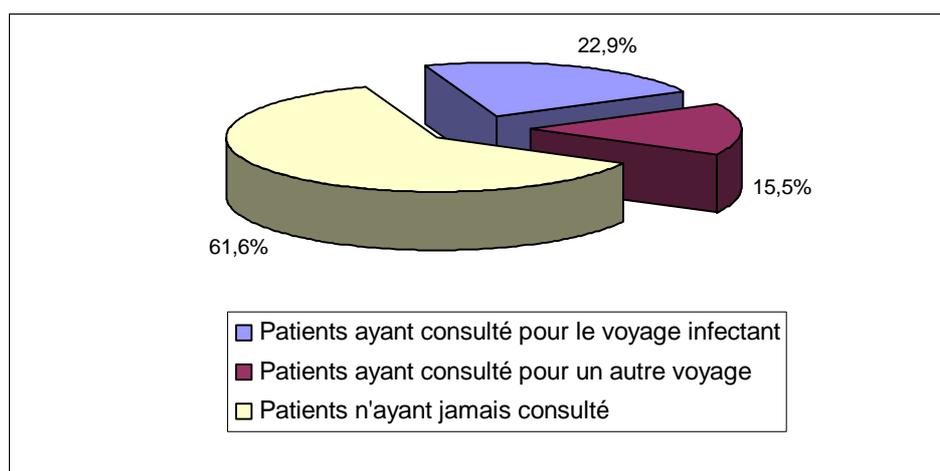


Figure 21: Répartition des patients en fonction des dates de consultation au C.H.U. (1999-2003, N=245)

Le délai moyen de consultation avant le départ est de 38.0 ± 63.0 jours pour une médiane de 21.5 jours ; Rappelons que, pour le vaccin anti-amarile, l'immunisation est acquise 10 jours après l'injection pour une durée légale de 10 ans.

2.7.3 Attitude prophylactique

Prophylaxie non médicamenteuse

Concernant la prophylaxie non médicamenteuse, les données sont pauvres : en effet seuls 41.1% des cas sont renseignés (23 cas sur 56 patients ayant consulté).

Parmi ces 23 cas, 10 n'ont utilisé aucune protection mécanique, seuls 13 patients se sont protégés : 1 en n'utilisant que des repellents, 8 que des moustiquaires (dont 2 imprégnées) ; **Seuls 4 patients sur les 23 avaient utilisé plusieurs protections soit 17.4%.**

Prophylaxie médicamenteuse

Parmi les 56 patients qui ont suivi la consultation, 10 admettent n'avoir suivi aucune chimioprophylaxie ; **43 soit 76.7% des patients qui ont consulté ont suivi une chimioprophylaxie.**

Sur l'ensemble, la notion de **compliance complète** (suivi régulier, avant et après le séjour en zone endémique) est retenue pour 18 patients, soit 32.1% des cas.

Tableau XXIV: Compliance à la chimioprophylaxie des patients ayant consulté par rapport aux patients n'ayant jamais consulté (1999-2003, N=56)

	N=56	%	% (pas de consultation)
Aucune chimioprophylaxie	10	17.9	46.4
Chimioprophylaxie	43	76.7	41.1
▪ Compliance complète	18	32.1	9.3
▪ Compliance incomplète	25	44.6	31.8
Non renseigné	3	5.4	12.5

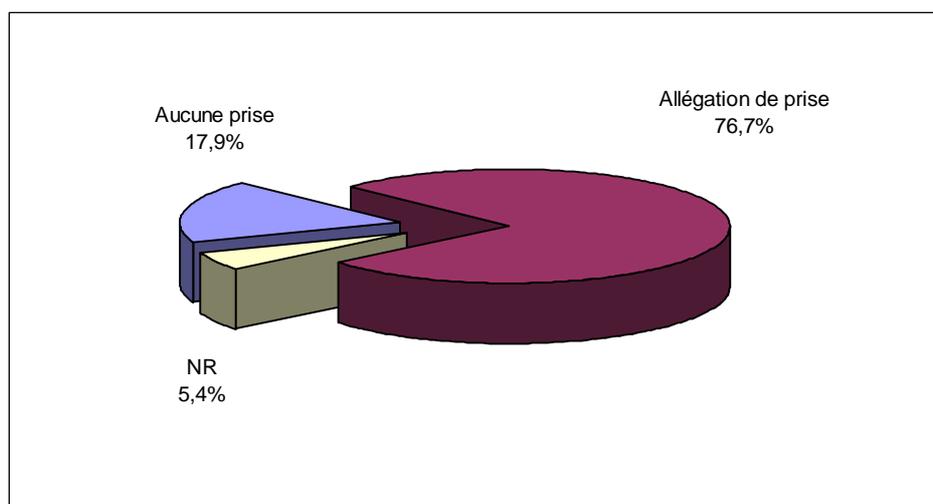


Figure 22: Attitude chimioprophylactique (1999-2003, N=56)

Parmi les 56 patients ayant consulté le centre, 38 en sont sortis avec une prescription de médicament chimioprophylactique ; En effet la prescription n'est pas systématique (sujet non abordé ou patients ayant l'intention de voir leur médecin traitant).

Parmi les 10 qui n'ont suivi aucune chimioprophylaxie : 6 avaient eu une prescription du centre (4 cas sont non renseignés).

Parmi les 43 qui ont suivi une chimioprophylaxie :

- Parmi les 18 patients qui ont eu une compliance complète, c'est à dire régulière pendant et au retour du séjour, 8 avaient une prescription du centre. Dans 7 cas la prophylaxie suivie était celle prescrite, mais dans 1 cas le patient à pris de la Nivaquine® seule alors que la prescription indiquait de la Savarine®.
- Parmi les 25 patients qui ont eu une compliance incomplète (suivi irrégulier), 21 avaient une prescription.
 - ✓ 13 ont pris le médicament prescrit mais non régulièrement,
 - ✓ 3 ont pris une prophylaxie incomplète par rapport à la prophylaxie prescrite (prescription de Savarine®, pris proguanil ou chloroquine seul),
 - ✓ 1 a pris une prophylaxie différente de la prophylaxie prescrite (prise de Savarine®, alors que le médecin avait prescrit du Lariam®),
 - ✓ On ne sait pas si les 4 derniers qui avaient une prescription ont pris une prophylaxie médicamenteuse (NR)..

Le détail de l'attitude prophylactique et l'adéquation à la chimioprophylaxie des 38 patients qui ont eu une prescription lors de la consultation sont représentés dans la figure suivante.

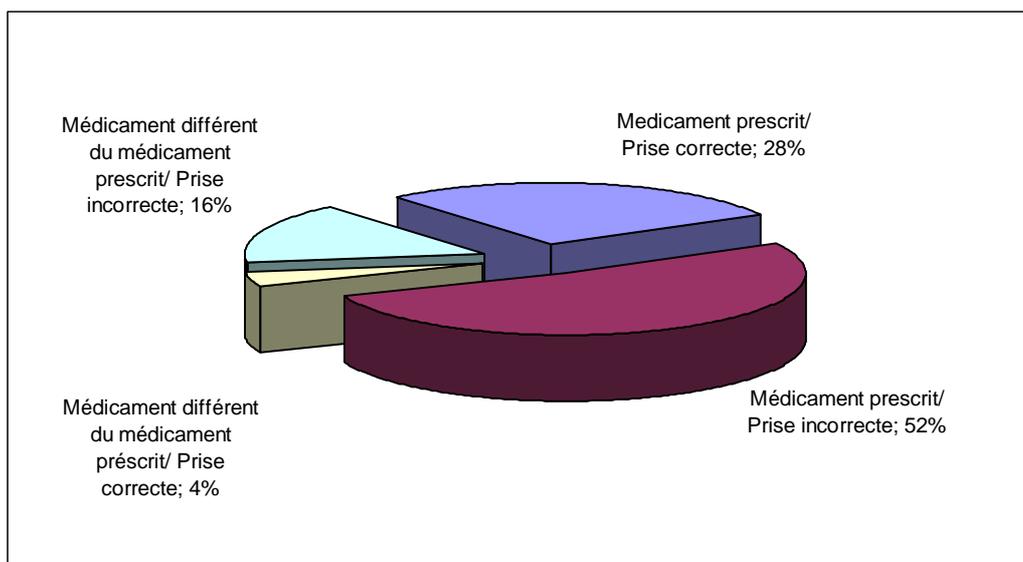


Figure 23: Adéquation des prises médicamenteuses chez les patients ayant reçu une prescription lors de la consultation (1999-2003, N= 25)

Parmi les 18 patients qui n'ont pas eu de prescription par le centre, 10 ont suivi une chimioprophylaxie régulière (probablement grâce à une ordonnance du médecin traitant), 4 une irrégulière et 4 cas sont non renseignés.

Sur ces 38 prescriptions, l'association chloroquine-proguanil Savarine® représente 35 cas et la méfloquine Lariam® 3 cas.

Le détail des prescriptions en fonction des pays visités se trouve dans le tableau suivant.

Tableau XXV: Détail des prescriptions de chimioprophylaxie selon le pays visité (1999-2003, N=56)

	chloroquine- proguanil (Savarine®)	méfloquine (Lariam®)	NR	Total
Côte d'Ivoire	6		7	13
Guinée	11		1	12
Sénégal	3		2	5
Bénin			2	2
Cameroun	3	2	1	6
Burkina Faso	2			2
Centre Afrique	4	1		5
Gabon	1		1	2
Mali	1		2	3
Congo	2			2
Ghana	1			1
Niger			1	1
Nigeria	1			1
Burundi			1	1
Total	35	3	18	56

Partie C: Analyse des résultats

1 **Comparaison des données épidémiologiques Nantaises avec les données nationales**

1.1 **Variation saisonnière**

1.1.1 **Evolution de la situation nantaise depuis 1984**

Le nombre de cas de paludisme d'importation est en constante augmentation depuis 1984 ; En effet un précédent travail effectué par le Service de Parasitologie et Pathologie exotique de la Faculté de Médecine de Nantes³² a permis de recenser les différents cas de paludisme d'importation entre Janvier 1984 et Août 1996.

Cette étude permet de constater une évolution croissante du nombre de cas annuels entre 1984 et 1990 (de 15 cas en 1984 à 49 en 1990), puis une stabilisation de 1991 à 1995 avec 25 à 30 cas annuels.

Depuis 1996, à Nantes, le paludisme d'importation ne cesse d'augmenter ; On observe en moyenne, 40 cas annuels entre 1997 et 2000, puis entre 2001 et 2003, 54 cas annuels (57 cas diagnostiqués à Nantes en 2003). **Concernant les années 1999, 2000, 2001, 2002 et 2003, on diagnostique au C.H.U. de Nantes en moyenne 49 cas annuels de paludisme d'importation.**

De plus, on observe, durant ces cinq dernières années, une relative constance du nombre de cas positifs par rapport au nombre total de demandes.

Depuis 1984, la répartition mensuelle des cas pour *P. falciparum* montre un **pic centré sur les mois d'Août, Septembre et Octobre** qui correspond, en France, au retour des vacances d'été et à la rentrée scolaire et, en Afrique, d'où sont issus plus de 90% des cas, à la période des pluies, période d'exposition des sujets à la plus forte transmission.

Les courbes de distribution annuelle des cas nationale et nantaise sont superposables ; elles sont variables tout au long de l'année et montrent un pic majeur centré sur Août et Septembre.

1.1.2 Sur le plan national

Les données fournies par le C.N.R.E.P.I.A., montrent que pour l'ensemble de la métropole, le nombre de cas de paludisme d'importation a suivi une évolution quasi identique à celle retrouvée à Nantes, c'est-à-dire une progression entre 1985 et 1989, une légère diminution entre 1990 et 1992, une stagnation entre 1993 et 1995, puis une fulgurante et constante augmentation depuis 1996.

En France, depuis 1996, on assiste à une recrudescence du paludisme d'importation ; Pour les années 1998, 1999, et 2000 les nombres de cas estimés pour la France entière évoluent de 5940 à 7127 et 8056.

Mais depuis 2001, on assiste à une diminution du nombre de cas de paludisme d'importation en France métropolitaine, la décroissance annuelle est d'environ 10% pour 2002 et de 6-7% pour 2003 (Données C.N.R.E.P.I.A.)³³.

Ce phénomène n'est pas rencontré à Nantes, où on diagnostique toujours de plus en plus de cas, ceci depuis 1996.

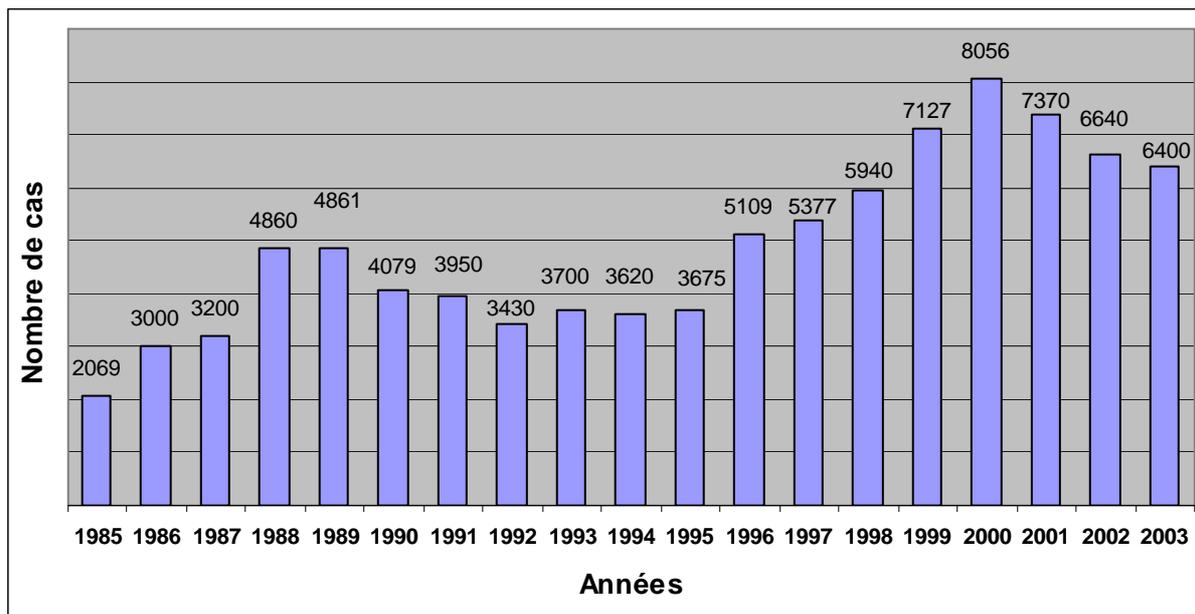


Figure 24: Evolution du nombre de cas estimés de paludisme d'importation en France métropolitaine depuis 1985 (D'après les données du C.N.R.E.P.I.A.)

Il n'en demeure pas moins que cette pathologie d'importation est caractérisée par sa répartition très hétérogène sur l'ensemble du territoire, privilégiant l'Ile de France; En effet pour les années 1998, 1999 et 2000, cette région représente à elle seule plus de 50% de l'ensemble (d'après le C.N.R.E.P.I.A.).

1.2 Caractéristique de la Population

Sur le plan national, l'âge médian est de 29.5 ans (Hommes 30.8 ; Femmes 27.3), la proportion d'enfants (0-15 ans) est de 21.7%, celle des 60 ans et plus de 3.2% ; le sexe ratio (H/F) 1.78.

A Nantes, concernant ces cinq dernières années, la distribution est très légèrement différente : les enfants ne représentent que 18% des patients et les 60 ans et plus 3%. L'âge médian est de 27.4 ans (Hommes 28.1 ; Femmes 26.5), le sexe ratio (H/F) de 1.47.

Globalement à Nantes par rapport au reste de la France métropolitaine, la population touchée est légèrement plus jeune et plus féminine. Les enfants semblent moins atteints et le pourcentage des plus de 60 ans est le même.

D'une façon générale, à Nantes comme ailleurs, la population la plus touchée reste les adultes entre 20 et 40 ans, de sexe masculin (le sexe ratio, à Nantes, dans cette tranche d'âge est de 1.56), les âges extrêmes semblant plus préservés.

L'étude nantaise ne permet pas la distinction entre les patients d'origine « occidentale » et ceux d'autres origines ; Sur le plan national, en 2000, 37% des cas sont d'origine « occidentale » et 63% d'autres origines (principalement Africaine et Comorienne).

A Nantes comme sur le reste du territoire français, la typologie des voyageurs est sensiblement la même, c'est-à-dire 58% de patients (62% en France métropolitaine pour l'année 2000) dans la section tourisme/famille, 16% (18%) de professionnels, 11% (13%) d'immigrants et 15% (7%) de résidents.

Pour affiner l'exploitation des données, il faudrait que les fiches de renseignements permettent de distinguer dans la rubrique 'Tourisme/Famille, les « vrais » touristes occidentaux, des ressortissants africains allant en visite dans leur pays d'origine.

1.3 Lieux présumés de contamination, Durées de séjours

A Nantes, comme partout en France, les **principaux pays incriminés se situent en Afrique intertropicale**. Pour les années 1999 et 2000, d'après le bulletin N°16-17 du C.N.R.E.P.I.A., les contaminations en Afrique intertropicale représentent **95% de l'ensemble des contaminations, le pourcentage à Nantes est sensiblement identique, il est de 96.3% pour ces 5 dernières années et il était de 91.7% de 1984 à 1996**.

La répartition dans cette région est la suivante: **Ouest 57.1 vs 61.7% à Nantes ces 5 dernières années (50.3% de 1984 à 1996)**, Centre 23.3 vs 30.5% (31.2%), Est et Ile de l'Océan Indien 14.4 vs 4.1% (8.9%), Proche orient & Maghreb 0.2 vs 0% (1.3%).

L'Asie & Pacifique (2.2/0.8/1.6%) et L'Amérique latine & Caraïbes (2.7/2.9/5.1%) ne représentent qu'une part minime des pays contaminants.

A Nantes, il n'y a pas de contamination issue du Maghreb ces 5 dernières années, d'autre part les contaminations issues de l'Afrique de l'Est et des Iles de l'Océan Indien sont nettement moins importantes, c'est le principal point de divergence entre les données nantaises et les données nationales.

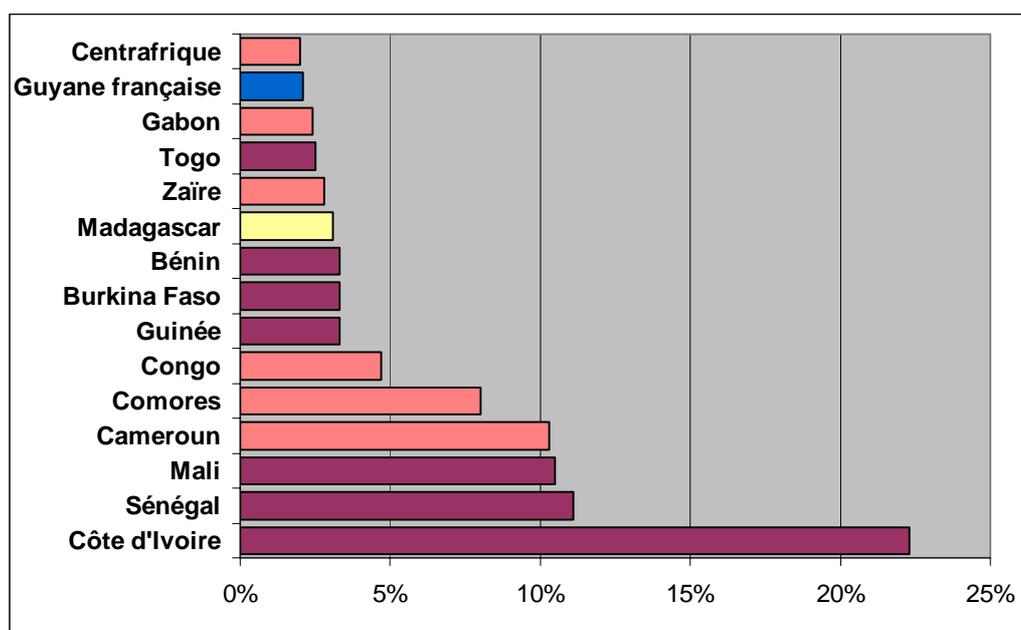


Figure 25: Répartition du pourcentage des cas selon les quinze pays de contamination présumée les plus fréquemment rencontrés pour la France métropolitaine en 2000 (bulletin N°16-17 du C.N.R.E.P.I.A.)

Parmi ces quinze pays le plus fréquemment rencontrés sur le plan national, 14 figurent sur la liste des quinze pays les plus fréquemment rencontrés à Nantes, seul les Comores n'appartiennent pas à cette liste ; **Alors que les Comores représente 8% des cas à l'échelle de la France métropolitaine, à Nantes seuls 0.4% proviennent de cette destination.**

Quant aux autres pays contaminant principaux, le pourcentage des cas est sensiblement le même sauf pour 3 pays ; **En effet le Mali est beaucoup plus représenté sur le plan national qu'à Nantes (10.5% vs 2.1%) alors que la Guinée (14.8% vs 3.3%) et le Centrafrique (8.2% vs 2.0%) sont plus représentés à Nantes qu'ailleurs en France métropolitaine.**

A Nantes on ne notifie aucun cas de paludisme d'aéroport, de port ou de bagages, ni de paludisme accidentel (transfusionnel, congénital ou nosocomial) entre 1999 et 2003. En revanche, en 2001, on note un décès survenu à la suite d'une transplantation cardiaque d'un donneur infecté par *P. falciparum*.³⁴

Chez la victime, un homme de 46 ans, on a observé, 5 jours après la transplantation, une fièvre, et un désordre neurologique avec, de plus, des bilans sanguins, rénaux et hépatiques perturbés.

Durant cette période, le paludisme n'étant pas suspecté, **aucun diagnostic parasitologique ne fut demandé au laboratoire du C.H.U.**

Lorsque l'information concernant l'infection du donneur fut reçue, l'état du patient s'était aggravé, et malgré la mise en place rapide d'un traitement adapté, le patient succomba à de multiples lésions tissulaires 17 jours après la transplantation.

Le donneur, un homme, décédé d'un traumatisme crânien après une syncope inexplicée, avait séjourné au Togo 10 jour avant sa mort avec une prophylaxie anti-paludéenne inadaptée.

Cet homme, fut aussi le donneur d'un foie, et de 2 reins ; Ces trois autres patients receveurs ont pus recevoir un traitement à temps et être sauvés.

Entre 1999 et 2001, en France, on recense 24 cas de ces paludismes d'importation « non strictes » :

- 6 cas consécutifs à une contamination aéroportuaire,
- 9 cas liés à une transplantation ou une greffe (dont le cas nantais),
- 5 accidents d'exposition au sang (A.E.S.),
- Et 4 congénitaux.

D'après ce même bulletin du C.N.R.E.P.I.A. ; à l'échelle nationale, la durée médiane des séjours inférieurs à 3 mois (85% des cas) est de 30 jours ; **A Nantes on retrouve des valeurs semblables avec une durée médiane pour ces séjours (81.4% de l'ensemble des cas) de 28 jours.**

1.4 Parasitologie

Lors de la précédente étude menée à Nantes entre Janvier 1984 et Août 1996, *P. falciparum* représentait 77% des cas, *P. vivax* 8.5%, *P. ovale* 7.9%, *P. malariae* 0.6%, les formes mixtes 3.9% et les espèces non précisées 2.1%.

Depuis, pour les cinq dernières années, les chiffres ont un peu évolués, laissant une **large majorité des cas à *P. falciparum* avec 82.7%**; *P. vivax* représente 4.1%, *P. ovale* 7.0%, *P. malariae* 2.1% et les infections mixtes 4.1% (seuls 2 cas sur 245 ne sont pas précisés sur les fiches de renseignements).

Au niveau national, la répartition des espèces reste stable d'une année à l'autre et reflète bien les résultats de Nantes ; Dans le bulletin N°16-17 du C.N.R.E.P.I.A. concernant les années 1999 et 2000, *P. falciparum* représente 83% des cas, *P. vivax* 6.0%, *P. ovale* 6.5%, *P. malariae* 1.3%, *P. spp* 1.5% et les associations plasmodiales 1.7%.

1.5 Clinique et Biologie

1.5.1 Délai d'apparition des symptômes

Concernant les données nantaises, le délai d'apparition des symptômes varie en fonction de la souche plasmodiale, il est significativement plus court pour *P. falciparum* que pour les autres espèces.

En effet, pour *P. falciparum* le délai moyen est de 12.3 ± 25.3 jours pour une médiane à 8 jours alors que pour les autres espèces la moyenne est de 127.9 ± 197.7 jours pour une médiane à 63.5 jours.

L'étude précédente faite à Nantes entre 1984 et 1996 indique un délai moyen de déclaration des symptômes de 10 jours après le retour de la zone endémique pour *P. falciparum*.

Pour 54.7 % des cas d'infection à *P. falciparum*, les symptômes sont apparus entre 1 et 14 jours (contre 11.9% pour les autres espèces) ; A l'inverse pour les autres espèces ce délai est supérieur à 3 mois pour 33.3% des cas (contre 1% pour *P. falciparum*) ; Les courbes de la figure 12 montrent bien ces différences.

Le délai maximum de déclaration des premiers symptômes est de 272 jours (environ 9 mois) pour *P. falciparum* et de 1017 jours (plus de 2.5 ans) pour les autres espèces.

Sur le plan national, on observe ces mêmes différences entre espèces ; D'après le bulletin 16-17 du C.N.R.E.P.I.A., la médiane est de 6 jours pour *P. falciparum* (8 jours à Nantes), 72 jours pour *P. vivax* (41 à Nantes), 85 jours pour *P. ovale* (99 à Nantes) et 24 jours pour *P. malariae* (22 à Nantes).

1.5.2 Clinique et biologie

Sur le plan national, pour *P. falciparum*, on observe selon les années, 90 à 95% d'accès simples, 2 à 5% d'accès graves, 2% de patients asymptomatiques et 1% de « Paludisme viscéral évolutif ». A Nantes, on observe, en moyenne 90% d'accès simples, 7.5% d'accès graves, 0.5% d'asymptomatiques et de P.V.E..

A Nantes, comme ailleurs en France métropolitaine, tout les cas d'accès graves (15 au total sur 245 cas) sont imputables à *P. falciparum*.

L'évolution de ces accès est favorable dans 97% des cas (94.5% à Nantes, et 4 cas d'aggravation, soit 2%).

Il n'y a eu aucun décès du au paludisme d'importation « stricte » à Nantes entre 1999 et 2003.

En revanche on recense 1 décès par paludisme à l'hôpital de St Nazaire (44) en 1999, un retard de diagnostic puis un retard de prise en charge ont été fatal à ce patient.

Le diagnostic n'ayant pas été réalisé au C.H.U. de Nantes, ce cas ne rentre pas dans l'échantillon de l'étude menée à Nantes entre 1999 et 2003.

En France métropolitaine, la létalité pour *P. falciparum* varie de 0.49 à 0.37% soit 16 à 19 morts en 1999 et 2000. Ces cas ayant abouti au décès ont en commun une contamination en Afrique, un statut non immun et une absence de chimioprophylaxie ou l'utilisation d'un schéma chimioprophylactique inadapté. (D'après le bulletin 16-17 du C.N.R.E.P.I.A.).

D'une façon générale, on observe lors des accès graves une parasitémie plus élevée (médiane à 8% contre 1% lors des accès simples).

Cette tendance est confirmée au plan national avec des valeurs similaires, 0.5% pour les accès simples et de 7.5 à 12%, selon les années, pour les accès graves (bulletin 16-17 du C.N.R.E.P.I.A.).

La réciproque, en revanche, ne se vérifie pas toujours ; En effet, une parasitémie élevée ne signifie pas systématiquement qu'on est face à un accès grave.

1.6 Traitement

Le délai de recours aux soins, temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, à pour valeur médiane globale 3 jours, valeur retrouvée au niveau national.

Pour les accès graves à *P. falciparum*, cette médiane est de 4 jours ; De la même façon, lorsque la parasitémie est élevée, le délais de recours aux soins est augmenté (médiane à 4 jours contre 3 pour les autres cas) : **lorsque les cas sont graves ou que la parasitémie est élevée (\geq à 10%), on observe un retard de diagnostic et donc un retard de prise en charge.**

D'autre part, on remarque que la totalité des cas graves est gérée en moins de 15 jours, alors que pour les accès simples la prise en charge peut avoir lieu plus de 30 jours après l'apparition des premiers symptômes.

Si la première consultation à lieu, en ville, en pratique libérale à 44.2% (à l'hôpital dans 55.8% des cas), la prise en charge thérapeutique reste pratiquement exclusivement hospitalière (à 98%), sous forme de consultation (35%) ou d'hospitalisation (63%).

Dans le cas d'une hospitalisation, la durée des séjours hospitaliers varie selon le type et la gravité de l'accès, de 1 à 19 jours avec une valeur médiane de 2 jours pour les accès simples et de 6 jours pour les accès graves (à l'échelle nationale, médiane variant de 3 à 7 jours pour une étendue des séjour de 1 à 50 jours) ; **En cas d'accès palustre grave, la durée d'hospitalisation est augmentée, et la prise en charge à lieu dans le service de réanimation polyvalente dans plus de 50% des cas.**

A Nantes, contrairement au reste de la France, c'est la méfloquine (52%, contre 19.5% au plan national pour l'année 2000) qui est la molécule la plus utilisée en première intention. La quinine, molécule utilisée dans 45.7% des traitements à l'échelle nationale en 2000, représente 22.7% des cas à Nantes et se trouve en 2^{ème} place derrière la méfloquine.

L'halofantrine, qui tient la 2^{ème} place (avec 24.6% des traitements) dans le classement des molécules les plus utilisées en curatifs au plan national en 2000, n'est qu'en 3^{ème} position à Nantes avec 18.3% ; L'utilisation de cette molécule étant en baisse à Nantes depuis 2000, conformément aux recommandations de la conférence de consensus de 1999.

En usage pédiatrique, à Nantes comme sur le plan national, l'halofantrine reste dominant (55% des cas à Nantes).

La quinine reste le médicament de référence dans les accès graves et compliqués; A Nantes 80% des accès graves ont été traité par de la quinine.

L'usage de l'association atovaquone-proguanil, à diffusion uniquement hospitalière jusqu'en octobre 2001, est encore minime, mais représente une alternative pour le traitement des accès simples à *P.falciparum*.

1.7 Prophylaxie

1.7.1 Ensemble de l'échantillon

L'analyse de l'attitude prophylactique ne concerne pas l'ensemble des voyageurs exposés au paludisme mais seulement ceux qui ont développé la maladie, elle ne permet donc pas une interprétation en terme d'efficacité de la chimioprophylaxie ou de résistance du parasite au médicament.

L'analyse des dossiers renseignés, à Nantes, (42.4%) montre que **65.4% des personnes n'ont utilisé aucune protection contre les piqûres de moustiques ; Au plan national cette situation représente 75% des cas** (seuls 40% des dossiers sont renseignés).

Concernant les cas nantais 23% des personnes ont utilisé une moustiquaire, le plus souvent non imprégnée, 3% un insectifuge ou un insecticide et 8.6% une combinaison de moyens.

A Nantes, parmi les 49.8% de personnes alléguant une chimioprophylaxie, celle-ci était complète (c'est-à-dire suivi régulier pendant et après le retour de la zone endémique) dans seulement 15.5% des cas ; **Les chiffres nationaux sont dans le même ordre d'idée avec moins de 10% des patients dont la complianc**e à été complète, parmi les 45% d'allégation de prise.

Lors de la précédente étude réalisée à Nantes, entre 1984 et 1996, 24.2% des personnes avouaient n'avoir utilisé aucune chimioprophylaxie (contre 40.4% entre 1999 et 2003), de plus le suivi régulier de la prophylaxie était de 29.4% (contre 15.5% entre 1999 et 2003).

A Nantes, le suivi régulier de la chimioprophylaxie est passé de 21.7% en 1999 à 7.0% en 2003 (15.8% en 2000, 19.6% en 2001 et 15.1% en 2002) ; L'exigence, depuis 1999, d'une prescription pour la délivrance des antipaludiques a sûrement favorisée cette baisse.

Au fil des années, à Nantes, comme au plan national, l'usage de prophylaxies correctes a largement diminué.

Concernant la nature de la molécule utilisée, l'association chloroquine-proguanil Savarine® est le produit le plus utilisé à Nantes, 64% des chimioprophylaxies, comme ailleurs en France métropolitaine (50-60%), probablement du fait de sa large prescription aux voyageurs à destination d'Afrique de l'Ouest ; conformément aux recommandations du Centre Supérieur d'hygiène Publique de France.

Quant à la chloroquine Nivaquine®, utilisée à Nantes dans 18.9% des cas (30% à l'échelle nationale), hormis son utilité chez les bébés, elle est largement utilisée en automédication par des voyageurs originaires d'Afrique sub-saharienne, soit par habitude, soit à cause du faible coût, soit parce qu'ils ignorent la perte de la chimiorésistance acquise par les espèces plasmodiales.

De la même façon, l'utilisation du proguanil, Paludrine®, seul représente 9% des cas.

La méfloquine Lariam® n'est utilisée que dans 4.5% des cas à Nantes (5-10% au plan national), elle souffre principalement de ses problèmes de tolérance et de son prix élevé.

L'atovaquone-proguanil, Malarone®, association qui a obtenue le 14 Août 2001 une Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) dans la prévention du paludisme dans les zones 2 et 3 (zones de résistance aux amino-4-quinoléines comme la chloroquine), présente le principal avantage, outre sa bonne tolérance, de n'exiger, après le retour de la zone endémique, qu'une prise quotidienne pendant 7 jours (contre 28 pour les autres molécules).

De plus, une forme pédiatrique à récemment vu le jour (2003), Malarone® pédiatrique, alors qu'il n'existait pas de forme adaptée à l'enfant de Savarine®.

Malgré ces atouts, l'utilisation de la Malarone® reste très limitée en prophylaxie du paludisme en raison, principalement, de son coût excessif.

Parmi les cas de paludisme recensés à Nantes ces cinq dernières années, il n'y a eu aucune chimioprophylaxie par Malarone® (on peut aussi penser que les personnes sous Malarone® ne développe pas de paludisme).

Chez les personnes qui ont eu une compliance complète à la chimioprophylaxie (soit une régularité pendant et au retour de la zone endémique), on remarque que l'apparition des premiers symptômes est plus tardive. De plus, on ne recense qu'un seul cas grave dont l'évolution est favorable, et en moyenne la parasitémie lors des accès à *P. falciparum* est moindre.

1.7.2 Patients ayant suivi une consultation

Parmi les patients nantais ayant contracté un paludisme entre 1999 et 2003, **seuls 22.9% avaient suivi une consultation avant le voyage infectant, dans la structure « conseils aux voyageurs » du C.H.U. de Nantes.**

Cet échantillon de 56 patients a été sensibilisé aux différents risques susceptibles d'être rencontré lors de leur voyage, notamment ceux concernant le paludisme.

Nous allons tenter de voir si le comportement de ces personnes vis-à-vis de la prophylaxie anti-paludéenne, par rapport à un groupe de personnes n'ayant jamais consulté, a été modifiée du fait de ces renseignements.

Dans l'ensemble, ce groupe sensibilisé, a utilisé plus de protections mécaniques anti-moustiques que l'autre groupe ; Pour un pourcentage voisins de dossiers renseignés (environ 40%), on note l'utilisation d'une moustiquaire, le plus souvent non imprégnée, dans 34.8% des cas (23.8% dans le groupe non sensibilisé), et une combinaison de méthodes dans 17.4% des cas (3.2 % dans l'autre groupe).

Parmi les personnes sensibilisées, on note quand même 43.5% d'entre elles qui n'ont utilisé aucune protection contre les vecteurs ; Ce pourcentage, reste malgré tout, bien inférieur à celui rencontré dans l'autre groupe (71.4%).

Dans ce groupe de personnes averties, 76.7% des patients ont suivi une chimioprophylaxie ; Cette proportion est largement supérieure à celle concernant les patients non sensibilisés (46.4%).

Sur l'ensemble, la notion de prophylaxie complète est retenue pour 18 patients, soit 32.1% des cas, soit plus du double par rapport aux personnes n'ayant jamais consulté (9.3%).

Chez ces personnes qui ont suivi une consultation, le délai de recours aux soins n'est pas plus court que ceux qui n'ont jamais consulté (médiane de 3 jours dans les deux groupes, moyenne 11.7 ± 28.8 jours chez ceux qui ont consulté, et 6.5 ± 11.0 chez les autres).

Parmi les personnes qui ont suivi une chimioprophylaxie après avoir reçu une prescription du centre, **dans la majorité des cas (52%) le médicament prescrit est utilisé, mais de façon irrégulière ; Seuls 28% des patients ont pris le médicament prescrit de façon régulière.**

Dans 20% des cas le médicament utilisé, non seulement, n'est pas le médicament prescrit, mais en plus, est pris de façon irrégulière.

Après la consultation, 10 personnes n'ont suivi aucune chimioprophylaxie malgré une prescription pour 6 d'entre eux.

2 Conseils aux voyageurs

Il est indispensable de sensibiliser le voyageur au risque de paludisme, car trop souvent les risques graves liés au paludisme à *P. falciparum* sont méconnus.

Cette information doit concerner tous les voyageurs partant en zone impaludée, notamment les africains (hommes, femmes, et surtout enfants), qui, lorsqu'ils retournent dans leur pays d'origine, ignore la perte de leur prémunition ; Il faut insister sur la nécessité de diffuser largement les recommandations de prévention auprès de cette population.

Pour cela le voyageur doit pouvoir multiplier les sources d'information : voyagistes (dont le rôle se limite à une sensibilisation du voyageur), livres spécialisés et guides de voyages, sites spécialisés (exemples : <http://www.sante-voyage.com>, <http://www.chu-rouen.fr>, <http://www.medecine-voyages.org>, <http://www.who.int...>), pharmacien d'officine (qui, en tant qu'acteur de santé publique et de prévention, doit participer activement à cette information).

D'autre part, il faut insister sur le rôle prépondérant de la consultation médicale avant le départ qui permet d'obtenir des conseils adaptés et personnalisés.

Cette dernière peut avoir lieu auprès de centres de conseils aux voyageurs qui sont des structures de référence ou auprès de médecin, généralistes ou spécialistes (pédiatres).

Les mesures de prévention individuelles contre les moustiques, au premier rang desquelles se trouve la moustiquaire, imprégnée, sont primordiales, « sans piqûre, pas de paludisme » ; La chimioprophylaxie est le complément de ces mesures préventives non médicamenteuses.

La chimioprophylaxie dépend, d'une part, du voyageur (état général, grossesse ou son éventualité, antécédents médicamenteux, traitement(s) en cours, mais aussi catégorie socioéconomique, conditionnant l'accès aux soins), **et d'autre part, du voyage** (pays visité, régions traversées ou visitées, saisons, durée et conditions matérielles du séjour).

La prescription d'un traitement, réservée au médecin, et indispensable à la délivrance du médicament, est donc propre à chaque personne et à chaque voyage.

En plus des conseils de prévention, non médicamenteuse et médicamenteuse, **le professionnel de santé doit informer le voyageur sur les signes d'alerte à ne pas négliger pendant le séjour et dans les mois qui suivent le retour.**

Le paludisme est une urgence diagnostique et thérapeutique compte tenu du risque imprévisible d'évolution rapide vers une forme grave (passage à la perniciosité); Pour éviter tout retard de diagnostic et donc de prise en charge, le voyageur doit être sensibilisé afin de réagir efficacement en cas de symptômes évocateurs.

La formation et l'information des professionnels de santé, doivent être améliorées.

La conférence de consensus de 1999 prône la création d'une banque de données nationale, uniformisée, consensuelle et aisément accessible ; Ces données devant être mises gratuitement à la disposition des praticiens.

Il existe des logiciels spécialisés comme EDISAN®, ou TROPIVAC®, régulièrement mis à jour, qui sont diffusés dans les milieux hospitaliers, mais leur prix ne permet pas une large diffusion auprès de tous les médecins traitant.

La création d'un réseau ville-hôpital permettrait une meilleure circulation et accessibilité des données récentes et limiterait les risques de chimioprophylaxies inadaptées.

En tant que maladie d'importation, le paludisme est une maladie rare et donc potentiellement moins bien connue que d'autres: un médecin peut y être confronté tous les trois ans; deux tiers des laboratoires de biologie n'en voient aucun dans l'année³⁵; **Une information régulière et répétitive ainsi qu'une bonne coopération avec les structures hospitalières spécialisées est donc nécessaire pour ces cliniciens et biologistes.**

Une campagne d'information menée et soutenue en permanence par les services de référence, est nécessaire.

Elle devrait s'adresser au public cible (majoritairement constituée d'africains), aux professionnels des voyages et aux professionnels de santé avec différents objectifs.

- Informer tout voyageur des risques du paludisme dans les zones endémique, notamment sensibiliser les africain au sujet de leur perte de prémunition et des risques qu'ils encourent en cas de voyage dans leur pays d'origine sans chimioprophylaxie. **Des moyens de large**

diffusion (affiches, prospectus, conférences...) permettrait d'informer ce public à des endroits stratégiques tels que les cabinets médicaux, les centres médico-sociaux, la médecine du travail, l'université, les établissements scolaires, les pharmacies...

- Maintenir en état de veille les médecins libéraux et les pharmaciens, par des lettres d'information actualisées, des formations continues (logiciels actualisés comme MEDITRAVEL®, conférences, séminaires, F.M.C., U.T.I.P.....).
- Tenter de convaincre les professionnels des voyages, de l'impérieuse nécessité d'informer systématiquement, les voyageurs à destination des tropiques, sur les risques liés au paludisme, et de l'importance d'une chimioprophylaxie adaptée (prospectus, posters,...).

Au niveau politique, on pourrait envisager le lancement de campagnes nationales de prévention antipalustre ciblées sur les populations à risque, mais aussi **autoriser le remboursement par la sécurité sociale des chimioprophylaxies efficaces**, puisque dans certains contextes socio-économiques, c'est le prix excessif des antipaludiques qui fait que les gens partent sans chimioprophylaxie.

Au C.H.U. de Nantes, pour assurer un meilleur suivi de la situation, il est nécessaire d'améliorer le recueil des données.

- Il faut, dans la mesure du possible, saisir les informations directement auprès du patient plutôt que sur le dossier médical ; Pour pouvoir s'entretenir avec le malade avant qu'il ne sorte de l'hôpital, une bonne communication entre les différents services, notamment celui des Urgences, est nécessaire.
- Sur les fiches de renseignements, l'origine des patients ainsi que le but du voyage sont trop souvent non renseignés, ces renseignements permettraient de différencier les touristes occidentaux, des migrants d'origine africaine allant séjourner quelques temps dans leur pays d'origine.
- On pourrait envisager d'ajouter sur cette fiche de renseignement un paragraphe concernant l'attitude des patients avant le départ : consultation, si oui, où, combien de temps avant le départ, nature de l'information délivrée, de la chimioprophylaxie prescrite...

D'autre part, on pourrait envisager un suivi au retour de la zone endémique des personnes ayant consulté au C.H.U., à la consultation aux voyageurs.

Lors de l'entretien avant le départ, on remettrait une feuille de renseignements qui serait à renvoyer au retour de la zone endémique; Elle indiquerait, la nature de la prophylaxie suivie, la compliance adoptée pendant et au retour du séjour, en cas d'arrêt, le motif, la tolérance au médicament, l'état de santé général au retour du séjour...

Ces renseignements permettraient,

- D'assurer un suivi épidémiologique de cette population,
- De prévenir un éventuel risque de paludisme en fonction de l'attitude adoptée,
- De détecter les incohérences et les incompréhensions, de façon à objectiver le conseil.

Conclusion

L'initiative « Faire Reculer le Paludisme », à lancer en 2000 un nouvel objectif : **réduire de moitié avant 2010 la charge de morbidité et de mortalité due au paludisme** ; Ainsi la Déclaration d'Abuja (Nigeria), approuvait une stratégie concertée de lutte antipaludique dans toute l'Afrique.

D'énormes progrès ont été faits et plus de la moitié des pays d'Afrique se sont dotés de « plans stratégiques de pays » (P.S.P.), mais seuls 20% des fonds nécessaires sont disponibles sur place, les pays d'Afrique, en collaboration avec leurs partenaires et les donateurs, doivent trouver les ressources restantes (dont le nouveau Fonds mondial de lutte contre le S.I.D.A., la tuberculose et le paludisme) pour parvenir à faire reculer le paludisme et atteindre les objectifs fixés à Abuja³⁶

En raison de l'augmentation des voyages internationaux, motivés par des raisons touristiques, familiales ou professionnelles, les voyageurs occidentaux, et d'autres origines, constituent une population mobile qui peut de trouver tout ou partie du séjour, exposée au risque de transmission du paludisme.

Nous venons d'identifier, à travers cette étude, les caractéristiques du paludisme d'importation au C.H.U. de Nantes ces cinq dernières années.

En tout, 245 cas de paludisme d'importation ont été diagnostiqués au C.H.U. de Nantes entre 1999 et 2003. **Alors qu'à l'échelle nationale on observe, depuis 2001, une diminution du nombre de cas de paludisme d'importation, à Nantes, depuis 1996, le nombre annuel des cas est en constante augmentation.**

La grande majorité des cas de paludisme d'importation proviennent de l'Afrique francophone subsaharienne, historiquement liée à la France : Afrique de l'Ouest (61.7% des cas), ancienne Afrique Occidentale Française et Afrique centrale (30.5% des cas), ancienne Afrique Equatoriale Française.

Globalement, les caractéristiques épidémiologiques à Nantes sont superposables aux données nationales : prédominance chez les jeunes adultes, de sexe masculin, avec un pic de fréquence au mois de septembre, 83% des accès, dont 7.5% d'accès graves, étant imputables à *P. falciparum*.

D'autre par les données de cette étude montre l'impact de la 12^{ème} conférence de consensus, sur la prise en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* à Nantes, puisque la méfloquine et la quinine sont de plus en plus utilisés au détriment de l'halofantrine, qui reste surtout employée en pédiatrie.

On peut retenir un élément essentiel, bien loin devant les chimiorésistances acquises par les espèces plasmodiales, **le facteur de risque principal du paludisme d'importation reste une chimioprophylaxie absente ou inadaptée ainsi qu'une protection contre les piqûres de moustiques trop souvent négligée.**

Comme le montre cette étude, à Nantes comme ailleurs en France métropolitaine, on observe un recul net de la prise correcte de chimioprophylaxie depuis 1999.

Cette étude met en évidence l'impact de Centre de Consultation aux voyageurs sur la prévention des cas de paludisme d'importation à Nantes ; **En effet, parmi le public sensibilisé ayant suivi une consultation médicale avant le séjour en zone impaludée, la proportion de voyageurs ayant utilisé une prophylaxie, tant médicamenteuse que non médicamenteuse, est largement supérieure par rapport à ceux n'ayant jamais été informés.**

Mais ce public d'avertis ne représente, à Nantes, que 23% des patients...

Ce constat est l'occasion d'insister sur la **nécessité de diffuser largement les recommandations de prévention auprès du voyageur, à différents niveaux :**

- Le médecin, lors de sa consultation, outre la prescription d'une chimioprophylaxie adaptée, doit insister sur la description des signes cliniques évocateurs au retour de la zone endémique puisqu'on constate que la prise en charge des personnes sensibilisées n'est pas plus précoce que celle des personnes non averties,
- Le pharmacien, qui, lors de la délivrance du médicament, doit prendre le relais de l'information, car on constate trop souvent une compliance médiocre à la chimioprophylaxie malgré la prescription,
- Les autorités de santé, qui pourraient lancer une vaste campagne de prévention et autoriser le remboursement des médicaments antipaludéens car la méconnaissance du risque et la difficulté d'accès aux traitements pour certains, sont souvent à l'origine de la maladie,
- Les voyagistes qui proposent de plus en plus de séjours « dernières minutes » à prix réduits, ne laissant pas le temps aux voyageurs de consulter ; A eux de sensibiliser et d'informer cette clientèle pressée.

Annexes

Annexe 1 : Planches microscopiques.

Annexe 2 : Techniques microscopiques.

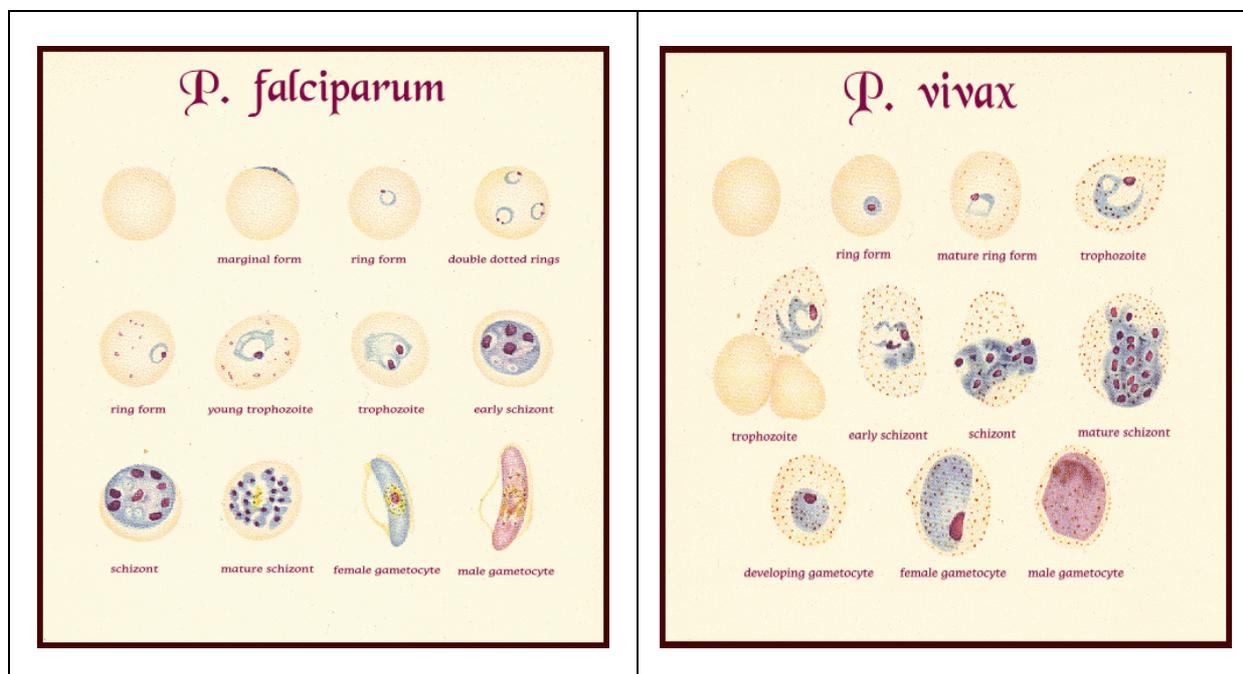
Annexe 3 : Critères de définition du paludisme grave selon l'O.M.S..

Annexe 4 : Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, d'après le B.E.H. N°26-27 du 22 Juin 2004

Annexe 5 : Fiche de renseignements émise par le C.N.R.E.P.I.A.

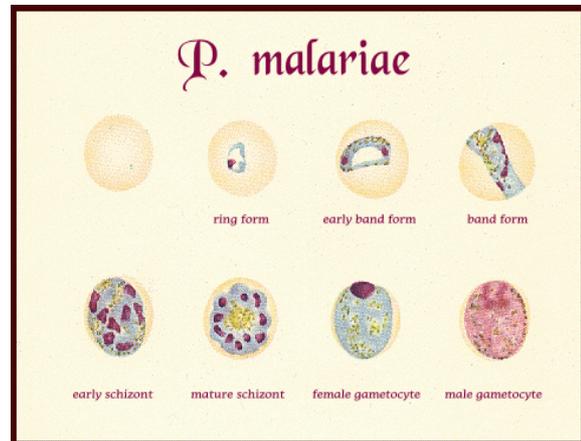
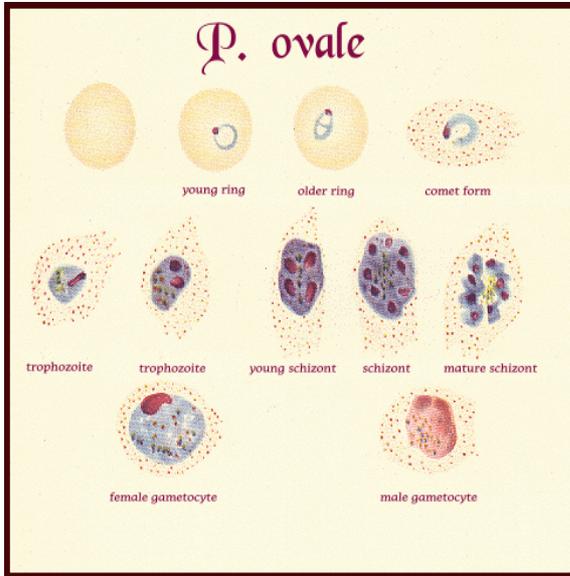
Annexe 6 : Fiche de renseignements et compte rendu de la consultation.

PLANCHES MICROSCOPIQUES



Critères majeurs de diagnostic :

- Parasite les hématies de tous âges : hématies parasitées non hypertrophiées.
 - Tâches de Maurer noirâtres et irrégulières.
 - Absence de rosace
 - Gamétocytes en forme de croissant ou faux. Cependant, ils n'apparaissent pas habituellement dans le sang pendant les quatre premières semaines de l'infection.
 - Trophozoïtes (formes en anneau « bague à chaton ») apparaissent très fins et fragiles (parfois plusieurs par cellule). Certains trophozoïtes peuvent avoir deux grains de chromatine.
 - Formes en développement inhabituelles sur des étalements de sang périphérique.
- Parasite les hématies jeunes (réticulocytes et polychromatophiles) : hématies parasitées habituellement hypertrophiées.
 - Granulations de Schüffner fréquentes.
 - Présence de rosace irrégulière (12 à 18 mérozoïtes).
 - Gamétocytes grands, sphériques, excentrés.
 - Trophozoïtes matures deviennent plus larges et grossiers.
 - Formes en développement fréquentes.



Critères majeurs de diagnostic :

- Parasite les hématies jeunes en les déformant (ovales) et en donnant à leurs bords un aspect frangé : hématies parasitées sont habituellement hypertrophiées.
- Granulations de Schüffner d'apparition précoce.
- Présence irrégulière de rosace (8 mérozoïtes ou plus).
- Gamétocytes très semblables à ceux de *P. vivax*
- Trophozoïtes larges et grossiers.
- Schizontes matures similaires à ceux de *P. malariae*, mais plus larges et plus grossiers.

- Parasite les hématies mûres : hématies parasitées de petite taille.
- Pas de granulations de Schüffner ; Des grains de chromatine peuvent se trouver à la surface interne des trophozoïtes.
- Rosaces très irrégulières (moins de 10 mérozoïtes).
- Gamétocytes arrondis et de petite taille, les formes en bande équatoriale caractérisent cette espèce.
- Les trophozoïtes peuvent paraître plus ou moins carrés.
- Schizontes matures peuvent avoir des formes typiques de marguerite avec jusqu'à dix mérozoïtes.

TECHNIQUES DE DIAGNOSTICS MICROSCOPIQUES

Goutte épaisse

A – Les lames, dégraissées au mélange alcool éther, doivent être manipulées en les tenant par les bords, sans jamais toucher leur surface avec la pulpe des doigts.

B – Déposer une grosse goutte de sang au centre de la lame. Etaler en couche mince en tournant avec le coin d'une lamelle ou la pointe d'un vaccinostyle, jusqu'à ce que le sang soit sec : les hématies sont lysées.

C – Laisser sécher à l'abri de la poussière quelques heures à l'étuve à 37 °C ou 24 heures à la température du laboratoire pour éviter le décollement de la goutte lors de la coloration.

Rq : ce décollement s'observe plus fréquemment quand le sang a été prélevé sur anticoagulant que quand il s'agit d'un prélèvement de sang capillaire.

Déshémoglobiner en recouvrant la goutte d'eau tamponnée (pH=7.2) ou d'eau salée à 9% (l'eau fait disparaître l'hémoglobine et rend visible les hématozoaires) ; jeter le liquide

Fixer par l'alcool méthylique pur pendant quelques minutes ; jeter l'alcool.

Préparer extemporanément la solution colorante avec 3 gouttes de colorant Giemsa et 1 mL d'eau tamponnée (pH=7.5) et en recouvrir la goutte épaisse. Laisser agir 20 minutes. Laver à l'eau du robinet ou à l'eau tamponnée. Sécher. Examiner à l'immersion.

D – La lecture de la goutte épaisse permet d'établir le rapport parasites/leucocytes ; en effet en l'absence d'hématies on établit le pourcentage de parasites par rapport à 100 leucocytes : le résultat dépend donc en partie du nombre de leucocytes par μl et est donc moins précis qu'un frottis.

Frottis mince

A- Les lames sont dégraissées au mélange alcool éther et doivent être manipulées avec précautions (cf. ci-dessus).

B- Déposer une petite goutte de sang à l'une des extrémités de la lame. Amener le petit côté d'une lamelle au contact de la goutte.

C- Laisser diffuser le sang par capillarité dans l'angle ainsi formé.

D- Conserver l'inclinaison de la lamelle tout en la poussant (ou en la tirant) d'un mouvement assez lent et sans à-coups.

E- L'étalement bien fait est d'épaisseur uniforme, ses bords restent à distance des bords de la lame. Il se termine par une frange à distance de l'extrémité de la lame, il doit être séché immédiatement par agitation sinon les hématies sont déformées. Il peut être immédiatement coloré.

Recouvrir tout le frottis de la solution de May-Grünwald pure, laisser agir 1 minute ; le frottis est alors fixé (ne jamais laisser sécher le colorant)

Ajouter de l'eau tamponnée (pH=7.2) pour qu'elle se mélange au May-Grünwald ; laisser agir 3 minutes

rejeter le mélange et le remplacer par la solution de Giemsa préparée extemporanément (cf. ci-dessus) ; laisser agir 20 minutes

Laver à l'eau du robinet ou à l'eau tamponnée

Laisser sécher à la température du laboratoire. Examiner à l'immersion : les couleurs sont vives et contrastées (cytoplasmes bleus et noyaux rouges).

F- La lecture du frottis mince permet d'établir le pourcentage d'hématies parasitées ; pour cela on compte dans 3 ou 4 champs microscopiques, choisis au hasard mais éloignés les uns des autres, le nombre d'hématies (celui-ci doit être au moins égal à 1000 au total) et le nombre d'hématies parasitées puis on fait le pourcentage.

Rq : un champ microscopique à l'immersion (*100) contient 150 à 300 hématies en moyenne. Il est facile de passer du pourcentage à la valeur absolue d'hématies parasitées par μl de sang quand on connaît le nombre total d'hématies par ml.

CRITERES DE DEFINITION DU PALUDISME GRAVE:

lame positive à *P. falciparum* associée à au moins 1 des 15 critères suivants (O.M.S. 2000).

Valeur pronostique	Critères cliniques ou biologiques	Précisions	Fréquence
(?)	Prostration	Extrême faiblesse	+++
+	Troubles de conscience	Score de Glasgow < 10	++
+++	Détresse respiratoire	Définition clinique chez l'enfant	+
++	Convulsions répétées		+
+++	Etat de choc	Pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire	+
+++	Œdème pulmonaire (radiologique)	Anomalies radiologiques précisées chez l'enfant	+
++	Saignement anormal	Définition clinique	+
+	Ictère	Clinique ou bilirubine > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie	Urines rouge foncées ou noires, hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette, absence d'hématurie microscopique	+
+	Anémie profonde	Hématocrite < 15% ou hémoglobine < 5g/dL, en présence d'une parasitémie de plus de 10 000/µL. Si l'anémie est microcytaire, exclure une carence martiale ou une hémoglobinopathie.	+
+++	Hypoglycémie	Glycémie < 2.2 mmol/L (< 40 mg/dL)	+
+++	Acidose	PH < 7.35 ou bicarbonates < 15 mmol/L	++
+++	Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L	++
++	Hyperparasitémie	Parasitémie > 4% chez le non immun	+
++	Insuffisance rénale	Débit urinaire < 400mL /24 h (adulte) ou < 12mL/24 h (enfant) ne s'améliorant pas après réhydratation et une créatininémie supérieure à 265µmol/L (>3.0 mg/dL)	

Tableau 1 : Critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* (O.M.S. 2000). Valeur pronostique et fréquence chez l'adulte.

« En pratique, le clinicien doit faire appel au réanimateur en présence d'un quelconque des éléments suivants : troubles de la conscience et / ou du comportement, baisse de la tension artérielle, anomalie respiratoire, élévation des lactates, acidose métabolique, insuffisance rénale ».

Liste des abréviations

- A.E.S. : Accident d'Exposition au Sang
- A.M.M. : Autorisation de Mise sur le Marché
- A.S.M.R. : Amélioration du Service Médical Rendu
- A.T.U. : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- B.E.H. : Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire
- C.I.V.D. : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
- C.H.U. : Centre Hospitalier Universitaire
- C.N.R.E.P.I.A.: Centre National de Référence de l'Epidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone (ex C.N.R.M.I. : Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation)
- E.L.I.S.A. : Enzyme-Labeled ImmunoSorbent Assay
- F.M.C. : Formation Médicale Continue
- H.P.M. : Hématies Parasitées par Millilitre
- O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé
- P.C.R. : Polymerase Chain Reaction
- P.S.P. : Plans Stratégiques de Pays
- P.V.E. : Paludisme Viscéral Evolutif
- R.B.M. : Roll Back Malaria, ou F.R.P. : Faire Reculer le Paludisme
- S.I.D.A. : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
- U.N.I.C.E.F. : United Nations of International Children's Emergency Fund, ou Fond d'Urgence des Nations Unies pour l'Enfance
- U.T.I.P.: Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique (formation pharmaceutique continue)

Table des matières

SOMMAIRE	4
INTRODUCTION	6
PARTIE A: GENERALITES	8
1 HISTORIQUE	8
2 MODALITES EPIDEMIOLOGIQUES DU PALUDISME	9
3 EPIDEMIOLOGIE	11
3.1 PLASMODIUM	11
3.2 VECTEUR	13
3.3 CYCLE	15
3.4 MODE DE TRANSMISSION	19
3.5 REPARTITION GEOGRAPHIQUE	21
4 DIAGNOSTIC	24
4.1 DIAGNOSTIC D'ORIENTATION	24
4.2 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE NON SPECIFIQUE	24
4.3 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE SPECIFIQUE	25
5 FORMES CLINIQUES	30
5.1 ROLE DE L'IMMUNITE	30
5.2 ACCES DE PRIMO INVASION	30
5.3 ACCES SIMPLES INTERMITTENTS	32
5.4 ACCES PERNICIEUX PALUSTRE = NEUROPALUDISME	33
5.5 AUTRES FORMES DE PALUDISME	36
6 PROPHYLAXIE	37
6.1 PROTECTION CONTRE LES VECTEURS	37
6.2 PRENDRE UNE CHIMIOPROPHYLAXIE	40
7 MODALITES THERAPEUTIQUES	45
7.1 ACCES SIMPLE	45
7.2 ACCES GRAVE (CRITERES O.M.S.)	48
7.3 TRAITEMENT PRESOMPTIF	50

PARTIE B: PRESENTATION DE L'ETUDE **52**

1	MATERIELS ET METHODES	52
1.1	OBJECTIFS	52
1.2	CRITERES D'INCLUSION	52
1.3	RECUEIL, SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES	52
2	RESULTATS	54
2.1	VARIATION SAISONNIERE DES CAS DE PALUDISME D'IMPORTATION	54
2.2	LA POPULATION DE L'ETUDE ET SES CARACTERISTIQUES	56
2.3	ESPECES PLASMODIALES EN CAUSE	62
2.4	CLINIQUE	64
2.5	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	69
2.6	PROPHYLAXIE	75
2.7	IMPACT DU CENTRE DU CENTRE DE CONSULTATION AUX VOYAGEURS	79

PARTIE C: ANALYSE DES RESULTATS **85**

1	COMPARAISON DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES NANTAISES AVEC LES DONNEES NATIONALES	85
1.1	VARIATION SAISONNIERE	85
1.2	CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION	87
1.3	LIEUX PRESUMES DE CONTAMINATION, DUREES DE SEJOURS	88
1.4	PARASITOLOGIE	90
1.5	CLINIQUE ET BIOLOGIE	90
1.6	TRAITEMENT	92
1.7	PROPHYLAXIE	93
2	CONSEILS AUX VOYAGEURS	97

CONCLUSION **101**

ANNEXES **103**

Liste des abréviations **113**

TABLE DES MATIERES	114
---------------------------	------------

TABLE DES TABLEAUX	117
---------------------------	------------

TABLE DES ILLUSTRATIONS	118
--------------------------------	------------

BIBLIOGRAPHIE	119
----------------------	------------

Table des Tableaux

TABLEAU I: COMPARAISON DES PRINCIPAUX CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES DES QUATRE ESPECES DE <i>PLASMODIUM</i>	12
TABLEAU II: MOLECULES UTILISEES DANS LES REPELLENTS ET LEURS PRINCIPALES CARACTERISTIQUES	39
TABLEAU III: POSOLOGIE DE NIVAQUINE DANS LE TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME CHLOROQUINO-SENSIBLE	45
TABLEAU IV: REPARTITION PAR AGE ET PAR SEXE (1999-2003, N=245)	57
TABLEAU V: ORIGINE DES PATIENTS (1999-2003, N=245)	57
TABLEAU VI: REPARTITION DES ZONES DE CONTAMINATIONS PAR CONTINENTS ET SOUS-CONTINENTS (1999-2003, N=243)	59
TABLEAU VII: CARACTERISTIQUES GLOBALES DES SEJOURS \leq A 3 MOIS (1999-2003, N=153)	60
TABLEAU VIII: REPARTITION DES DIFFERENTES ESPECES PLASMODIALES RENCONTREES (1999-2003, N=243)	63
TABLEAU IX: REPARTITION DES ESPECES PLASMODIALES SELON LES LIEUX D'IMPALUDATION (1999-2003, N=243)	63
TABLEAU X: DELAIS D'APPARITION DES SYMPTOMES SELON L'ESPECE APRES LE RETOUR DE LA ZONE ENDEMIQUE (1999-2003, N=233)	65
TABLEAU XI: REPARTITION DES DELAIS D'APPARITION DES SYMPTOMES APRES RETOUR D'UNE ZONE ENDEMIQUE SELON LES ESPECES (1999-2003, N=243)	65
TABLEAU XII: ETAT CLINIQUE DES PATIENTS (1999-2003, N=243)	67
TABLEAU XIII: EVOLUTION (1999-2003, N=243)	67
TABLEAU XIV: DENSITE PARASITAIRE POUR UNE INFECTION A <i>P. FALCIPARUM</i> EN FONCTION DE LA GRAVITE DE L'ACCES (1999-2003, N=196)	68
TABLEAU XV: REPARTITION DE LA DENSITE PARASITAIRE POUR UNE INFECTION A <i>P. FALCIPARUM</i> (1999-2003, N=201)	68
TABLEAU XVI: DELAIS DE RECOURS AUX SOINS SELON L'ESPECE PLASMODIALE ET LA GRAVITE DE L'ACCES (1999- 2003, N=227)	69
TABLEAU XVII: REPARTITION DES DELAIS DE RECOURS AUX SOINS SELON L'ESPECE PLASMODIALE (1999-2003, N=245)	70
TABLEAU XVIII: DELAIS DE RECOURS AUX SOINS EN FONCTION DE LA PARASITEMIE LORS D'UNE INFECTION A <i>P.</i> <i>FALCIPARUM</i> (1999-2003, N=183)	71
TABLEAU XIX: DUREE D'HOSPITALISATION EN FONCTION DE LA GRAVITE DE L'ACCES (1999-2003, N=147)	72
TABLEAU XX: RELATION PROPHYLAXIES MEDICAMENTEUSE ET NON MEDICAMENTEUSE (1999-2003, N=245)	76
TABLEAU XXI: COMPLIANCE A LA CHIMIOPROPHYLAXIE (1999-2003, N=245)	77
TABLEAU XXII: MEDICAMENTS UTILISES EN PROPHYLAXIE SELON LES PAYS VISITES (1999-2003, N=111)	78
TABLEAU XXIII: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES DATES DE CONSULTATION AU C.H.U. (1999-2003, N=245)	80
TABLEAU XXIV: COMPLIANCE A LA CHIMIOPROPHYLAXIE DES PATIENTS AYANT CONSULTE PAR RAPPORT AUX PATIENTS N'AYANT JAMAIS CONSULTE (1999-2003, N=56)	82
TABLEAU XXV: DETAIL DES PRESCRIPTIONS DE CHIMIOPROPHYLAXIE SELON LE PAYS VISITE (1999-2003, N=56)	84

Table des illustrations

FIGURE 1: DISTRIBUTION DES CAS DE PALUDISME DIAGNOSTIQUES A NANTES DEPUIS 1993 (N=419)	54
FIGURE 2: NOMBRE DE CAS DE PALUDISME POSITIFS PAR RAPPORT AU NOMBRE TOTAL DE DEMANDES (1999-2003, N=245)	54
FIGURE 3: REPARTITION MENSUELLE DE L'ENSEMBLE DES CAS (1999-2003, N=245)	55
FIGURE 4: PYRAMIDE DES AGES (1999-2003, N=245).....	56
FIGURE 5: REPARTITION DU POURCENTAGE DES CAS SELON LES PAYS VISITES (1999-2003, N=243)	58
FIGURE 6: REPARTITION DES ZONES DE CONTAMINATIONS PAR CONTINENTS ET SOUS-CONTINENTS (1999-2003, N=243)	59
FIGURE 7: REPARTITION DES CAS SELON LA DUREE DE SEJOUR (1999-2003, N=188)	60
FIGURE 8: TYPOLOGIE DES SEJOURS (1999-2003, N=56/245 SOIT 22.9% CAS RENSEIGNES).....	61
FIGURE 9: TYPOLOGIE DES VOYAGEURS (1999-2003, N=117/245 SOIT 47.8% CAS RENSEIGNES).....	61
FIGURE 10: REPARTITION DES ESPECES RENCONTREES (1999-2003, N=243)	62
FIGURE 11: REPARTITION DES ESPECES PLASMODIALES SELON LES LIEUX D'IMPALUDATION (1999-2003, N=245)	64
FIGURE 12: REPARTITION DES DELAIS D'APPARITION DES SYMPTOMES APRES RETOUR D'UNE ZONE ENDEMIQUE SELON LES ESPECES (1999-2003, N=219)	66
FIGURE 13: DELAIS DE RECOURS AUX SOINS EN FONCTION DE L'ESPECE PLASMODIALE ET DE LA GRAVITE DE L'ACCES PALUSTRE (1999-2003, N=227)	70
FIGURE 14: REPARTITION DU MODE DE PRISE EN CHARGE, (1999-2003, N=233)	71
FIGURE 15: MEDICAMENTS UTILISES EN TRAITEMENT CURATIF (1999-2003, N=229)	73
FIGURE 16: EVOLUTION DES POURCENTAGES D'UTILISATION DES TRAITEMENTS CURATIFS (1999-2003, N=245)	73
FIGURE 17: REPARTITION DES MEDICAMENTS UTILISES EN TRAITEMENT CURATIF EN FONCTION DE L'AGE (1999-2003, N=229)	74
FIGURE 18: REPARTITION DES MEDICAMENTS UTILISES EN CURATIF EN FONCTION DE L'ESPECE (1999-2003, N=219).....	75
FIGURE 19: ATTITUDE CHIMIOPROPHYLACTIQUE (1999-2003, N=245).....	76
FIGURE 20: REPARTITION DES MEDICAMENTS UTILISES EN PROPHYLAXIE PAR LES VOYAGEURS (1999-2003, N=111)	78
FIGURE 21: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES DATES DE CONSULTATION AU C.H.U. (1999-2003, N=245)	81
FIGURE 22: ATTITUDE CHIMIOPROPHYLACTIQUE (1999-2003, N=56).....	82
FIGURE 23: ADEQUATION DES PRISES MEDICAMENTEUSES CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU UNE PRESCRIPTION LORS DE LA CONSULTATION (1999-2003, N= 25)	83
FIGURE 24: EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS ESTIMES DE PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE DEPUIS 1985 (D'APRES LES DONNEES DU C.N.R.E.P.I.A.).....	86
FIGURE 25: REPARTITION DU POURCENTAGE DES CAS SELON LES QUINZE PAYS DE CONTAMINATION PRESUMEE LES PLUS FREQUEMMENT RENCONTRES POUR LA FRANCE METROPOLITAINE EN 2000 (BULLETIN N°16-17 DU C.N.R.E.P.I.A.).....	88

Bibliographie

- ¹ O.M.S. : <http://www.who.int>. Faire reculer le paludisme, 2003.
- ² O.M.S. **bureau régional Europe**, CISID-malaria: <http://cisid.who.dk/mal/>.
- ³ **Sautet J, Quilici M.** A propos de quelques cas de Paludisme autochtone contractés en France pendant l'été. *Pres. Méd.*, 1971 ; 79 : 524.
- ⁴ **Guazzi M, Grazi S.** Considerazioni su un caso di malaria quartana recidivante dopo 53 anni di latenza. *Riv. Malar.*, 1963; 42 : 55-59.
- ⁵ **Bruce-Chwatt LJ.** Essential malariology. *E.L.B.S.*, 1985.
- ⁶ **Giacomini T, Mouchet J, Mathieu P, Petithory JC.** Etude de six cas de paludisme contractés près de Roissy Charles de Gaulle en 1994. Mesures de prévention nécessaires dans les aéroports. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1995 ; 179 : 335-353.
- ⁷ **Whitfield D, Curtis CF, White GB, Targett GAT, Warhurst DC, Bradley DJ.** Two cases of falciparum malaria acquired in Britain. *Brit. Méd. J.*, 1984; 289: 1607-1609.
- ⁸ **Rizzo F, Morandi N, Riccio G, Ghiazza G, Garavelli P.** Unusual transmission of falciparum malaria in Italy. *Lancet*, 1989; 1: 555-556.
- ⁹ **Delmont J., Brouqui P., Poullin P., Bourgeade A.,** Harbour-acquired Plasmodium falciparum malaria. *Lancet*, 1994; 344: 330-331.
- ¹⁰ **Danis M, Mouchet J, Gentilini M.** Universités francophones. *Paludisme*, 1991 ; 240 :1-240.
- ¹¹ **Danis M, Mouchet M, Giacomini T, Guillet P, Legros F, Belkaïd M.** Paludisme autochtone et introduit en Europe. *Méd. Mal. Inf.*, 1996 ; 26 :393-6.
- ¹² **Danis M, Mouchet J, Gentilini M.** Universités francophones. *Paludisme*, 1991 ; 240 :1-240.
- ¹³ **Parasitologie mycologie**, 6^{ème} édition. *Paludisme*, 1999 ; 18 :108-126.
- ¹⁴ O.M.S. : <http://www.who.int>. Des vies en danger : le paludisme pendant la grossesse, 1993.
- ¹⁵ **UNICEF** : <http://www.unicef.org>. Rapport sur le paludisme en Afrique, 2003.
- ¹⁶ **Babinet J, Gay F, Bustos D, Dubarry M, Jaulmes D, Nguyen L, Gentilini M.** Transmission of Plasmodium falciparum by heart transplant. *B.M.J.*, 1991; 303: 1515-1516.
- ¹⁷ **Bastin R, Charmot G, Brumpt I, Sansonetti Ph, Solal-Celigny Ph.** Transmission par la seringue de paludisme à Plasmodium falciparum chez un héroïnoman. *Nouv. Pres. Méd.*, 1979; 8: 699-700.

-
- ¹⁸ **Beadle C et al.** Diagnosis of malaria by detection of Plasmodium falciparum HRP-2 antigen with a rapid dipstick antigen-capture assay. *Lancet*, 1994; 34 3:564-568.
- ¹⁹ **Shiff CJ, Premji Z, Minjas JN.** The rapid manual ParaSight-F test. A new diagnostic tool for Plasmodium falciparum infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1993; 8 7:646-648.
- ²⁰ **Makler MT, Palmer CJ, Ager AL.** A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 1998; 9 2:419-433.
- ²¹ **ANOPHEL:** Association des enseignants et des praticiens hospitaliers titulaires de parasitologie et mycologie médicales.
- ²² **Golvan YJ.** *Éléments de parasitologie médicale*, Flammarion Ed., 1978.
- ²³ **Ohrt C, Mirabelli-Primdahl L, Chitraporn K, SO.M.S.ak C, Kain K.** Distinguishing *P. falciparum* treatment failure from reinfestation by restriction fragment length polymorphism and PCR. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997; 57(4):430-37.
- ²⁴ **Al-Yaman F, Genton B, Reeder J, Ander R, Alpers M.** Evidence that recurrent *P. falciparum* is caused by recrudescence of resistant parasites. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997; 56(4):436-9.
- ²⁵ **Thériaque :** [http:// www.thériaque.org](http://www.thériaque.org)
- ²⁶ **Peyron F.** Les effets indésirables de la chimioprophylaxie : mythe ou réalité ? Journée « situation et perspective en prophylaxie antipaludique », 2000 ; Manuscrit n° 2156/pharo 8.
- ²⁷ **Baudon D.** Evaluation de la tolérance et de l'efficacité clinique de la Tolexine® en chimioprophylaxie du paludisme comparée à l'association chloroquine-proguanil (étude menée en 1998 et 1999 dans les compagnies tournantes séjournant au Tchad et au Gabon). *IMTSSA, MEDCO*, 1999 ; Rapport n°593.
- ²⁸ **Ohrt C, et al.** Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malariae in indonesian soldiers. *ANN Intern Med*, 1997; 126: 963-972.
- ²⁹ **Sanchez JL.** Defraites R.F., Sharp T.W. & Hanson R.K., Mefloquine or doxycycline prophylaxis in US troops in Somalia. *Lancet*, 1993; 341: 1021-1022.
- ³⁰ **AFSSAPS-Unité de transparence.** Commission de transparence 06 Mars 2002.
- ³¹ **O.M.S..** Severe and complicated malariae. . *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1990; Vol. 84 supplement 2: 1-65.
- ³² **Lepelletier D., Guibert Ph, Moreau C, Marjolet M.** Evolution du paludisme d'importation au CHRU de Nantes de 1984 à 1996, Service de parasitologie et Pathologie Exotique, Faculté de Médecine, Nantes.

³³ **BEH N°26-27/2004**, Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2004. Ministère de la Santé et de la Protection sociale, Institut de veille sanitaire, 22 juin 2004.

³⁴ **Chiche L, Lesage A, Duhamel C, Salame E, Malet M, Samba D, Segol P et Treilhaud M.** Posttransplant malaria: first case of transmission of *Plasmodium falciparum* from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation*, 2003, Vol. 75: 166-168.

³⁵ **12ème conférence de consensus thérapeutique anti-infectieuse de la société de pathologie infectieuse de langue française (S.P.I.L.F.).** Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. 14 Avril 1999.

³⁶ **Roll Back Malaria- Faire Reculer le Paludisme.** 2001-2010 Décennie des Nations Unies pour faire reculer le paludisme. <http://www.rbm.who.int>

Nom – Prénoms : Dupré Cécilia

Titre de la thèse :

**ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE PALUDISME
A NANTES DE 1999 A 2003**

Résumé :

Le nombre de cas de paludisme d'importation est en progression constante depuis 1996 au C.H.U. de Nantes où 245 cas ont été diagnostiqués entre 1999 et 2003 ; En revanche, à l'échelle nationale, une diminution du nombre de cas s'est amorcée depuis 2001.

L'origine de la contamination est l'Afrique sub-saharienne dans 96.3% des cas (Afrique de l'Ouest 61.7%, Afrique Centrale 30.5%).

L'épidémiologie nantaise est conforme aux données nationales fournies par le C.N.R.E.P.I.A. : maladie d'importation affectant les adultes jeunes (âge médian global=29.5 ans), avec prédominance masculine (sexe ratio global H/F=1.78). L'espèce plasmodiale la plus fréquente est *Plasmodium falciparum* (82.7% des cas). Les accès palustres sont simples à 90%, on note quand même 7.5% d'accès graves, on ne déclare aucun décès du au paludisme d'importation à Nantes entre 1999 et 2003 (mais on note 1 décès suite à une greffe cardiaque d'un prélèvement infecté par *P. falciparum*).

La prise en charge est à 98% hospitalière, et le traitement, conformément à la conférence de consensus de 1999, se fait principalement avec de la méfloquine (52% des cas) et de la quinine (22.7% des cas), au détriment de l'halofantrine.

Le défaut, ou l'irrégularité, de chimioprophylaxie est le facteur de risque essentiel retrouvé dans 74.7% des cas ; Seuls 15.5% des personnes ont eu une compliance complète. Ce pourcentage atteint 32.1% lorsque les patients avaient eu une consultation avant le départ, mais cela ne concerne que 23% de l'échantillon nantais.

Les différents acteurs de santé publique et de prévention doivent se mobiliser pour informer les voyageurs, notamment ceux d'origine africaine, du risque qu'ils encourent en partant en zone impaludée sans se protéger efficacement.

Mots clés :

- PALUDISME D'IMPORTATION, NANTES
- *PLASMODIUM FALCIPARUM*, AFRIQUE SUB-SAHARIENNE
- CHIMIOPROPHYLAXIE, CONSEILS AUX VOYAGEURS

Jury :

Président : **Mme Berthe-Marie Imbert-Marcille**, Professeur de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : **M. Michel Miegerville**, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier
Faculté de Médecine de Nantes

M. Didier Lepelletier, Médecin, Praticien Hospitalier

Service de Bactériologie, Virologie et Hygiène hospitalière, C.H.U. de Nantes

M. Bruno Douillard, Pharmacien

17, chaussée de la Madeleine, 44000 Nantes

Auteur : Melle Cécilia Dupré

Les Tourelles, 20 rue Desjobert, 40130 Capbreton