

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°

**THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

Isabelle MAHON/MALGOUYRES
née le 29 février 1972 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 5 juin 2009

**LE PALUDISME D'IMPORTATION CHEZ L'ENFANT AU CHU DE NANTES
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 2 ANS (2004 ET 2005)**

Membres du jury : Monsieur le Professeur Michel Marjolet (Président de thèse)
Monsieur le Docteur Georges Picherot (Directeur de thèse)
Monsieur le Professeur Pierre Lombrail
Madame le Docteur Véronique Gournay

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	p. 10
II. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	p. 11
II. 1. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	p. 11
II. 1. 1. <u>Définition</u>	
II. 1. 2. <u>Transmission du paludisme : agents pathogènes et agent vecteur</u>	
II. 1. 3. <u>Cycle parasitaire</u>	
II. 2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	p. 13
II. 3. MESURES REGLEMENTAIRES.....	p. 16
II. 4. CLINIQUE.....	p. 16
II. 4. 1. <u>Mode d'action du parasite</u>	
II. 4. 2. <u>Aspects cliniques du paludisme chez l'enfant</u>	
II. 5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	p. 20
II. 5. 1. <u>Le frottis sanguin</u>	
II. 5. 2. <u>La goutte épaisse</u>	
II. 5. 3. <u>La détection d'antigènes solubles</u>	
II. 5. 4. <u>Le QCB Malaria test</u>	
II. 5. 5. <u>La PCR</u>	
II. 6. TRAITEMENT.....	p. 22
II. 6. 1. <u>Traitement curatif.....</u>	p. 22
II. 6. 1. a. <u>Les antipaludéens</u>	
II. 6. 1. b. <u>Traitement de l'accès palustre simple de l'enfant</u>	
II. 6. 1. c. <u>Traitement de l'accès palustre grave de l'enfant</u>	

II. 6. 2. <u>Traitement préventif</u>	p. 31
II. 6. 2. a. <u>Information aux voyageurs</u>	
II. 6. 2. b. <u>Information aux professionnels de santé</u>	
II. 6. 2. c. <u>Moyens de protection anti vectorielle</u>	
II. 6. 2. d. <u>Chimioprophylaxie</u>	
II. 6. 2. e. <u>Perspectives vaccinales</u>	
II. 6. 3. <u>Surveillance</u>	p. 37
II. 6. 4. <u>Traitement de réserve</u>	p. 38
III. ETUDE REALISEE	p. 39
III. 1. MATERIEL ET METHODE	p. 39
III. 1. 1. <u>Matériel</u>	
III. 1. 2. <u>Méthode</u>	
III. 2. RESULTATS	p. 40
III. 2. 1. <u>Population étudiée</u>	p.40
III. 2. 1. a. <u>Age</u>	
III. 2. 1. b. <u>Sexe</u>	
III. 2. 1. c. <u>Origine géographique</u>	
III. 2. 1. d. <u>Antécédent de paludisme</u>	
III. 2. 2. <u>Données épidémiologiques</u>	p. 41
III. 2. 2. a. <u>Lieu de contamination</u>	
III. 2. 2. b. <u>Durée du séjour</u>	
III. 2. 3. <u>Données cliniques</u>	p. 42
III. 2. 3. a. <u>Délai d'apparition des signes cliniques</u>	
III. 2. 3. b. <u>Délai de recours aux soins</u>	
III. 2. 3. c. <u>Tableau clinique</u>	
III. 2. 4. <u>Diagnostic parasitologique et biologique</u>	p. 43
III. 2. 4. a. <u>Délai diagnostique</u>	
III. 2. 4. b. <u>Méthodes diagnostiques</u>	

III. 2. 4. c. <u>Parasitémie</u>	
III. 2. 4. d. <u>Espèce plasmodiale</u>	
III. 2. 4. e. <u>Bilan biologique</u>	
III. 2. 5. <u>Mesures préventives</u>.....	p. 47
III. 2. 5. a. <u>Protection anti vectorielle</u>	
III. 2. 5. b. <u>Chimioprophylaxie et son observance</u>	
III. 2. 6. <u>Prise en charge thérapeutique</u>.....	p. 48
III. 2. 6. a. <u>Lieu de la première prise en charge</u>	
III. 2. 6. b. <u>Durée d'hospitalisation</u>	
III. 2. 6. c. <u>Traitement instauré</u>	
III. 2. 6. d. <u>Evolution</u>	
III. 3. DISCUSSION.....	p. 50
III. 3. 1. <u>Population étudiée</u>	p. 50
III. 3. 2. <u>Données épidémiologiques</u>	p. 50
III. 3. 3. <u>Données cliniques</u>	p. 51
III. 3. 4. <u>Données parasitologiques</u>	p. 51
III. 3. 5. <u>Mesures préventives</u>	p. 52
III. 3. 6. <u>Prise en charge thérapeutique</u>	p. 53
III. 3. 7. <u>Comment améliorer la prise en charge</u>	p. 54
IV. CONCLUSION.....	p. 56
V. BIBLIOGRAPHIE.....	p. 57

I. INTRODUCTION

La ville de Nantes se place aujourd'hui à la sixième place des agglomérations françaises selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) et compte 577 000 habitants pour sa métropole. Les projections démographiques à l'horizon 2020 font état d'un potentiel de 640 000 personnes et la part du solde migratoire dans la croissance de la population atteint 37% soit le taux le plus élevé parmi les grandes villes françaises. La population nantaise est plutôt jeune au regard des données nationales puisque deux habitants sur trois ont moins de quarante ans. Enfin, autre spécificité du territoire, la proportion des familles de trois enfants et plus est supérieure à la moyenne nationale.

Par ailleurs, Nantes est considérée en 1700 comme le premier port français. Elle a accompagné voire subi l'histoire mondiale et reçoit à partir du XVIème siècle sa part de réfugiés. Nantes fut la capitale de la traite négrière.

En couplant l'histoire de la ville et ses caractéristiques sociodémographiques, il apparaît clairement que les problématiques sanitaires spécifiques aux populations migrantes ou d'origine étrangère peuvent se poser de façon plus sensible à Nantes que dans d'autres villes du territoire national. On pourrait en dire de même pour Marseille ou la région Ile-de-France.

C'est dans ce contexte qu'il nous a paru pertinent d'étudier le paludisme, et notamment celui d'importation à Nantes, pathologie infectieuse dont la prévalence, l'incidence ainsi que la gravité en font, avec le SIDA et la tuberculose, une priorité en matière de santé publique.

Le présent travail vise, après avoir rappelé les actuels éléments épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques servant à asseoir le diagnostic, à restituer les résultats de l'étude rétrospective au sujet des cas de paludisme d'importation faite dans le service de pédiatrie générale – hôpital Mère Enfant du Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes –, à confronter ces résultats à la littérature dans l'objectif de proposer une amélioration des pratiques professionnelles dans le domaine.

II. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

II. 1. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

II. 1. 1. Définition

Le paludisme (palus = marais) ou malaria (= mauvais air) est une parasitose due à des protozoaires du genre *Plasmodium sp.* et transmise par des moustiques femelles du genre *Anophèles sp.*

II. 1. 2. Transmission du paludisme

II. 1. 2. a. Agents pathogènes

Il existe quatre espèces de plasmodium spécifiquement humain.

➤ *Plasmodium falciparum* : le plus pathogène, responsable des formes graves de la maladie, parfois mortelles. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* évolue d'une seule tenue sans rechute. C'est l'espèce la plus largement répandue. On le trouve principalement en Afrique sub-saharienne, en Inde et en Amérique du Sud.

➤ *Plasmodium vivax et ovale* : ne tuent pas mais peuvent entraîner des rechutes deux à cinq ans après la primo infection.

➤ *Plasmodium malariae* : le moins fréquent, ne tue pas, mais peut entraîner des rechutes jusqu'à vingt ans après la primo infection.

II. 1. 1. b. Agent vecteur

Les vecteurs sont des moustiques du genre *Anophèles sp.* dont les femelles sont hématophages et responsables de la transmission. Une soixantaine d'espèces sont responsables de cette transmission dont certains complexes constituent les vecteurs essentiels (le complexe *An gambiae* par exemple). Les stades larvaires de ces insectes sont aquatiques, seul l'adulte est aérien. La transmission se fait habituellement la nuit.

II. 1. 1. c. Autres voies de contamination

- Contamination congénitale de la mère à l'enfant par voie transplacentaire,
- Contamination par transfusion sanguine,
- Contamination par greffe.

II. 1. 3. Cycle parasitaire (Annexe 1)

Les parasites ont successivement deux hôtes : l'homme chez lequel se fait une reproduction asexuée, la schizogonie ; et le vecteur dans lequel s'effectue une reproduction sexuée la sporogonie.

II. 1. 3. a. Cycle chez l'homme

Il comporte deux phases : une phase de schizogonie exo-érythrocytaire cliniquement muette dans les hépatocytes à laquelle succède une schizogonie érythrocytaire responsable des manifestations cliniques.

Au cours de la piqûre, l'anophèle femelle injecte dans les capillaires des sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires. Les sporozoïtes ne font que transiter une demi-heure dans les capillaires sanguins et en vingt-quatre heures rejoignent le foie. Ils pénètrent dans les hépatocytes. Les parasites s'y multiplient et transforment l'hépatocyte infesté en corps bleu ou schizonte contenant de nombreux éléments infestant les mérozoïtes.

L'éclatement des hépatocytes libère les mérozoïtes qui gagnent la circulation sanguine, pénètrent dans les hématies par endocytose et deviennent des trophozoïtes. Commence alors la schizogonie érythrocytaire qui aboutira à la formation d'un schizonte mûr c'est à dire d'une hématie contenant des noyaux du parasite entouré de cytoplasme (rosace). L'hématie éclate et chaque nouveau mérozoïte va infester une hématie. Ce cycle dure 48 à 72 heures et la lyse des hématies correspond à l'acmé de la fièvre.

Plasmodium vivax et *Plasmodium ovale* peuvent rester quiescents dans l'hépatocyte sous forme d'hypnozoïtes. Ils diffèrent leur évolution parfois de plusieurs années.

Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies des éléments à potentiel sexué, les progamétocytes qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle.

II. 1. 3. b. Cycle chez le vecteur

Chez le vecteur, le gamétocyte mâle subit une ex-flagellation qui aboutit à la formation de plusieurs gamètes mâles tandis que le gamétocyte femelle se transforme en un ovule. La fécondation a lieu dans l'estomac de l'insecte et l'œuf mobile (ookinète) migre sous la paroi gastrique. Il évolue en oocyste puis sporocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. Ceux-ci gagnent les glandes salivaires en devenant infestant pour l'homme.

II. 1. 3. c. Cas particulier du *Plasmodium falciparum*

Ce parasite présente plusieurs particularités :

- le développement de son cycle nécessite une température supérieure à 18°C.
- la longévité du parasite ne dépasse généralement pas 2 mois mais peut exceptionnellement atteindre une année.
- il n'existe pas de formes quiescentes susceptibles de provoquer des rechutes à long terme.
- il a une schizogonie exo érythrocytaire de 7 à 15 jours.
- la schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures et s'effectue essentiellement dans les capillaires viscéraux.

II. 2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Endémique dans plus de 100 pays dont le Produit National Brut par habitant est parmi les plus bas, le paludisme est une menace pour 20% de la population mondiale. Il y a 300 à 500 millions de cas par an avec au moins 1 million de morts par an (10). Plus de 90% des décès liés au paludisme surviennent en Afrique noire, surtout chez les enfants de moins de 5 ans. De part sa contribution à des naissances prématurées, à l'anémie, et à cause de l'accès palustre grave, le paludisme est la principale cause de l'absence de développement des enfants pauvres en Afrique. Il est la première cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans dans la région Afrique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), avant les affections respiratoires, les diarrhées et le SIDA (33).

Les moyens de lutte contre ce fléau sont limités en raison du coût que représentent à la fois la prise en charge et la prévention de la maladie. L'émergence de résistances du *Plasmodium falciparum* au traitement le plus souvent utilisé et le moins cher aggrave encore cette situation.

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde. En revanche, il est important de comprendre qu'en raison de différents facteurs (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de plasmodium), la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à l'autre, d'un village à l'autre et parfois même au sein d'un même village. Le paludisme touche essentiellement les pays les plus pauvres d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine.

Europe : le paludisme a été éradiqué de toute l'Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre et les états d'Europe de l'est.

Afrique : le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique subsaharienne et équatoriale où coexistent *Plasmodium falciparum* (nettement prédominant), *Plasmodium ovale* et de manière plus sporadique *Plasmodium malariae*. *Plasmodium vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'est. Il existait une transmission faible en Afrique du nord (Algérie et Maroc) essentiellement due à *Plasmodium vivax* ainsi qu'au Cap Vert et à l'Ile Maurice. Cette transmission est éradiquée dans tous ces pays en 2009 L'Ile de la Réunion est indemne, en revanche, la transmission est intense à Madagascar où coexistent les quatre espèces, ainsi qu'aux Comores.

Asie : une grande partie de l'Asie du sud-est (Chine du sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos) est touchée par une transmission due à *Plasmodium falciparum* (avec présence, dans certaines régions, de souches multi-résistantes) et à *Plasmodium vivax*. En Thaïlande, la transmission est quasiment éradiquée. Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum* mais sont peu concernées par le phénomène de multi résistance. A la différence de l'Afrique où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes, sauf les villes indiennes.

Amérique : le paludisme a été éradiqué en Amérique du nord. La transmission se poursuit en Amérique centrale (*Plasmodium vivax* essentiellement) mais les caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les deux départements d'Outre-mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe.

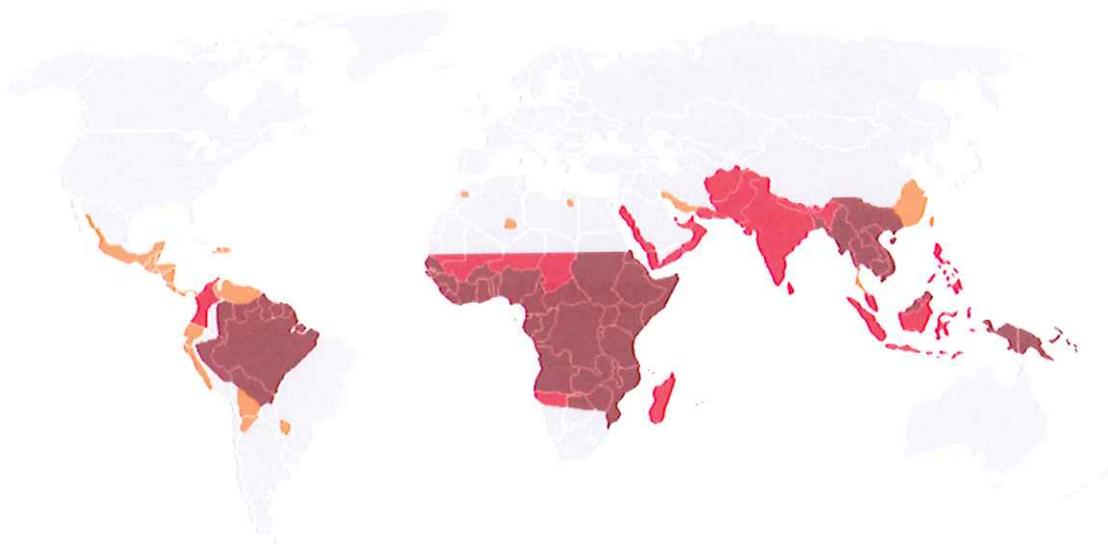
En Amérique du sud, la transmission est essentiellement due à *Plasmodium falciparum* (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléïnes dans tout le bassin amazonien) et à *Plasmodium vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais surtout sur les fleuves (Oyapock) et en forêt. Les villes, notamment Cayenne et Kourou, sont indemnes.

De manière générale, toutes les grandes villes américaines sont indemnes sauf en Amazonie.

Océanie : en Océanie, la transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Iles Salomon, Vanuatu...); d'autres en sont totalement dépourvues (Polynésie française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï...). L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

La classification des pays se fait en fonction de la résistance du plasmodium à la chloroquine. La chloroquino-résistance est caractérisée par la persistance de parasites asexués dans les hématies du patient 7 jours après le début d'un traitement bien conduit par chloroquine. Chaque année, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) signale les changements de groupe des pays. Cette classification est à la base des recommandations aux voyageurs concernant la chimioprophylaxie à adopter en fonction du pays visité. (Annexe 2)

- groupe 0 : pas de paludisme
- groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance
- groupe 2 : zone de chloroquino-résistance modérée
- groupe 3 : zone de prévalence élevée de la chloroquino-résistance et multi-résistance



- ◆ Prévalence élevée de la chloroquino-résistance ou multi-résistance
- ◆ Chloroquino-résistance présente
- ◆ Pas de *Plasmodium falciparum* ou de chloroquino-résistance
- ◆ Pas de paludisme

Le paludisme est déterminé par un grand nombre de facteurs environnementaux qui affectent la répartition, l'intensité de la transmission, l'incidence de la maladie, les variations locales et le caractère saisonnier.

Un facteur primordial dans la transmission du paludisme est la température. Elle affecte le cycle parasitaire de diverses manières. Elle joue sur la durée du cycle sporogonique du parasite et sur la survie du vecteur. Ainsi, le développement du cycle du *Plasmodium falciparum* nécessite une température supérieure à 18°C et celui du *Plasmodium vivax* une température supérieure à 16°C.

La pluviométrie est un autres facteur fondamental qui favorise les sites de reproduction des moustiques et augmente l'humidité ambiante ce qui améliore la survie des moustiques.

Ces conflits de température et de précipitation permettent de définir la notion de stabilité du paludisme.

- paludisme instable : transmission brève, vie de l'anophèle brève, peu de prémunition, forte mortalité à tout âge.

- paludisme stable : transmission prolongée, circulation anophélène pérenne, anophèle à espérance de vie longue, prémunition rapide mais mortalité infantile importante. Ce paludisme stable existe dans toute l'Afrique intertropicale. (Annexe 3)

La France est le pays hors zone d'endémie qui recense le plus de cas de paludisme (17,10). Le nombre de cas de paludisme d'importation qui commençait à diminuer en 2001 et 2002 alors que le nombre total de voyageurs vers les zones d'endémie varie peu, poursuit sa décroissance annuelle de 5% et était estimé environ à 6000 cas en 2004 (4) par le Centre National de Référence de l'Epidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone (CNREPIA). Les cas pédiatriques représentent plus de 20% (17). Les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne avec 84% d'accès à *Plasmodium falciparum* dont une centaine sont graves. Le nombre de décès reste stable en 2004 (une vingtaine) (4). On constate que près de trois-quarts des cas surviennent chez des sujets d'origine africaine résidant en France. Cette population semble moins bien informée du risque de paludisme grave et des mesures prophylactiques nécessaires, ou dissuadée par leur coût. Les enfants à risque appartiennent donc aux populations immigrées africaine ou de l'Océan Indien qui vont visiter leur famille. Ces populations sont surtout rencontrées dans les grandes agglomérations notamment dans les régions à fort taux de population migrante (Ile de France, Provence Alpes Cote d'Azur, Rhône-Alpes).

II. 3. MESURES REGLEMENTAIRES

La déclaration obligatoire du paludisme d'importation fut décidée par les autorités sanitaires (décret du 5 mars 1980) et l'information aux voyageurs promue. Quelques années plus tard, devant l'apparition des premières résistances à la chloroquine et devant l'inefficacité de ces mesures, on ne conservera que la déclaration obligatoire du paludisme autochtone et des centres nationaux de référence furent créés (arrêté du 22 juin 1984).

Ces centres conservent encore aujourd'hui deux missions principales :

- Surveiller l'épidémiologie avec le Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation (CNRMI). Les correspondants nationaux établissent des fiches épidémiologiques décrivant les cas observés. Depuis mai 2002, le CNRMI a pu être renommé Centre National de Référence de l'Epidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone (CNREPIA) (17).
- Evaluer la chimiorésistance des isolats de *Plasmodium falciparum* vis à vis des antipaludiques grâce au Centre National de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme (CNRCP).

II. 4. CLINIQUE

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.

II. 4. 1. Données générales

Dans un accès simple, la symptomatologie est liée à la schizogonie érythrocytaire :

- la fièvre, concomitante de la lyse des hématies, est due à la libération d'un pigment pyrogène.
- l'anémie est hémolytique, consécutive à la lyse des hématies parasitées à laquelle viennent s'ajouter des destructions prématurées par des phénomènes immunologiques.
- la thrombopénie est due à la séquestration des plaquettes.
- l'hyperactivité du système des phagocytes mononuclés entraîne une hépatomégalie et une splénomégalie.
- l'hypoglycémie est la conséquence d'une consommation du parasite.

Dans un accès grave, aux phénomènes précédents, majorés par une parasitémie élevée, s'ajoute une multiplication rapide dans les capillaires profonds avec anoxie cellulaire. En effet, outre l'hémolyse, il existe une cytoadhérence des hématies parasitées qui entraîne la formation de microthrombi et un ralentissement circulatoire. Les hématies agglutinées se lysent et libèrent une substance phospholipidique qui amorce parfois le processus de CIVD (Coagulation Intra Vasculaire Disséminée). On constate également une production en quantité importante d'une cytokine le Tumor Necrosis Factor (TNF) qui aggrave ces troubles de la microcirculation en créant une vasodilatation des capillaires.

Tous les organes nobles vont être touchés par cette anoxie cellulaire en particulier l'encéphale puis les reins, les poumons et le foie.

II. 4. 2. Aspects cliniques du paludisme chez l'enfant

Le paludisme est une urgence médicale et doit être évoqué devant toute fièvre au retour d'un pays tropical. La fièvre est en effet le signe clinique le plus constant. La présentation clinique est le plus souvent celle d'un accès simple.

L'accès palustre à *Plasmodium falciparum* survient le plus souvent dans le mois qui suit le retour de la zone d'endémie. En ce qui concerne les autres espèces, le délai entre le retour et l'apparition des signes cliniques peut être beaucoup plus long.

Dans le cas d'un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*, l'état clinique peut, notamment chez l'enfant, évoluer rapidement vers un paludisme grave avec mise en jeu du pronostic vital.

II. 4. 2. a. Accès simple

Chez l'enfant, le tableau clinique n'est pas spécifique et les manifestations peuvent être trompeuses.

Après une incubation cliniquement muette durant 1 à 3 semaines, la phase d'invasion est marquée par l'apparition d'une fièvre élevée (entre 40 et 41°C) d'allure continue en plateau ou irrégulière.

Des prodromes tels que céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies peuvent précéder ou accompagner la fièvre. Le tableau clinique prend donc l'allure d'un embarras gastrique fébrile.

A l'examen, on peut retrouver une hépatomégalie plus ou moins importante, parfois sensible. L'ictère et l'anémie sont parfois cliniquement décelables. La diurèse est diminuée.

L'évolution est en général favorable sous traitement mais en l'absence de la mise en place d'une thérapeutique efficace, cet accès peut être suivi d'une résolution puis d'accès périodiques ou évoluer vers un paludisme grave s'il s'agit d'un accès à *Plasmodium falciparum*.

II. 4. 2. b. Accès grave

Selon l'OMS, les formes graves du paludisme sont définies par la présence de trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* dans le sang associée à au moins un des critères de gravité de l'OMS (tableau ci-dessous). Les critères sont les mêmes chez l'adulte et chez l'enfant ; seules diffèrent leur répartition, leur signification pronostique et pour certains d'entre eux, leur évaluation.

Critères 2000 de l'Organisation Mondiale de la Santé définissant le paludisme grave (28)

Neuropaludisme	<ul style="list-style-type: none"> • Score de Glasgow ≤ 9 • Ou : Score de Blantyre ≤ 2 ou < 3 avec impossibilité de localiser la douleur
Troubles de la conscience	<ul style="list-style-type: none"> • $9 < \text{score de Glasgow} < 15$ • Ou $2 < \text{score de Blantyre} < 5$
Convulsions répétées	<ul style="list-style-type: none"> • nombre de crise(s) convulsive(s) par 24 heures > 1
Prostration	
Syndrome de détresse respiratoire	
Hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none"> • glycémie $< 2,2 \text{ mmol/l}$
Ictère	
Acidose métabolique	<ul style="list-style-type: none"> • bicarbonates plasmatiques $< 15 \text{ mmol/l}$
Anémie grave	<ul style="list-style-type: none"> • hémoglobinémie $< 5 \text{ g/dl}$ • ou hématocrite $< 15 \%$
Hyperparasitémie	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 4\%$ chez le sujet non immun • ou $\geq 20\%$ chez le sujet immun
Hémoglobinurie macroscopique	
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • diurèse $< 400 \text{ ml/24h}$ ou créatinémie $> 265 \mu\text{mol/l}$ (adulte) • diurèse $< 12 \text{ ml/kg/24h}$ ou créatinémie élevée pour l'âge (enfant)
Collapsus circulatoire	
Hémorragie anormale	
Œdème pulmonaire radiologique	

Les échelles de Glasgow et de Blantyre figurent en annexe (Annexe 4 et annexe 5).

Précisions sur les critères OMS

- Neuropaludisme ou paludisme cérébral

Chez l'enfant, un coma vrai n'est retenu comme lié au paludisme que s'il persiste plus d'une heure après une convulsion ou après l'administration de Diazépan.

Le coma peut survenir 12 à 24 heures seulement après l'apparition de la fièvre. Le début est le plus souvent brutal, soit d'emblée, soit succédant à une convulsion (57). Les convulsions sont très fréquemment observées. Elles sont soit généralisées, soit localisées à un hémicorps, isolées ou répétées aboutissant à un état de mal convulsif. Le coma est le plus souvent hypotonique. La survenue d'une hypertonie de décérébration ou de décortication témoigne d'une atteinte évoluée avec risque d'engagement. Un syndrome pyramidal est parfois noté.

- Troubles de la conscience sans coma vrai

Ils doivent faire craindre l'imminence d'un neuropaludisme.

- Prostration

La prostration est définie comme l'incapacité pour l'enfant à se tenir assis sans aide (pour un enfant en âge de le faire) ou à se nourrir (pour les nourrissons). Elle suffit à considérer le paludisme comme grave.

- Convulsions multiples

A partir de 2 convulsions dans les 24 heures, qu'elles soient généralisées ou localisées, on parle de paludisme grave. Les convulsions sont beaucoup plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte.

- Syndrome de détresse respiratoire

Ce syndrome est fréquent chez l'enfant et de grande valeur pronostique. Il s'agit surtout chez l'enfant d'une dyspnée d'acidose.

- Ictère

La définition de l'ictère est purement clinique. Il est moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. Il est hémolytique.

- Anémie grave

Elle prédomine chez le jeune enfant. Il faut rechercher de manière systématique des signes de mauvaise tolérance (dyspnée, insuffisance cardiaque droite puis totale, collapsus) qui imposent une transfusion en extrême urgence.

- Hyperparasitémie

La relation entre parasitémie et gravité varie selon le niveau d'endémie et l'âge. Chez les enfants non immuns, vivant en zone de paludisme instable, une parasitémie \geq à 4% semble représenter un critère de gravité (mais ce critère est toujours discuté).

- Hémoglobinurie

Seul son caractère macroscopique avec constatation d'urines rouges porto ou noires est un critère de gravité. La bandelette urinaire confirme la présence d'une hémoglobinurie non liée à une hématurie.

- Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est définie chez l'enfant par une diurèse < 12 ml/kg /24 heures ou par une natrémie restant élevée par rapport à l'âge malgré la réhydratation.

- Collapsus circulatoire

Le collapsus circulatoire est défini par une hypotension artérielle (Pression Artérielle Systolique < 50 mm Hg avant 5 ans ou < 50 mm Hg après 5 ans) associée à des signes périphériques de choc : extrémités froides, pouls petit et filant. Il est souvent associé à une co-infection (par Bacille à Gram Négatif notamment).

- Hémorragies anormales

Les hémorragies anormales peuvent être cutanées (purpura, ecchymoses au point de ponction) ou muqueuses (gingivales, nasales, digestives, rétinienne). Elles sont rares chez l'enfant et le plus souvent en rapport avec une coagulation intra-vasculaire disséminée.

- Œdème pulmonaire

Rare chez l'enfant, l'œdème pulmonaire répond à une définition radiologique. Son apparition est en général retardée de quelques jours et il est en relation avec une réhydratation excessive.

II. 5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La symptomatologie clinique de l'accès palustre étant peu spécifique, le diagnostic parasitologique doit être effectué en urgence et le résultat doit être communiqué dans les plus brefs délais. Du résultat va en effet dépendre la mise en route du traitement.

Le prélèvement sanguin doit être effectué sans attendre le pic fébrile ou le frisson. Chez le nourrisson, ou chez le jeune enfant, en cas de prélèvement difficile, on peut recueillir une à deux gouttes de sang au talon ou au doigt.

II. 5. 1. Le frottis sanguin

Le frottis sanguin mince est la technique la plus utilisée par les laboratoires. C'est en effet une technique rapide, peu coûteuse et qui permet une bonne identification de l'espèce plasmodiale et le calcul de la parasitémie. C'est le test biologique qui reste le « gold standard ».

Une goutte de sang est étalée sur une lame puis colorée classiquement par la méthode de May Grünwald Giemsa. Le colorant teinte le cytoplasme en bleu et le noyau en rouge. Mais actuellement, deux techniques plus rapides de coloration le Giemsa rapide et le Diff Quick sont fréquemment utilisées.

La sensibilité du frottis sanguin (seuil de détection à 200 parasite/mm³) est moins importante que celle de la goutte épaisse et impose une lecture d'au moins vingt minutes avant de rendre un résultat définitif. La parasitémie se calcule en nombre d'hématies parasitées par 1000 globules rouges et le résultat est rendu en pourcentage. Par contre, l'identification d'espèces en fonction de critères morphologiques est plus aisée avec cette technique qu'avec la goutte épaisse.

Les frottis contenant du *Plasmodium falciparum* mettent en évidence des éléments graciles appelés « trophozoïtes » et dont l'aspect est celui d'une bague à chatons.

II. 5. 2. La goutte épaisse

La goutte épaisse est une technique de micro concentration sur lame qui est utilisée en cas de pauci parasitémie. C'est une technique plus sensible que le frottis sanguin mais sa lecture en est plus difficile. De plus, elle ne permet pas de numération. Son seuil de détection est de 10 à 20 parasites/ mm³.

II. 5. 3. La détection d'antigènes solubles

II. 5. 3. a. Le Parasight F®

Le Parasight F® est un test de diagnostic rapide basé sur la détection d'un antigène soluble spécifique du *Plasmodium falciparum*, l'histidine-rich protéin II (HRP II) qui est sécrétée au cours du cycle érythrocytaire avec un pic au moment de la rupture des schizontes.

L'histidine-rich protéin, présente dans le sang préalablement lysé, migre sur une bandelette de nitrocellulose où elle sera immobilisée par un anticorps monoclonal. Un signal visuel (bande rose) est donné par un anticorps poly clonal anti HRP II couplé à un pigment recouvrant les liposomes.

Les avantages de cette méthode sont donc principalement la simplicité, la rapidité (le résultat est obtenu en moins de dix minutes) et la facilité de lecture. Néanmoins, les inconvénients sont à signaler. Ce test n'est pas quantitatif et ne permet donc pas le calcul de la parasitémie. Il peut aussi exister des faux positifs chez les patients porteurs de facteurs rhumatoïdes. D'autre part, ce test ne détecte que le *Plasmodium falciparum*.

Cette technique peut donc être utile en seconde intention dans la confirmation ou l'infirmité de la présence du parasite en cas de diagnostic difficile.

II. 5. 3. b. L'ICT Malaria PF®

L'ICT Malaria PF® est un test également basé sur la détection de l'histidine-rich protéin associé à la détection d'un antigène pan-malarial. Il permet de mettre en évidence les co-infections avec l'ensemble des autres espèces plasmodiales.

II. 5. 3. c. L'Optimal®

L'Optimal® est un test qui permet la détection différentielle du *Plasmodium falciparum* de l'ensemble des autres espèces en décelant les iso enzymes de la lactico-déshydrogénase produite par le Plasmodium.

II. 5. 4. La Polymerase Chaîne Reaction (PCR)

La technique de PCR permet le diagnostic d'infection palustre pour les différentes espèces plasmodiales. Sa spécificité et sa sensibilité sont bonnes mais le délai d'obtention du résultat

est long et cette technique n'est donc pas utilisée en urgence. C'est donc un bon outil d'évaluation épidémiologique mais difficile à utiliser dans un but de diagnostic clinique.

II. 5. 5. Le Q.C.B. Malaria test (Quantative Buffy Coat Malaria test)

Le QCB Malaria test est un test basé d'une part sur l'affinité de l'acridine orange pour les acides nucléiques et d'autre part sur la densité spécifique des différentes cellules sanguines et des différents stades évolutifs des hématozoaires. Cette technique repose sur la répartition différentielle des éléments figurés dans le sang lors d'une centrifugation en tubes capillaires et la position des hématies parasitées sous la couche leucocytaire.

Les inconvénients sont de deux ordres :

➤ Sur le plan parasitologique, il ne permet pas le calcul de la parasitémie ni l'identification d'espèces autres que le *Plasmodium falciparum*. Ce test ne peut donc remplacer le frottis mince.

➤ Son coût est élevé et il est donc réservé aux laboratoires qui effectuent régulièrement des recherches sur le paludisme.

Par contre, ce test présente une bonne sensibilité. Sa réalisation et sa lecture sont aisées. Le QBC Malaria test est donc un excellent test de dépistage qui permet de détecter facilement la présence d'hématozoaires dans le sang.

II. 6. LE TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique d'un paludisme chez l'enfant est une urgence.

Le choix thérapeutique se détermine en fonction de son efficacité et de sa tolérance. Tous les antipaludéens ont des risques d'effets secondaires potentiellement graves, soit par le fait d'une toxicité intrinsèque, soit par le fait d'un mauvais usage.

Les avancées thérapeutiques dans la prise en charge des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* ont pour objectif d'identifier des associations rationnelles de molécules d'action synergique ou additive. On recherche par ailleurs à limiter la sélection des chimiorésistances et à mettre en place une combinaison rapidement efficace, bien tolérée, administrable en cure brève et bon marché.

II. 6. 1. Traitement curatif

II. 6. 1. a. Les antipaludéens

Chez l'enfant, différents produits peuvent être utilisés tant sur le plan thérapeutique que sur le plan prophylactique. Nous souhaitons donc proposer ici une présentation globale des médicaments et nous pourrions ainsi y faire référence dans le chapitre consacré à la chimioprophylaxie.

■ Les amino-4-quinoléines

➤ Présentation, posologie

La chloroquine est une molécule largement répandue car peu toxique et peu onéreuse. Elle est donc présente dans toutes les zones d'endémie. Elle exerce son activité antiplasmodiale après accumulation dans la vacuole digestive du parasite au sein des hématies. La chloroquine inhibe la formation d'hémozoïne par le plasmodium. Le pH de la vacuole digestive augmente, entraînant la lyse parasitaire.

En France, c'est la chloroquine phosphate qui est utilisée en chimioprophylaxie. Elle est commercialisée sous le nom de Nivaquine® avec des comprimés pelliculés dosés à 300 mg et des comprimés sécables dosés à 100 mg et une suspension buvable dosée à 25 mg/5 ml.

En prophylaxie de l'enfant, la dose recommandée est de 1,5 mg/kg/jour. La prise doit débiter le jour du départ et être poursuivie quotidiennement jusqu'à 4 semaines après le retour.

➤ Effets secondaires

La chloroquine est bien tolérée hormis un prurit chez les sujets de race noire mais rare chez l'enfant. Les autres effets secondaires digestifs (nausées, vomissements) ou neuropsychiques sont rares. L'effet toxique cumulatif sur la rétine ne se produit qu'après au moins 5 ans d'usage continu. Seule la chloroquine parentérale peut entraîner une toxicité cardiovasculaire lors de l'administration en bolus (hypotension, trouble de la repolarisation et de la conduction). C'est pourquoi cette présentation n'est pas utilisée dans les pays francophones.

■ Les amino-alcools

● La méfloquine (Lariam®)

➤ Présentation, posologie

La méfloquine n'est disponible que sous forme de comprimés. Il existe des comprimés quadri sécables dosés à 250 mg et des comprimés dosés à 50 mg. A noter que son goût amer, même si les comprimés sont écrasés ou dissous, rend sa prise parfois difficile chez l'enfant.

A titre curatif, la méfloquine est réservée aux enfants de plus de trois mois ou pesant plus de 5kg. Sa posologie est de 25 mg/kg en 3 prises.

A titre prophylactique, la posologie recommandée est de 5 mg/kg/semaine chez l'enfant de plus de 15 kg. La molécule n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en prophylaxie pour les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg. La prophylaxie doit être débutée 10 jours avant le départ, poursuivie pendant le séjour et 4 semaines (soit 4 prises) après le retour.

➤ Indications

La méfloquine a deux indications :

- traitement curatif de l'accès palustre simple chez l'enfant
- chimioprophylaxie du paludisme pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie du groupe 2.

➤ Effets secondaires

Les effets secondaires de la méfloquine se manifestent fréquemment par des vomissements (surtout en dessous de 5 ans) qui peuvent être source d'échec thérapeutique. Ont également été rapportés des diarrhées, une anorexie, des troubles du sommeil, des cauchemars et des céphalées. Les effets neuropsychiques (syndrome anxio-dépressif, hallucinations et crises convulsives) observés chez l'adulte sont exceptionnels chez l'enfant.

➤ Contre indications

La notion d'antécédent psychiatrique ou d'antécédent de convulsions répétées contre-indique ce produit quel que soit l'âge du patient. L'insuffisance hépatique sévère, l'antécédent de fièvre bilieuse hémorragique, les anomalies du rythme cardiaque et l'association au valproate de sodium sont également contre-indiquées. Enfin chez l'enfant, la méfloquine est contre-indiquée pour un poids inférieur à 5 kg à titre curatif et pour un poids inférieur à 15 kg à titre prophylactique.

● L'halofantrine (Halfan®)

➤ Présentation, posologie

L'Halfan® se présente sous la forme de comprimés sécables dosés à 250 mg et d'une suspension buvable dosée à 100 mg/5 ml. Son absorption digestive est rapide mais irrégulière avec de grandes variations individuelles. Elle est majorée par la prise alimentaire.

La posologie à dose curative est de 24 mg /kg/jour en trois prises espacées de 6 heures et à distance des repas. Une deuxième cure à J8 avait été recommandée lors de la conférence de consensus de 1999 en raison du risque élevé de rechute en cas de cure unique mais avec un risque accru de toxicité cardiaque. Pour certains cette seconde systématique est récusee et il paraît plutôt préférable d'instaurer une surveillance clinique et parasitologique et de traiter alors une éventuelle rechute.

➤ Indication

L'halofantrine est indiquée dans le traitement curatif de l'accès palustre simple de l'enfant.

➤ Effets secondaires

L'halofantrine présente une toxicité cardiaque manifeste avec risque d'allongement de l'intervalle QTc, trouble du rythme ventriculaire à type de torsade de pointe ou de fibrillation. Un électrocardiogramme (ECG) et un ionogramme sanguin sont donc indispensables avant toute mise en route d'un traitement par Halfan®.

➤ Contre-indications

Les antécédents de trouble du rythme, l'hypokaliémie, la prise concomitante de médicaments allongeant le QT et l'insuffisance cardiaque contre-indiquent l'emploi de l'halofantrine.

- La quinine

- Présentation, posologie

La quinine est utilisable par voie orale, sous forme d'injection intramusculaire et sous forme d'injection intra veineuse.

La quinine orale est disponible sous deux présentations : Quinine chlorydrate Lafran® en comprimés non sécables dosés à 250 mg et 500 mg et Quinimax® en comprimés sécables dosés à 125 mg et 500 mg.

La quinine injectable existe en plusieurs formulations : Quinimax® en ampoules injectables de 2 ml et dichlorydrate de quinine en ampoules injectables de 10 ml.

La posologie chez l'enfant est de 25 mg/kg/jour soit en pratique 8 mg/kg toutes les 8 heures. La quinine injectable s'administre par voie intraveineuse en perfusion de 4 heures dans du sérum glucosé à 5%. En France, seules les ampoules de Quinimax® sont conseillées chez l'enfant.

- Indication

La quinine est indiquée dans le traitement de l'accès palustre grave.

- Effets secondaires

Avec les formes orales, la toxicité est rarement sévère : allergie, manifestation de cinchonisme (acouphènes, vertiges, nausées, troubles de la vision et hypoacousie). A noter que la survenue d'un cinchonisme n'est pas un signe de surdosage mais un signe d'imprégnation par la quinine et ne doit pas entraîner une réduction de dose. Les formes injectables exposent au risque d'hypoglycémie, à une toxicité cardiaque dose dépendante et à une toxicité veineuse responsable d'endophlébites.

- Contre-indications

Il n'existe quasiment pas de contre indication à la prise de la quinine en dehors de l'antécédent de fièvre bilieuse hémorragique et d'allergie au produit (rare).

■ ■ Les antimétabolites

- Association atovaquone et proguanil (Malarone®)

- Présentation, posologie

L'atovaquone est une molécule qui inhibe le métabolisme mitochondrial et présente ainsi une activité schizonticide. Cependant, la sélection de mutants résistants est très rapide, expliquant la fréquence élevée de résistance en monothérapie. En revanche, son association avec le proguanil est synergique, d'où une très bonne efficacité dans le traitement curatif des accès palustres à *Plasmodium falciparum* notamment chez l'enfant vivant en zone d'endémie. En France, la Malarone® n'est pas autorisée en traitement curatif chez l'enfant de moins de 40 kg.

La Malarone® se présente sous la forme de comprimés avec deux dosages. Pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ou pesant plus de 40 kg, chaque comprimé de Malarone® contient 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorydrate de proguanil. Pour les enfants pesant de 11 à 40 kg, chaque comprimé de Malarone enfants® contient 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de chlorydrate de proguanil.

Le schéma prophylactique chez l'enfant est d'1 comprimé de Malarone enfants®/10 kg/jour. Pour un poids inférieur à 10 kg, la Malarone enfants® n'est pas recommandée. Au dessus d'un poids de 40 kg, on peut donner 1 comprimé adulte/jour.

L'administration doit débuter la veille du départ et doit se poursuivre pendant toute la durée du séjour et jusqu'à 7 jours après le retour. La prise quotidienne doit être effectuée à heure fixe et pendant un repas.

➤ Indications

La Malarone® a deux indications :

- traitement curatif de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte et l'enfant de plus de 40 kg.
- chimioprophylaxie du paludisme pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie avec résistance aux amino-4-quinoléïnes (groupes 2 et 3).

➤ Effets secondaires

Les effets secondaires sont rares et surtout digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements) et cutanés (prurit).

➤ Contre-indications

L'allergie au produit contre-indique l'utilisation de la Malarone®.

● Association chloroquine et proguanil (Savarine®)

➤ Présentation, posologie

L'association chloroquine-proguanil est commercialisée en France sous le nom de Savarine® dont chaque comprimé contient 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil mais ce produit n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour les sujets de moins de 50 kg. En pratique, à titre prophylactique chez l'enfant, il faut donc associer une prise quotidienne de chloroquine (Nivaquine®) à la posologie de 1,5 mg/kg/jour et une autre de proguanil (Paludrine®) à la posologie de 3 mg/kg/jour. La prise de Paludrine® doit débuter la veille du départ et se poursuivre jusqu'à 4 semaines après le retour.

➤ Indication

L'association chloroquine-proguanil est indiquée dans le cadre la chimioprophylaxie du paludisme pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie du groupe 2.

➤ Effets secondaires

Les effets secondaires du proguanil comportent des troubles digestifs passagers en début de traitement, plus rarement une alopécie, des éruptions cutanées ou une stomatite.

■ ■ Les antibiotiques

Certains antibiotiques présentent une action schizonticide utile en association avec la quinine pour traiter les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la quinine seule (Asie du sud-est et Amazonie). C'est le cas de la doxycycline et de la clindamycine.

La doxycycline est utilisée à la posologie de 200 mg/jour au dessus de 12 ans et de 100 mg/jour entre 8 et 12 ans et ce pendant 7 jours. Elle est contre-indiquée en dessous de 8 ans pour son risque d'altération de l'émail dentaire.

Les effets secondaires sont digestifs (oesophagite, épigastralgie) et cutanés.

La doxycycline peut être associée à la quinine, la méfloquine, l'atovaquone ou l'artémether.

La clindamycine est utilisée en cas de contre-indication à la doxycycline à la posologie de 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 jours.

■ ■ L'artémisine et ses dérivés

L'artémisine est un extrait d'une herbe chinoise, le ginqhao. Il existe deux dérivés de l'artémisine utilisés en thérapeutique, l'artémether et l'arténusate. Largement utilisés en Asie et en zone tropicale, les dérivés de l'artémisine restent une alternative thérapeutique exceptionnelle en France.

● L'artémether (Paluther®)

➤ Présentation, posologie

L'artémether (Paluther®) se présente sous la forme d'une poudre blanche faiblement soluble dans l'eau, mais soluble dans la plupart des autres solvants organiques et présente une bonne stabilité thermique à température ambiante. La première mise sur le marché du Paluther® date de 1994. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché en France où il est utilisé grâce à des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives.

Le Paluther® est commercialisé sous la forme d'ampoules injectables à usage intramusculaire dosées à 40 mg (0,5 ml) et à 80 mg (1 ml). A titre curatif, la posologie chez l'adulte est de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1, puis 1,6 mg/kg/j en injection unique de J2 à J5. Chez l'enfant, la posologie recommandée est de 0,2 mg/kg en injection unique à J1, puis 1,1 mg/kg en injection unique pendant 4 jours.

➤ Indications

Le paluther® a deux indications :

- le traitement de l'accès palustre grave à *Plasmodium falciparum*
- le traitement de l'accès palustre suspect de résistance aux autres anti-paludéens.

➤ Effets secondaires

Le risque de neurotoxicité liée au Paluther®, démontré en expérimentation animale à doses élevées n'a pas été rencontré chez l'homme aux doses thérapeutiques. Néanmoins, les réserves quant à cette toxicité expliquent les restrictions d'emploi en France.

➤ Contre-indications

Le Paluther® est contre-indiqué en cas de paludisme sans signe de gravité ou non résistant et en cas de grossesse.

● L'arténusate (Arsumax®)

➤ Présentation, posologie

L'arténusate est soluble dans l'eau et injectable par voie veineuse. Il est largement disponible en Asie du Sud-est en Chine et en Thaïlande. La première mise sur le marché de l'Arsumax® date de 1999.

L'Arsumax® se présente sous la forme de comprimés dosés à 50 mg. A titre curatif, la posologie recommandée chez l'adulte est de deux comprimés deux fois par jour à J1 puis de un comprimé deux fois par jour de J2 à J5. Chez l'enfant la posologie recommandée est de 2 mg / kg deux fois par jour à J1 puis 1 mg / kg deux fois par jours de J2 à J5.

➤ Indications

L'Arsumax® a deux indications :

- le traitement de l'accès palustre grave à *Plasmodium falciparum*,
- le traitement de l'accès palustre suspect de résistance aux autres traitements anti-paludiques.

➤ Effets secondaires

Le traitement par Arsumax® peut être à l'origine d'une baisse du taux des leucocytes et d'une augmentation transitoire du taux des transaminases.

II. 6. 1. b. Traitement de l'accès palustre simple de l'enfant

Selon le compte rendu de la Conférence de Consensus d'avril 1999 (1), chez le jeune enfant, la rapidité d'évolution des symptômes et la fréquence des troubles digestifs ne permettent pas de proposer une prise en charge ambulatoire intégrale. En cas d'accès palustre simple, une hospitalisation d'une durée minimale de 24 heures s'impose donc afin de s'assurer de l'observance et de l'absence d'intolérance au traitement. Ces recommandations sont toujours d'actualité.

Le choix de l'antipaludéen dans le traitement de l'accès simple chez l'enfant repose sur quatre produits : la méfloquine, l'halofantrine, la quinine et l'association atovaquone-proguanil.

Jusqu'en 2000, l'halofantrine était utilisée en première intention en cas d'accès palustre simple et en l'absence de contre-indication (38,17,29). Depuis 2000, la constatation d'un taux important de rechutes après une cure unique d'halofantrine et sa toxicité cardiaque potentielle (39,50), incitent à ne plus prescrire d'halofantrine en première intention pour le traitement de l'accès non compliqué chez l'enfant, au profit de la méfloquine. Des études récentes ont en effet démontré son efficacité curative (52,59).

La méfloquine s'impose donc comme le traitement de première intention de l'accès palustre simple de l'enfant (19,20). Sa tolérance digestive est parfois médiocre et peut exposer à un risque de mauvaise compliance et d'échec thérapeutique. Son administration en cours de repas améliore la tolérance digestive. En cas de vomissements itératifs, sans autres critères de gravité, on a recours à la quinine par voie intraveineuse.

L'association atovaquone-proguanil présente un intérêt potentiel évident du fait de son excellente tolérance digestive (11,18). Son indication dans le traitement curatif de l'accès non compliqué reste cependant limitée à l'enfant de plus de 40 kg.

II. 6. 1. c. Traitement de l'accès palustre grave de l'enfant

■ ■ Traitement antipaludéen

La prise en charge d'un paludisme grave chez l'enfant est une urgence thérapeutique du fait de la rapidité d'évolution (23) et impose donc une hospitalisation en réanimation. Le traitement par quinine intraveineuse doit débiter dès que le diagnostic est suspecté et sans dose de charge. Le relais par quinine par voie orale ou par méfloquine est fait dès que possible. La durée totale du traitement est de sept jours (31).

En cas de suspicion de souches de *Plasmodium falciparum* de sensibilité diminuée à la quinine (Amazonie et Asie du Sud-est), on associe la quinine à la doxycycline ou en cas de contre-indication aux cyclines à la clindamycine. En cas de résistance vraie à la quinine ou en cas de contre-indication à la quinine, on utilise un dérivé de l'artémisine. Ces dérivés de l'artémisine sont plus souvent utilisés en zone d'endémie en raison de leur bonne tolérance et de leur facilité d'emploi.

■ ■ Traitement adjuvant

La prise en charge des différentes complications est également très importante pour réduire la létalité élevée du paludisme et pour prévenir la survenue d'éventuelles séquelles neurologiques.

La surveillance concerne les constantes vitales et les mesures spécifiques adaptées au paludisme : contrôle de la glycémie capillaire et contrôle de la quininémie avant tout changement de posologie, en cas d'insuffisance rénale et en cas de crainte d'un sous-dosage (échec thérapeutique) ou d'un surdosage (intolérance). Les taux plasmatiques de quinine doivent se situer entre 10 et 15 mg / l.

- Fièvre

Le traitement antipyrétique repose d'abord sur les mesures physiques puis sur les antipyrétiques et en particulier le paracétamol. L'hyperthermie, lorsqu'elle dépasse 39°C peut être à l'origine de convulsions. Il est donc nécessaire de la faire baisser.

- Troubles de la conscience

Les mesures habituelles de nursing doivent être mises en place dès que possible. La ventilation mécanique est indiquée en cas de coma profond (score de Glasgow < 8 ou score de Blantyre < 3). La constatation d'une hypertension intracrânienne implique l'oxygénation, la ventilation mécanique et la correction des facteurs aggravants (convulsions, hypoglycémie, anémie et acidose). Les corticoïdes sont contre-indiqués.

- Convulsions

Les convulsions doivent être traitées par benzodiazépines par voie intraveineuse ou par voie intra rectale et ce, le plus rapidement possible.

- Anémie grave

La transfusion en urgence est indispensable en présence de signes de mauvaise tolérance (prostration, dyspnée ou acidose métabolique).

- Hypoglycémie

Le dépistage de l'hypoglycémie est systématique pendant les premières 48 heures. On la corrige par l'administration intraveineuse lente de glucose à 50%. La perfusion de sérum glucosé à 5% est ensuite maintenue pour éviter les rechutes.

- Acidose métabolique

La correction de l'acidose métabolique est liée au traitement de la cause (hypoglycémie, anémie, déshydratation, choc, septicémie). Elle nécessite une oxygénothérapie.

- Collapsus, Hyponatrémie

En cas de déshydratation hypovolémique, le remplissage vasculaire doit être prudent. Une réhydratation trop rapide expose en effet au risque d'œdème pulmonaire. Il faut surveiller étroitement la natrémie et prévenir l'hyponatrémie par la perfusion d'une base normosodée.

- Insuffisance rénale

La correction de l'insuffisance rénale passe par le traitement de l'hypovolémie puis la diurèse est relancée par furosémide. En cas d'échec, on peut envisager une épuration extra-rénale.

- Hyperparasitémie

L'exsanguino-transfusion n'est pas indiquée. En zone de forte endémie, les antipaludéens semblent être efficaces seuls par voie intraveineuse chez l'enfant de moins de 3 ans et par voie orale chez l'enfant plus de 3 ans.

- Infection bactérienne, CIVD

Une septicémie doit être suspectée devant un état de choc, une hémorragie ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Elle peut apparaître soit d'emblée soit au cours de l'évolution. Son traitement repose sur l'antibiothérapie après prélèvements bactériologiques.

II. 6. 2. Traitement préventif

Il convient d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques et d'une chimioprophylaxie. Il est dangereux de laisser partir un voyageur sans prophylaxie dans un contexte (zone et saison) de transmission intense. Encore faut-il que ces conseils de prophylaxie soient transmis aux voyageurs dans des conditions optimales.

II. 6. 2. a. Information aux voyageurs

L'information aux voyageurs comprend 2 volets :

- l'implication de nombreuses sources d'information (médias, voyagistes, pharmaciens) afin de sensibiliser le voyageur au risque de paludisme.
- la ou les consultation(s) préalable(s) au voyage auprès d'un médecin (généraliste, spécialiste, médecin du travail ou centre de référence) qui doit prodiguer des conseils de prévention et doit informer sur les signes d'alerte à ne pas négliger pendant le séjour et dans les mois qui suivent le retour. Mais ces informations se doivent d'être personnalisées et adaptées au voyageur. Il est indispensable de s'assurer de la bonne compréhension des consignes de la part du voyageur.

II. 6. 2. b. Information aux personnels de santé

Les cas de paludisme d'importation sont certes peu nombreux mais tout praticien est susceptible d'être confronté un jour à la maladie. La formation des professionnels de santé est donc indispensable. La connaissance des éléments épidémiologiques et cliniques évocateurs du diagnostic et la connaissance d'une démarche préventive efficace et adaptée doivent donc être un élément important dans la formation initiale et continue des praticiens. Les médecins généralistes et les pédiatres doivent être les principaux acteurs de la prévention du paludisme d'importation chez l'enfant.

II. 6. 2. c. Moyens de protection anti-vectorielle

Sans piqûre d'anophèle, pas de paludisme : la lutte contre les moustiques est donc la première ligne de défense dans la prévention du paludisme. Les anophèles piquent habituellement entre le coucher et le lever du soleil. C'est donc pendant cette période que la protection doit être maximale. Les moyens de protection anti vectorielle physiques et chimiques (insecticides et insectifuges) sont souvent méconnus et insuffisamment utilisés (46). Pourtant, ils sont efficaces et préconisés depuis longtemps par l'OMS. Leur efficacité en zone d'endémie palustre a été démontrée et permet de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme chez l'enfant. L'information sur les moyens de protection anti vectorielle utilisables chez l'enfant nécessite au préalable la connaissance des risques encourus. Ces

mesures de protection sont essentielles chez l'enfant et le nourrisson. Elles sont également indispensables pour la femme enceinte qui ne peut pas toujours avoir accès à une chimioprophylaxie adaptée.

■ ■ Mesures physiques

➤ Porter le soir des vêtements clairs, longs et amples couvrant la plus grande surface corporelle possible, serrés au col, aux poignets et aux chevilles et imprégnés d'insecticides ou de répulsifs. Il est à noter que le moustique peut piquer à travers un vêtement près du corps (même à travers un jean).

➤ Dormir dans des pièces dont les ouvertures (portes et fenêtres) sont protégées par des grillages moustiquaires en bon état. La protection par moustiquaire est idéale pour les enfants avant l'âge de la marche. Il existe des moustiquaires portatives et adaptables au couffin, à la poussette, au siège auto ou au parc. La moustiquaire de lit doit avoir des mailles étroites pour ne pas laisser passer les anophèles et suffisamment larges pour permettre une ventilation de l'air. Elle doit être bordée sous le matelas.

➤ Eviter de sortir la nuit, même un court moment sans protection anti-moustiques et a fortiori de dormir la nuit à la belle étoile sans moustiquaire.

Ces mesures sont capitales pour réduire l'exposition aux piqûres mais elles demeurent insuffisantes à elles seules. Il est nécessaire de les associer aux mesures chimiques c'est à dire l'imprégnation insecticide des moustiquaires et des vêtements.

■ ■ Les insecticides

Les insecticides provoquent la mort de l'insecte. Les seuls insecticides qui soient actuellement recommandés par l'OMS pour imprégner les moustiquaires sont les pyréthrinoïdes de synthèse car ils sont efficaces et sans danger pour l'homme et leurs effets s'exercent à faible dose (58). Ces molécules ont la particularité d'induire un effet qui assomme le moustique (effet knock-down). Les perturbations physiologiques induites sont à l'origine d'incoordination des mouvements suivie d'une paralysie et de la mort de l'insecte.

● Moustiquaires imprégnées

Afin de réduire le risque de piqûre à travers les mailles de la moustiquaire quand la peau est collée à la trame, ou si la moustiquaire est légèrement trouée, il est nécessaire de l'imprégner d'un insecticide pyréthrinoïde de synthèse. De plus, l'effet insecticide rémanent diminue la densité d'anophèles dans l'environnement immédiat (pièce).

Pour l'imprégnation des moustiquaires, la perméthrine est recommandée à la dose de 200 à 500 mg/m². Chaque lavage enlève 30 à 50% du produit et un peu plus de son pouvoir insecticide. L'efficacité de l'imprégnation est également affectée par les manipulations, mais elle l'est peu par les courants d'air ou la saleté. Cette imprégnation ne comporte pas de risque toxique pour l'enfant. Il existe des moustiquaires pré-imprégnées par le fabricant. La ré-imprégnation insecticide devrait se faire tous les 5 lavages, c'est à dire tous les 6 mois. Il existe sur le marché des kits de ré-imprégnation (gants, sac, comprimé d'insecticide effervescent). Il existe aussi des moustiquaires à longue durée d'action dont la fibre de polymère est liée à un insecticide pyréthrinoïde qui diffuse de façon efficace jusqu'à 20 lavages, c'est à dire pendant 3 à 4 ans (Olyset®).

● Vêtements et tissus imprégnés

Pour compléter la barrière physique des vêtements, il est nécessaire de les imprégner d'insecticides. Chez les sujets porteurs de vêtements imprégnés de perméthrine, on note une réduction de l'incidence de l'accès palustre.

Seuls la perméthrine et l'étofenprox sont recommandés pour l'imprégnation vestimentaire. Le traitement se fait à la dose d'environ 1g/m² par simple trempage dans une solution de perméthrine 25/75 ou par pulvérisation sur la partie externe du vêtement.

La durée d'efficacité de la perméthrine est de 2 mois, c'est à dire 6 à 8 lavages à l'eau tiède et au savon, en conditions d'utilisation (vêtement porté, au soleil et à la pluie). Tous les tissus (rideaux, drap, tente, hamac...) peuvent être imprégnés. Il existe des vêtements pré imprégnés de perméthrine à durée d'efficacité de plusieurs semaines.

Le fait d'utiliser la climatisation qui réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêche pas de piquer ne doit pas dispenser d'utiliser les insecticides. Par ailleurs, la climatisation n'est efficace qu'à condition que l'on ferme les fenêtres et les portes durant la nuit. Il faudra donc se méfier de l'accès aux sanitaires la nuit qui ne sont, en général, pas climatisés.

■ ■ Les insectifuges (répulsifs)

Les insectifuges sont des substances qui repoussent les anophèles. On les applique sur la peau exposée ou sur les vêtements de l'enfant afin d'éviter le contact avec le vecteur. L'application doit se faire dès le coucher du soleil sur toutes les parties découvertes du corps, visage compris, ainsi que sur les parties du corps pouvant se trouver découvertes à l'occasion de mouvements.

Le choix d'un insectifuge doit tenir compte de son efficacité vis à vis de l'anophèle, de la durée de protection et de sa possible toxicité pour l'enfant. En effet, l'épaisseur de l'épiderme d'un nouveau-né à terme est identique à celle d'un adulte mais le rapport surface cutanée sur poids est beaucoup importante chez le nouveau-né, l'exposant ainsi à une absorption percutanée plus à risque d'être toxique.

● Les différents produits insectifuges

➤ Le citriodiol

Le citriodol est une substance dérivée de l'eucalyptus citronné (p-menthane-3,8diol). A une concentration de 30%, sa durée d'efficacité contre les anophèles est de 6 heures. Il a une faible absorption cutanée, un faible pouvoir d'irritation locale et on ne lui connaît pas de toxicité aiguë ou chronique. Le citriodiol est également applicable sur les vêtements.

➤ L'IR 3535

L'IR 3535 (éthylbutylacétylaminopropionate) a une durée d'efficacité de 4 à 6 heures contre les anophèles à la concentration de 20%. Son profil toxicologique est bon et aucun effet indésirable n'a été décrit.

➤ Le DEET

Le DEET (diéthyltoluamide) est efficace contre les anophèles à une concentration de 30 à 50% durant 4 heures à 25°C et 24 minutes à 40°C. Il a parfois une toxicité cutanée à type de dermite d'irritation, d'eczéma de contact et d'urticaire de contact. Son passage cutané est non négligeable. Chez l'enfant de moins de 8 ans, il existe un risque de neurotoxicité après applications extensives ou répétées ou d'une solution très concentrée (75%).

➤ L'icaridine

L'icaridine (KBR 3023 : carboxylate de sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1) est un dérivé de la pipéridine qui a une durée d'efficacité contre les anophèles de 4 à 6 heures à une concentration de 20%. Cet insectifuge est bien toléré.

● Précautions d'usage d'un insecticide

L'observance des recommandations d'utilisation des insecticides est trop souvent insuffisante. Il est nécessaire d'expliquer les conseils d'usage.

Quel que soit le produit utilisé, il importe d'éviter les applications massives et répétées sur de longues périodes.

Les parties du corps généralement les plus exposées aux piqûres sont les pieds, les chevilles et les coudes. Elles doivent être protégées en priorité. Toute la surface de peau exposée aux anophèles est à protéger à l'exception des lèvres, des yeux, des zones irritées, lésées ou brûlées par le soleil et des doigts que les enfants mettent facilement à la bouche.

La chaleur, la sueur, les frottements et le bain diminuent l'effet insectifuge et incitent à augmenter la fréquence d'application. Cela renforce l'intérêt de réduire la surface de peau découverte en s'habillant avec des vêtements imprégnés de perméthrine ou d'insectifuge dont l'efficacité dure plusieurs jours.

● Recommandations du Groupe de pédiatrie tropicale (58)

Le Groupe de pédiatrie tropicale recommande :

➤ l'abstention de tout insectifuge chez l'enfant de moins de 6 mois. Avant cet âge, la moustiquaire imprégnée garantit une protection efficace jour et nuit. Le nourrisson portera des vêtements amples et imprégnés de perméthrine.

➤ chez le nourrisson de 6 à 30 mois non protégé par une moustiquaire et exposé à un risque de maladie potentiellement grave, il convient d'appliquer un insectifuge sur la plus petite surface de peau exposée, en complément de vêtements imprégnés de perméthrine, à une fréquence maximale de 1 fois par jour. Sont recommandés le citriodol à 20 à 30% et le DEET à la concentration de 10 à moins de 30% pour les enfants de 6 à 12 mois. Pour les enfants de 12 à 30 mois, on peut également utiliser l'IR 3535 à 20%.

■ ■ Mesures environnementales

Il est à noter que l'on peut améliorer la protection anti-vectorielle individuelle en encourageant un comportement de bon sens et des mesures de protection environnementales (58). L'utilisation des diffuseurs atmosphériques d'insecticides (plaquettes, liquide) est cependant à éviter à proximité d'un nourrisson. La climatisation d'une pièce réduit l'activité des anophèles sans les éliminer.

II. 6. 2. d. Chimioprophylaxie

■ ■ Mécanisme d'action

Les médicaments utilisés pour la chimioprophylaxie antipalustre n'ont pas d'effet sur les formes infestantes ou intra hépatiques. Ils agissent en détruisant les formes circulantes. Le délai nécessaire à la maturation des derniers parasites contractés explique la nécessité de poursuivre le traitement après avoir quitté la zone d'endémie.

■ ■ Modalités de prescription

Le choix de la chimioprophylaxie tient compte des zones visitées (classées en groupe 1, 2, et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil, le groupe 0 correspondant à un risque nul de paludisme), de la durée du voyage et aussi du voyageur lui-même (âge, antécédents, intolérance aux antipaludiques, possible interaction médicamenteuse et chez la femme enceinte ou susceptible de l'être). Quel que soit l'antipaludique choisi, il est conseillé de prendre ce médicament au cours d'un repas. Chez l'enfant, la posologie sera adaptée en fonction de son poids.

A noter que mes médicaments antipaludiques ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale.

La liste des pays pour lesquels une chimioprophylaxie n'est jamais utile (groupe 0) est établie chaque année par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. La liste des pays dans lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique ainsi que leur classement en fonction de la chloroquinorésistance se trouve en annexe 2.

■ ■ Produits et posologies recommandés

● Zones de chloroquino-sensibilité (groupe 1)

Dans les zones de chloroquino-sensibilité, la chloroquine est naturellement recommandée en chimioprophylaxie (48). En France, c'est la chloroquine phosphate qui est utilisée. Elle est commercialisée sous le nom de Nivaquine®. En prophylaxie de l'enfant, la dose recommandée est de 1,5 mg/kg/jour.

La prise doit débuter le jour du départ et être poursuivie quotidiennement jusqu'à 4 semaines après le retour. La chloroquine doit idéalement être absorbée avec un repas pour améliorer la tolérance digestive. La tolérance du produit est en règle générale bonne mais la prise orale peut s'avérer difficile en raison de son goût amer.

- Zones de chloroquino-résistance modérée (groupe 2)

La chimioprophylaxie recommandée dans ces zones est soit l'association chloroquine-proguanil soit l'association atovaquone-proguanil (3).

L'association chloroquine-proguanil est commercialisée en France sous le nom de Savarine® dont chaque comprimé contient 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil mais ce produit n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour les sujets de moins de 50 kg. En pratique chez l'enfant, il faut donc associer une prise quotidienne de chloroquine (Nivaquine®) à la posologie de 1,5 mg/kg/jour et une autre de proguanil (Paludrine®) à la posologie de 3 mg/kg/jour. La prise médicamenteuse doit être débutée la veille du départ et se poursuivre jusqu'à 4 semaines après le retour.

L'utilisation de la chimioprophylaxie associant atovaquone-proguanil est recommandée pour un voyage en zone de chloroquino-résistance de groupe 2 mais aussi de groupe 3 (12). Elle est disponible en France sous le nom de Malorone® qui a deux formes galéniques : comprimés adulte et comprimés enfant. Le schéma prophylactique recommandé est d'un comprimé de Malarone enfant®/10 kg/jour. Pour un poids inférieur à 10 kg, la Malarone® n'est pas recommandée. Au dessus d'un poids de 40 kg, on peut donner un comprimé adulte/jour. La prise de Malarone® doit débuter le jour du départ et se poursuivre jusqu'à 1 semaine après le retour. La tolérance du produit semble meilleure que celle de l'association chloroquine-proguanil (27) et comparable voire meilleure à celle de la méfloquine notamment en ce qui concerne les effets neuropsychiatriques (22).

- Zones de chloroquino-résistance étendue (groupe 3)

Dans ces zones, sont recommandées l'association atovaquone-proguanil, la méfloquine ou, dans certains cas, la doxycycline (3).

La méfloquine est commercialisée sous le nom de Lariam® sous la forme de comprimés quadri sécables dosés à 250 mg. La posologie recommandée est de 5 mg/kg/semaine chez l'enfant de plus de 15 kg. La molécule n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en prophylaxie pour des poids inférieurs à 15 kg. Il est souhaitable de tester la tolérance du produit 10 jours avant l'arrivée en zone d'endémie et nécessaire de poursuivre la prise hebdomadaire durant toute la durée du séjour et 4 semaines après le retour. Le mauvais goût du médicament peut être un obstacle en pédiatrie.

La doxycycline est quant à elle rarement employée en pédiatrie du fait de sa contre-indication chez l'enfant de moins de 8 ans pour son risque d'altération de l'émail dentaire.

II. 6. 2. e. Perspectives vaccinales

Aujourd'hui, aucun vaccin contre le paludisme n'est encore disponible. Les moyens de lutte existants sont donc les médicaments et la lutte anti-vectorielle. Mais la situation est préoccupante depuis plusieurs années. Les parasites développent en effet de plus en plus de résistance aux médicaments et les moustiques vecteurs développent des résistances aux insecticides.

L'objectif d'un vaccin antipaludique serait de réduire l'incidence de l'infection dans toutes les régions du monde et en particulier en Afrique, de réduire la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, de réduire l'incidence de l'anémie chez la femme enceinte et de réduire l'incidence des naissances prématurées.

L'une des difficultés majeure dans la mise au point d'un vaccin contre le plasmodium est, qu'au cours de sa vie, le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme (dans les cellules du foie, phase hépatique puis dans les globules rouges du sang, phase érythrocytaire) et une phase de reproduction sexuée chez l'insecte. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite de forme différente donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant la mise au point d'un vaccin. Par ailleurs, il existe plusieurs espèces plasmodiales.

Plusieurs études sont actuellement en cours :

➤ les vaccins dirigés contre le stade pré-érythrocytaire (c'est à dire mise au point de molécules antigéniques spécifiques des stades précédant l'invasion des globules rouges) ont pour objectif de prévenir l'infection des hépatocytes et/ou détruire les hépatocytes infectés. Les anticorps anti-sporozoïtes peuvent en effet empêcher l'infection des hépatocytes.

➤ les vaccins dirigés contre le stade sanguin asexué ont pour objectif de réduire la parasitémie et la maladie. Ils agissent en permettant le blocage de l'infection des hématies avec des anticorps et/ou la destruction des hématies infectées par des cytokines. Les antigènes à l'étude correspondent aux protéines de surface de la forme du parasite infectieuse aux globules rouges. Des essais cliniques sur l'homme sont en cours.

➤ les vaccins dirigés contre le stade sexué ont pour objectif de prévenir la transmission par des anticorps pouvant bloquer le développement du parasite chez le vecteur.

L'administration des antigènes vaccinaux pourra être effectuée sous forme de peptides synthétiques, de protéines recombinantes, de vaccin ADN ou de vecteurs vivants.

Les vaccins devront peut-être être combinés : association de plusieurs antigènes du stade sanguin et/ou d'antigènes des différents stades du parasite. Une combinaison de vaccins dirigés à la fois contre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* apparaît également comme nécessaire.

II. 6. 3. Surveillance après l'accès palustre

Cette étape est très importante pour s'assurer pendant la phase critique des premiers jours de la bonne évolution immédiate de l'accès palustre, de la tolérance de l'antipaludique et à plus long terme, de l'absence de rechute.

Un bilan clinique et biologique incluant un frottis-goutte-épaisse est recommandé les 3^{ème} et 7^{ème} jours. Le contrôle de la parasitémie n'a pas d'intérêt en pratique courante (son augmentation paradoxale en début de traitement n'a aucun caractère péjoratif).

L'OMS préconise également un contrôle à J28 car les rechutes observées sont souvent tardives et qu'elles peuvent être alors détectées précocement à une période où l'hypothèse diagnostique risque de ne pas être évoquée en raison du long délai par rapport au séjour infectant et du traitement de la première crise (9).

II. 6. 4. Traitement de réserve

Le traitement de réserve doit être proposé aux voyageurs en situation d'isolement les mettant à plus de douze heures d'une structure de soins. Sa prescription est également licite pour les voyageurs faisant des séjours brefs et répétés ou des séjours supérieurs à sept heures loin de toute structure médicale. Le voyageur doit être informé de la nécessité d'un avis médical dès que possible. Les produits utilisés sont la quinine et la méfloquine.

III. ETUDE REALISEE

III. 1. MATERIEL ET METHODE

III. 1. 1. Matériel

Il s'agit d'une étude rétrospective visant à recenser et à analyser tous les cas de paludisme d'importation survenus chez les patients âgés de 0 à 15 ans et hospitalisés dans le service de pédiatrie du pavillon mère-enfant du CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2005. Est considéré comme paludisme d'importation tout accès palustre survenant en France métropolitaine après un séjour en zone d'endémie et authentifié par la mise en évidence d'une ou plusieurs espèces plasmodiales lors de l'examen parasitologique.

III. 1. 2. Méthode

Les informations concernant les enfants inclus dans l'étude ont été obtenues grâce aux fiches de renseignement du Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation (CNRMI) à partir d'un questionnaire type (Annexe 6) et aux données des dossiers du service de pédiatrie. Les données obtenues comportent 6 grands thèmes que l'on peut transposer ainsi :

- 1- démographique :
 - âge
 - sexe
 - pays d'origine
 - antécédent de paludisme

- 2- épidémiologique :
 - pays visité au cours du voyage contaminant
 - durée du séjour
 - date du retour en France

- 3- clinique :
 - délai d'apparition des signes cliniques
 - délai de recours aux soins
 - tableau clinique (accès simple ou grave)
 - complication(s) éventuelle(s)

- 4- parasitologique et biologique :
 - délai diagnostique
 - méthode diagnostique
 - parasitémie
 - espèce plasmodiale en cause
 - bilan biologique

- 5- prophylactique :
 - recours à des conseils médicaux avant le voyage
 - utilisation de protection anti-vectorielle
 - prise éventuelle d'un chimioprophylaxie
 - observance de la chimioprophylaxie

- 6- thérapeutique :
- modalité de la prise en charge
 - lieu de la prise en charge (traitement ambulatoire, consultation hospitalière, hospitalisation et passage éventuel en réanimation)
 - posologie et durée du traitement

III. 2. RESULTATS

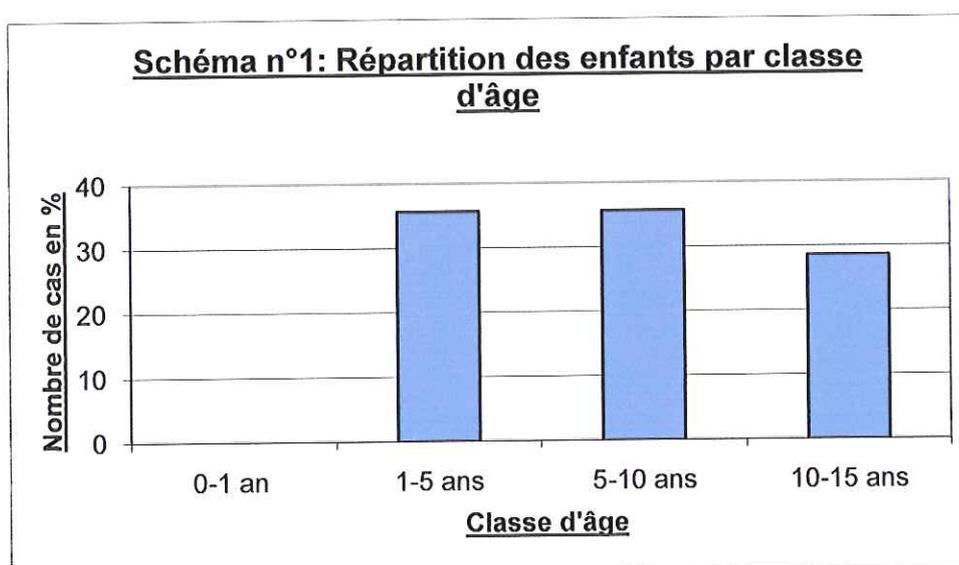
Sur la période décrite et dans le service concerné, 14 cas d'accès palustre ont été diagnostiqués. Il s'agit à 92,2% d'accès simple (13 cas sur 14) et à 7,1% d'accès grave (1 cas sur 14).

	Année 2004	Année 2005	Total
Accès palustre	8	6	14
Forme simple	8	5	13
Forme grave	0	1	1

III. 2. 1. Population étudiée

III. 2. 1. a. Age

La répartition par classe d'âge est illustrée par le schéma suivant. L'âge médian global, sans distinction de sexe, de notre population était de 6,6 ans avec un âge minimal de 1 an et un âge maximal de 14 ans. L'âge médian spécifique des garçons et des filles était, respectivement, de 5,6 ans et 7,8 ans.



III. 2. 1. b. Sexe

Dans notre étude, on retrouve 8 garçons (soit 57,15%) et 6 filles (soit 42,85%). Le sex-ratio H/F est donc de 1,33.

III. 2. 1. c. Origine géographique

Tous les enfants recensés avaient des liens familiaux avec les pays visités. 6 des 14 enfants (soit 42,85%) étaient nés dans les pays concernés et avaient séjournés au moins 1 an dans le pays. 5 enfants étaient originaires de Centrafrique, 4 enfants du Cameroun, 4 enfants de Guinée et 1 enfant du Sénégal.

III. 2. 1. d. Antécédents de paludisme

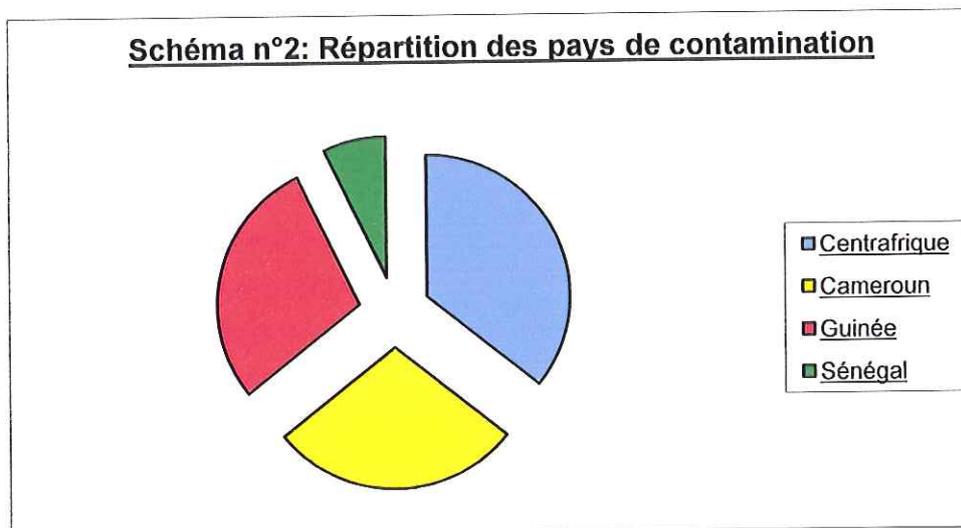
On constate, dans notre étude, un nombre important d'antécédents d'accès palustres. La moitié des patients (soit 50%) a en effet présenté un ou plusieurs accès palustre(s) simple(s) dans les mois ou les années qui ont précédés leur prise en charge au CHU de Nantes. Ces accès palustres ont eu lien soit au retour d'un précédent séjour en zone d'endémie, soit, pour les résidents, dans leur pays d'origine. A noter que ces enfants n'ont bénéficié, dans le cadre de ces antécédents palustres, d'aucun traitement anti- paludique efficace.

III. 2. 2 Données épidémiologiques

III. 2. 2. a. Lieu de contamination

Parmi les différents pays, 4 étaient incriminés, tous regroupés sur le continent africain. Les pays visités au cours du voyage contaminant se répartissent de la façon suivante :

- la Centrafrique incriminée pour 5 enfants (soit 35,7%)
- le Cameroun, pays contaminant pour 4 enfants (soit 28,6%)
- la Guinée, incriminée pour 4 enfants (soit 28,6%)
- le Sénégal, pays contaminant pour 1 enfant (soit 7,1%)

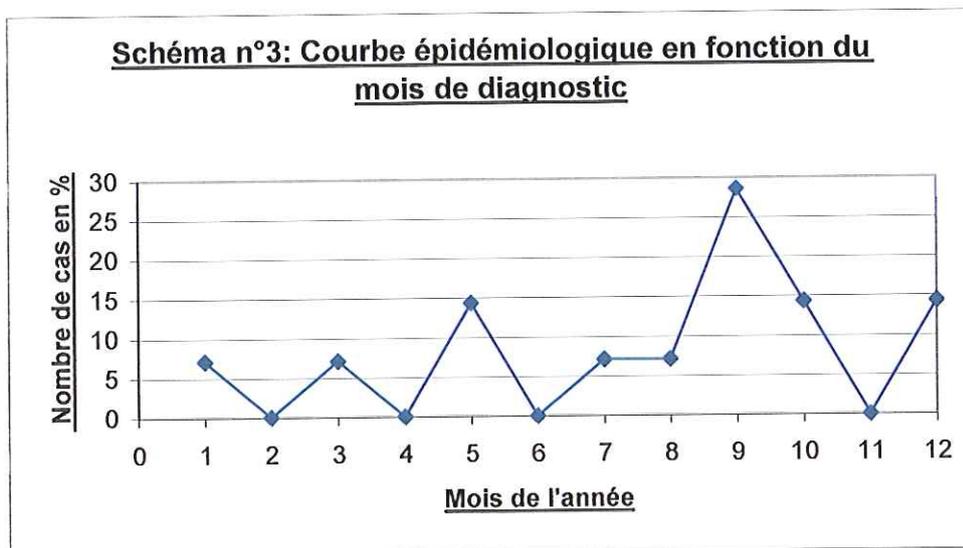


III. 2. 2. b. Durée du séjour

La durée de séjour dans le pays contaminant était connue pour l'ensemble des patients. On peut ainsi distinguer 3 catégories de patients en fonction de la durée du séjour :

- les enfants ayant vécu depuis leur naissance dans le pays concerné : 6 enfants (soit 42,85%)
- les résidents (durée de séjour de 5 mois à 7 ans) : 2 enfants (soit 14,3%)
- les non-résidents (durée de séjour inférieure à 5 mois) : 6 enfants (soit 42,85%).

La courbe épidémiologique élaborée à partir des dates de diagnostic palustre montrait un pic de fréquence centré sur le mois de septembre qui correspond à la période des vacances scolaires mais aussi à une période de transmission maximale dans certains pays. A noter un deuxième pic de fréquence, moins marqué, correspondant aux mois de décembre et de janvier.



III. 2. 3 Données cliniques

III. 2. 3. a. Délai d'apparition des signes cliniques

Le délai d'apparition des signes cliniques est défini par le temps écoulé entre la date d'arrivée en France et la date d'apparition des premiers signes cliniques de l'infection palustre.

Ce délai varie de 6 jours avant le retour en France à 6 mois après.

➤ Pour 2 enfants (soit 14,3%), les premiers signes cliniques sont apparus alors qu'ils étaient encore en zone d'endémie palustre.

➤ Pour 3 enfants (soit 21,4%), la date d'apparition des premiers signes cliniques coïncide avec la date d'arrivée en France.

➤ Les symptômes apparaissent la première semaine suivant le retour en France chez 2 enfants (soit 14,3%), entre la première et la deuxième semaine chez 3 enfants (soit 21,4%), au delà de la deuxième semaine et moins d'un mois après le retour en France chez 1 enfant (soit 7,1%), entre un et deux mois après chez 1 enfant (soit 7,1%), trois mois après le retour en France chez 1 enfant (soit 7,1%) et au delà de trois mois pour 1 enfant (soit 7,1%).

➤ 78,5% des enfants (soit 11 enfants) ont donc eu leurs premiers signes cliniques dans le premier mois qui suit leur retour en France. Ce chiffre passe à 85,7% (soit 12 enfants) après 60 jours et à 92,8% (soit 13 enfants) après 90 jours. Chez 7,1% des patients (soit 1 enfant), le délai se situe au delà de 90 jours.

III. 2. 3. b. Délai de recours aux soins

Le délai de recours aux soins est défini comme le temps écoulé entre l'apparition des premiers signes cliniques de la maladie et le diagnostic parasitologique.

Pour 6 enfants (soit 42,85%), ces deux dates d'apparition des premiers signes cliniques et de diagnostic parasitologique coïncident.

Le délai de recours aux soins aura lieu dans les sept jours qui suivent l'apparition des premiers signes cliniques pour 12 enfants (soit 85,7%) et dans les quinze jours pour 100% d'entre eux.

La valeur médiane était de 3 jours.

III. 2. 3. c. Tableau clinique

L'état clinique des patients lors de la première consultation médicale, correspondait dans 100% des cas à un accès palustre simple. Les signes cliniques les plus souvent rencontrés étaient la triade fièvre-sueurs-frissons, le syndrome abdominal et les céphalées. A noter que, dans notre étude, aucun cas d'accès grave n'a été observé dans le tableau clinique initial.

III. 2. 4. Diagnostic parasitologique et biologique

III. 2. 4. a. Délai diagnostique

Le délai diagnostique est défini comme le temps écoulé entre l'arrivée en France et le diagnostic parasitologique.

Ce délai n'était pas connu pour 1 des enfants (soit 7,1%).

Sa valeur moyenne était de 27 jours avec des valeurs comprises entre 0 jour et 6 mois (13 enfants). Cette valeur semble néanmoins quelque peu faussée du fait du long délai d'apparition de la symptomatologie clinique chez l'un des patients (6 mois). L'ensemble de ces résultats est détaillé dans le tableau ci-dessous :

Délai diagnostique	Nombre d'enfants	%	% cumulés
J0	2	15,4	
J7	3	23,1	38,5
J15	2	15,4	53,9
J30	4	30,8	84,7
J90	1	7,7	92,3
J>90	1	7,7	100

Schéma n°4 : Délai diagnostique

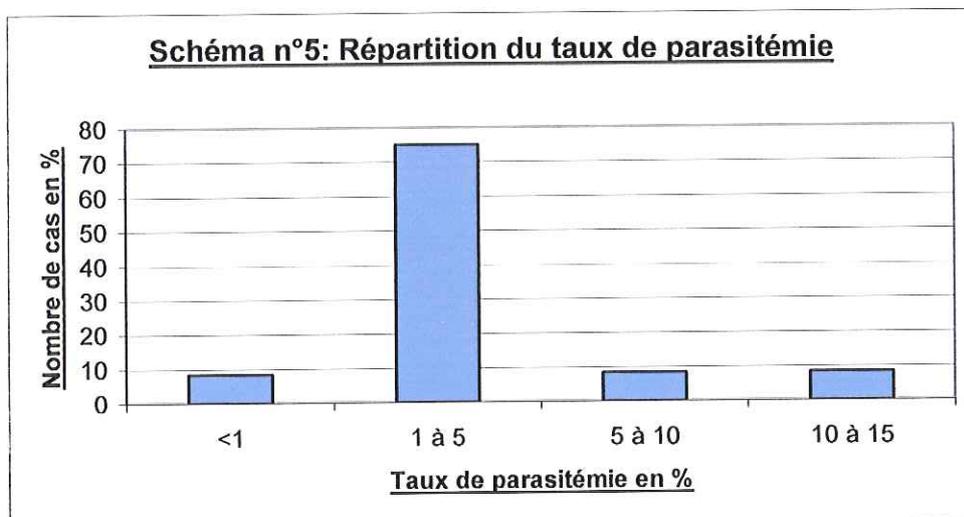
III. 2. 4. b. Méthodes diagnostiques

La recherche parasitologique a été effectuée en secteur hospitalier pour l'ensemble des patients. 100% des enfants ont bénéficié du dépistage palustre par l'association frottis sanguin et goutte épaisse. Pour 3 enfants (soit 21,4%), la détection de l'HRPII par bandelette a été utilisée. Un QCB Malaria test a été réalisé pour l'un des enfants (soit 7,1%).

III. 2. 4. d. Parasitémie

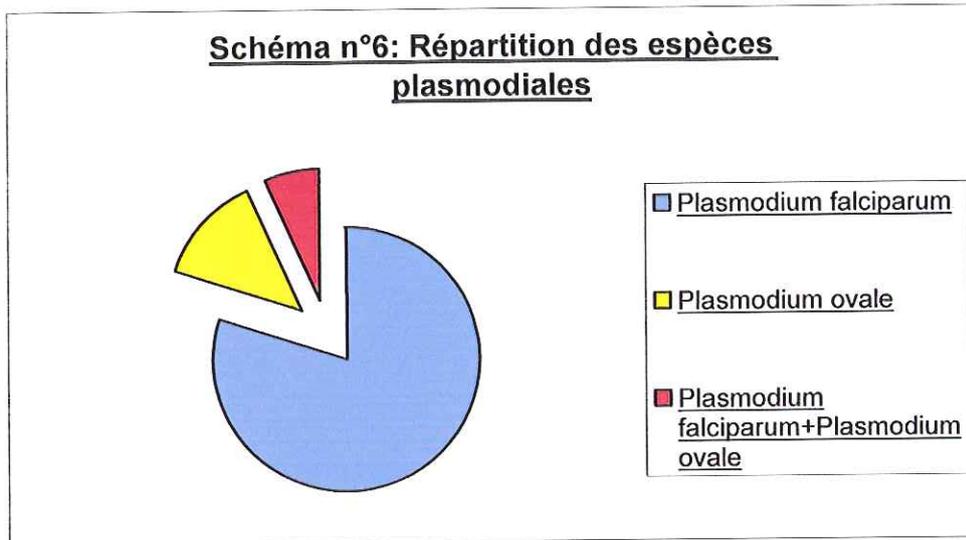
La densité parasitaire pour 100 hématies n'était pas connue pour deux enfants (soit 14,3%). La médiane du taux de parasitémie des 12 enfants restants était de 3,6% avec des valeurs allant de 0,3% à 12%. Les résultats observés se répartissent comme suit :

- parasitémie < 1% : 1 enfant (soit 8,3%)
- parasitémie entre 1% et 4% : 9 enfants (soit 75%)
- parasitémie > 4% : 1 enfant (soit 8,3%)
- parasitémie > 10% : 1 enfant (soit 8,3%)



III. 2. 4. d. Espèce plasmodiale

L'espèce plasmodiale a été déterminée pour l'ensemble des patients. L'espèce la plus fréquente était le *Plasmodium falciparum* pour 85,7% des cas (soit pour 12 enfants). On trouve ensuite le *Plasmodium ovale* dans 14,3% des cas (soit pour 2 enfants) dont un cas de co-infection *Plasmodium falciparum*- *Plasmodium ovale*.



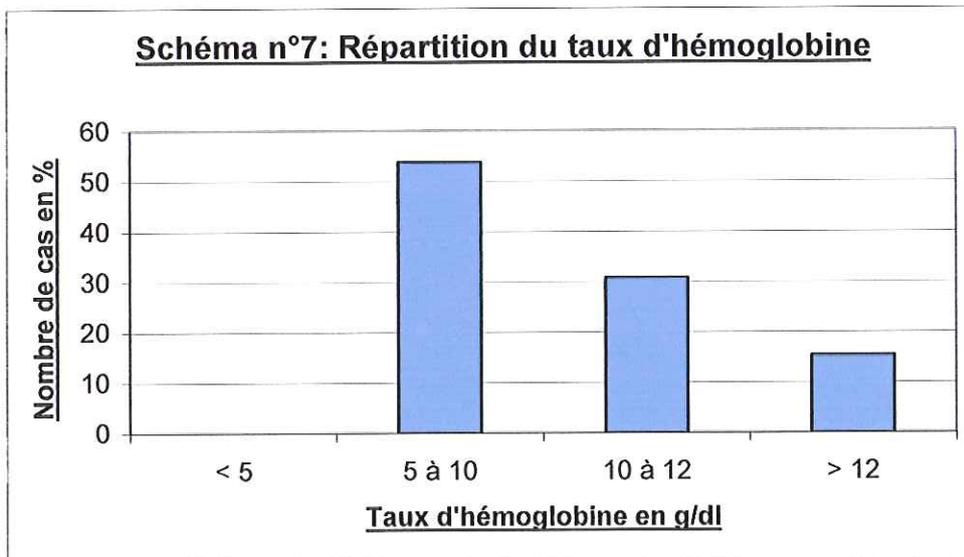
III. 2. 4. e. Bilan biologique

■ ■ Taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine d'un des enfants n'était pas connu. Parmi les 13 enfants restants, on retrouve 11 cas d'anémie avec un taux d'hémoglobine se répartissant de la manière suivante :

- taux d'hémoglobine < 5g/dl : aucun enfant
- taux d'hémoglobine compris entre 5 et 10 g/dl : 7 enfants (soit 53,8%)
- taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dl : 4 enfants (soit 30,8%)
- taux d'hémoglobine > 12 g/dl : 2 enfants (soit 15,4%)

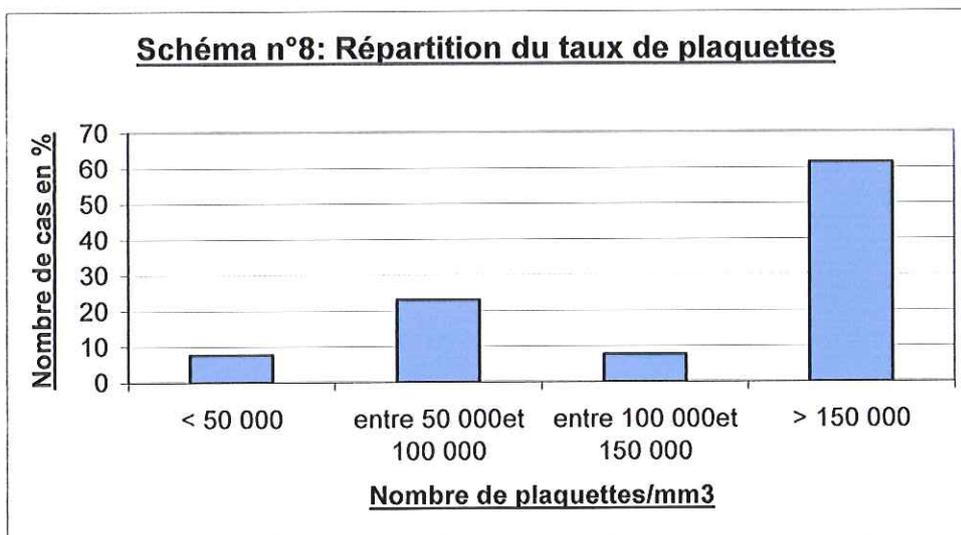
L'origine ferriprive de cette anémie n'a été recherchée que chez 4 enfants (soit 30,8% des cas) et 50% des cas objectivaient une carence martiale.



■ ■ Taux de plaquettes

Le taux de plaquettes était connu pour 13 des 14 enfants (soit 92,8%) et on retrouvait 5 cas de thrombopénie (soit 38,5%). Le taux de plaquettes se répartissait de la façon suivante :

- nombre de plaquettes < 50 000/mm³ : 1 enfant (soit 7,7%)
- nombre de plaquettes compris entre 50 000 et 100 000/mm³ : 3 enfants (soit 23,1%)
- nombre de plaquettes compris entre 100 000 et 150 000/mm³ : 1 enfant (soit 7,7%)
- nombre de plaquettes > 150 000/mm³ : 8 enfants (soit 61,5%)



■ ■ Taux de leucocytes

Le taux de leucocytes était connu dans 92,8% des cas c'est à dire chez 13 des 14 enfants. Une leucopénie était retrouvée chez 2 enfants (soit 15,4%) et une hyperleucocytose était retrouvée chez 3 enfants (soit 23,1%).

■ ■ Bilan hépatique

Le bilan hépatique a été demandé pour 13 enfants. Il s'est révélé normal dans 76,9% des cas (soit chez 10 enfants). L'association cholestase-cytolyse était retrouvée dans 23,1% des cas (soit chez 3 enfants). A noter par ailleurs la découverte chez l'un des enfants d'une sérologie hépatite B positive et d'une sérologie HIV positive. Il s'agissait d'un enfant né en zone d'endémie et y ayant vécu plusieurs années avant son arrivée en France.

■ ■ Ionogramme sanguin

Le ionogramme sanguin était connu pour 13 des 14 enfants (soit dans 92,8% des cas). Il s'est révélé normal pour l'ensemble des 13 patients.

■ ■ La CRP

La CRP était élevée dans 78,6% des cas (c'est à dire chez 11 enfants) avec un chiffre maximum supérieur à 200.

III. 2. 5. Mesures préventives

III. 2. 5. a. Protection anti-vectorielle

Sur les 14 fiches de renseignements, 12 fournissent cette donnée de prophylaxie physique. Les familles des 2 autres enfants n'avaient pas connaissance de l'existence de moyens de protection contre la piqûre d'anophèles et n'ont donc pas pu répondre à la question. Les familles des 12 enfants concernés reconnaissent n'avoir pris aucune mesure de protection contre les piqûres alors qu'elles connaissaient l'existence des moustiquaires, des insecticides ou des répulsifs mais il ne leur a pas semblé nécessaire de les utiliser.

III. 2. 5. b. Chimioprofylaxie et son observance

L'attitude chimioprofylactique était documentée pour l'ensemble des enfants et on constate que seuls 6 enfants (soit 42,8%) avaient reçu une chimioprofylaxie pendant leur séjour en zone d'endémie.

Le médicament utilisé était connu pour l'ensemble des enfants ayant bénéficié d'une chimioprofylaxie et compte tenu des recommandations internationales concernant l'adéquation de la prise médicamenteuse en fonction de la zone de séjour, on peut conclure que 3 enfants sur les 6 concernés avaient reçu une chimioprofylaxie adaptée à la zone de contamination présumée. La répartition médicamenteuse s'est en effet effectuée de la façon suivante :

- 3 enfants ont reçu de la Nivaquine® seule pour des séjours respectifs au Cameroun, en Guinée et en Centrafrique.
- 2 enfants ont reçu de la Savarine® pour un séjour en Guinée.
- 1 enfant a reçu du Lariam® pour un séjour au Cameroun.

L'observance de cette prise médicamenteuse doit bien évidemment être prise en compte. En ce qui concerne la chimioprofylaxie par chloroquine, la prise médicamenteuse avait semblé être régulière et journalière mais la poursuite du traitement au retour du séjour n'avait pas été respectée ou de manière insuffisante.

Pour les enfants ayant bénéficié d'une chimioprophylaxie par Savarine®, la prise a été très irrégulière et non poursuivie après le retour.

Enfin, l'enfant ayant reçu du Lariam® a débuté sa chimioprophylaxie 3 semaines avant le départ et l'a stoppé 1 mois après le début du séjour.

On peut donc constater qu'aucun enfant n'a respecté les modalités de la prise médicamenteuse (régulière, journalière et poursuivie après le retour), y compris ceux ayant bénéficié d'une chimioprophylaxie adaptée à la zone de contamination présumée.

Chimioprophylaxie	Nivaquine® seule	Savarine®	Lariam®	Aucune
Nombre d'enfants concernés	3	2	1	8

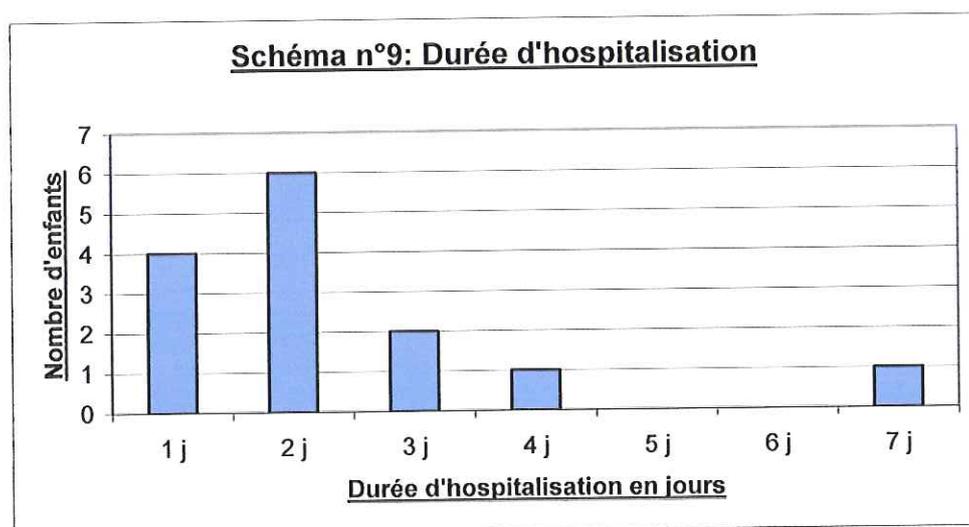
III. 2. 6. Prise en charge thérapeutique

III. 2. 6. a. Lieu de la première prise en charge

Tous les enfants ont été admis aux Urgences Pédiatriques du pavillon mère-enfant du CHU de Nantes avant d'être hospitalisés dans le service de Pédiatrie Générale. 1 enfant a été admis une première fois aux Urgences (sans recherche de parasite) 5 jours avant de revenir et d'être hospitalisé. A noter que la prise en charge initiale n'a, dans aucun cas, été réalisée par un médecin généraliste.

III. 2. 6. b. Durée d'hospitalisation

La valeur moyenne de la durée d'hospitalisation était de 2,3 jours avec une maximale de 7 jours. L'ensemble des enfants a été hospitalisé en Pédiatrie Générale.



III. 2. 6. c. Traitement instauré

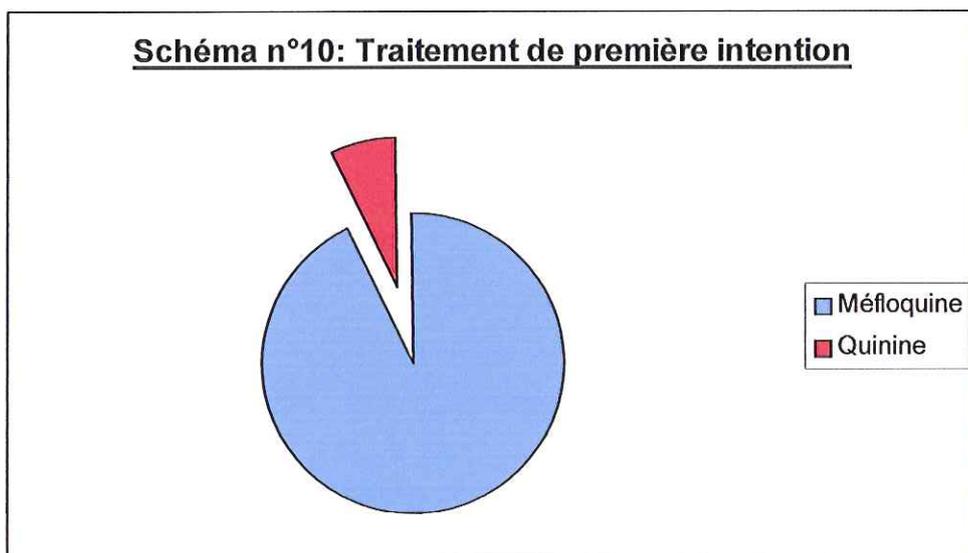
Le médicament utilisé dans le traitement de première intention ainsi que son mode d'administration étaient connus pour l'ensemble des enfants.

Les 13 enfants de notre étude ayant présenté un accès palustre simple (soit 92,8%) ont été traités en première intention par méfloquine (Lariam®) par voie orale à la dose de 25 mg/kg/j en 3 prises.

Deux de ces enfants traités en première intention par méfloquine ont reçu de la quinine en seconde intention devant :

- L'inefficacité de traitement initial pour l'un des enfants (persistance de la fièvre). La quinine a alors été administrée tout d'abord en intraveineuse puis avec un relais rapide per os.
- Une intolérance digestive pour l'autre enfant. La quinine a alors été administrée par voie orale sous forme de Quinimax®.

L'enfant ayant présenté un accès palustre grave (soit 7,1%) a reçu en première intention de la quinine sous forme de Quinimax® en intramusculaire à J0 et à J10 avec un relais secondaire par méfloquine (Lariam®).



III. 2. 6. d. Evolution

L'évolution, sous thérapeutique adaptée, de l'ensemble de ces accès palustres allait dans le sens d'une guérison sans séquelle dans 100% des cas. En ce qui concerne les accès palustres simples, nous n'avons pas constaté de passage à l'accès grave et l'état clinique des enfants n'a jamais nécessité une hospitalisation en service de réanimation. 1 des enfants (soit 7,1%) a présenté, au cours de son hospitalisation, une pneumopathie d'évolution rapidement favorable sous antibiothérapie.

III. 3. DISCUSSION

A Nantes, notre étude rétrospective recense 14 cas d'accès palustres d'importation chez l'enfant sur les années 2004 et 2005. L'objectif de cette étude sur le paludisme d'importation chez l'enfant était d'en dégager les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et prophylactiques et de les comparer aux données de la littérature. La recherche bibliographique a été menée en sélectionnant les études françaises et anglo-saxonnes faites à partir de l'année 2000 et concernant exclusivement le paludisme d'importation chez l'enfant.

III. 3. 1. Population étudiée

III. 3. 1. a. Age moyen et sexe des enfants

Dans notre étude, l'âge moyen des enfants était de 6,6 ans avec un sex-ratio proche de 1. Ces données démographiques sont comparables à celle de l'étude de F. Castéla et coll. (13). Dans d'autres études en France, on retrouve un âge moyen de 6,7 ans pour P. Parola et coll. (54), 9 ans pour O. Eloy et coll. (21), 8,1 ans pour N. Parrez et coll. (53) et 5 ans pour P. Minodier et coll. (47). D'autres études évoquant le paludisme d'importation à la fois chez l'adulte et l'enfant ne précisent pas forcément cette donnée mais la tranche d'âge de 5 à 10 ans semble prépondérante. De même, dans les pays anglophones, on retrouve cette tranche d'âge.

III. 3. 1. b. Pays d'origine des enfants

En analysant la nationalité des enfants inclus dans notre étude, on retrouve une proportion de 57,1% d'enfants nés en France mais il est impossible de chiffrer avec précision la proportion d'enfants de nationalité étrangère. En 2003, l'étude de F. Castéla et coll. (13), basée sur les données du CNRMI et portant sur la période des années 1995 à 1998, la nationalité des enfants était connue dans 78,6% des cas. Les études récentes et sélectionnées sur le paludisme d'importation chez l'enfant ne précisent pas cette donnée. Cette répartition par nationalité est probablement mal adaptée à la pédiatrie où de nombreux enfants d'origine étrangère ont acquis la nationalité française. D'autre part, la variable « nationalité » n'est pas pertinente dans ce cadre ; la notion de pays d'origine semble préférable puisque tout enfant né sur le sol national acquiert de fait la nationalité française. Pour autant, ces enfants français d'origine étrangère sont amenés à se rendre dans leur pays d'origine régulièrement et s'exposent par conséquent à une contamination, si ce pays d'origine est en zone endémique. Sont aussi concernés les enfants effectuant des voyages en zone endémique indépendamment de leur nationalité.

III. 3. 2. Données épidémiologiques

Le lieu de contamination dans notre étude concernait dans 100% des cas l'Afrique subsaharienne. Les pays visités étaient par ordre de fréquence la République Centrafricaine, le Cameroun, la Guinée et le Sénégal. Ces dernières données varient en fonction des régions ou des villes concernées mais dans l'ensemble des études françaises, le lieu présumé de contamination est, dans plus de 90% des cas, l'Afrique subsaharienne. Dans les deux études faites à Marseille (47,54), respectivement 92% et 86% des enfants avaient contracté leur

paludisme au retour d'un voyage aux Comores. Ceci s'explique par le fait qu'une importante communauté comorienne réside à Marseille depuis plusieurs années. Dans les pays anglo-saxons, les cas de paludisme d'importation de l'enfant ont principalement pour lieu de contamination des pays africains anglophones. Ainsi, au Royaume-Uni, les principaux pays visités par les enfants atteints de paludisme entre les années 1999 et 2005 étaient le Niger et le Ghana (JP. Williams et coll. (63), S. Ladhani et coll. (35,36)). Le lieu de contamination correspond donc généralement au pays d'origine de l'enfant et est conforme aux caractéristiques sociodémographiques de la ville étudiée.

III. 3. 3. Données cliniques

Les signes cliniques du tableau initial sont peu spécifiques. Le signe quasi constant est la fièvre. Cette prédominance est retrouvée dans quasiment toutes les études sur le paludisme d'importation. Ceci conforte l'idée que toute fièvre au retour d'un pays tropical doit faire évoquer en première intention un accès palustre.

Les autres manifestations cliniques sont dominées par les troubles digestifs, en particulier les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. Des céphalées et des troubles ORL peuvent également être présents. Ces différents signes cliniques confirment la très grande variabilité de présentation clinique de l'accès palustre chez l'enfant, source parfois de retard au diagnostic.

Les accès palustres graves semblent être rares en pédiatrie. Dans notre étude, nous n'en avons recensé qu'un seul sur 14 cas (soit 7,1%). Ce pourcentage est dans la moyenne des autres études françaises. Ainsi, sur une période de deux ans, F. Castéla et coll. (13) recensent 51 accès palustres graves entre 1995 et 1998 sur 1256 cas (soit 4%). A Marseille, entre 2001 et 2003 (54), 15 enfants sur 112 (soit 13,4%) ont présenté un accès palustre grave. Dans cette même ville entre 1987 et 1997 (47), 12 patients sur 315 (soit 3,8%) avaient présenté un accès grave. A Versailles (21), 2 accès palustres graves sur un ensemble de 60 accès palustres (soit 3,33%) sont à noter pour la période 1997-2001. L'étude à l'hôpital Armand Trousseau sur le paludisme d'importation de l'enfant pour l'année 1999 (53), recense 8,7% d'accès graves. Les critères de gravité, bien codifiés par l'OMS depuis 2000, permettent une prise en charge rapide et efficace de l'accès palustre grave.

III. 3. 4. Données parasitologiques

L'espèce plasmodiale la plus fréquemment retrouvée dans notre étude était le *Plasmodium falciparum* pour 92,8% des cas. Cette prédominance du *Plasmodium falciparum* est également manifeste dans les autres études récentes en France : 75,8% pour P. Minodier et coll. (47), 88% pour R. Ralaimazava et coll. (55), 85,7% pour P. Parola et coll. (54), 79,2% pour F. Castéla et coll. (13), 84% pour O. Eloy et coll. (21) et 87,5% pour N. Parez et coll. (53). Au Royaume-Uni, on retrouve aussi une proportion importante de frottis positifs à *Plasmodium falciparum* : 77% pour JP. Williams et coll. (63), respectivement 91% et 81,7% pour les deux études de S. Ladhani et coll. (35,36). Par contre, aux Etats Unis, on ne retrouve que 52,4% de *Plasmodium falciparum* dans l'étude de Aurora et coll. (7). Cette différence est probablement due aux origines des populations migrantes de ce pays avec une forte prévalence de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium ovale* dans certains pays africains anglophones et en Asie.

III. 3. 5. Mesures préventives

III. 3. 5. a. Protection anti-vectorielle

Un des problèmes majeurs soulevé par notre étude est sans aucun doute le problème de la prévention, qu'elle soit physique, contre les piqûres de moustiques, ou médicamenteuse avec la chimioprophylaxie. En effet, la population majoritairement constituée de patients issus de l'immigration et amenés à retourner dans leur pays d'origine est encore peu ou mal informée sur les risques du paludisme et sur les moyens de s'en protéger. Ainsi, dans notre étude, aucune famille n'a pris de mesures de protection contre les piqûres de moustiques y compris celles qui connaissaient l'existence des moustiquaires et des insecticides ou des répulsifs. Les mesures de protection physique limitent pourtant la morbidité et la mortalité des accès palustres (22). De nombreuses données de la littérature démontrent la réelle valeur des mesures de prophylaxie mécanique pour lutter contre les piqûres d'anophèles surtout chez les enfants non immuns. Par ailleurs, il a été montré que depuis l'arrêt de telles mesures pour les enfants de moins de 5 ans en Afrique, les accès palustres graves dans cette tranche d'âge devenaient prépondérants (26).

La notion de protection physique contre les moustiques n'était pas recensée dans l'ensemble des études. On constate néanmoins qu'à Marseille, sur les années 2001-2003 (54), sur une cohorte de 112 enfants, 30% des familles avaient utilisé un répulsif, 62% une moustiquaire dont 25% une moustiquaire imprégnée. De même, l'étude de F. Castéla et coll. (13), portant sur 1256 enfants, a montré qu'une mesure de protection physique a été utilisée chez seulement 10% des familles. L'étude de O. Eloy et coll. (21) aboutit au même résultat que notre propre étude à savoir qu'aucune famille des 60 enfants concernés n'avait utilisé de mesures de protection contre les piqûres d'anophèles.

III. 3. 5. b. Chimioprophylaxie et son observance

Dans notre étude, l'utilisation de la chimioprophylaxie n'a pas été optimale puisque seuls 6 enfants sur 14 ont pu en bénéficier. Compte tenu des recommandations internationales concernant l'adéquation de la prise médicamenteuse en fonction de la zone de séjour, seuls trois enfants avaient reçu une chimioprophylaxie adaptée à la zone de contamination présumée. L'observance de cette chimioprophylaxie a été désastreuse puisque aucun enfant n'a respecté les modalités de la prise médicamenteuse qui doit être régulière, journalière et poursuivie après le retour.

Et ces valeurs médiocres quant à la prise de la chimioprophylaxie et de son observance se retrouvent dans les autres études. Ainsi, à Marseille, dans l'étude de P. Minodier et coll. (47), on constate qu'environ 80% des enfants concernés avaient bénéficié d'une chimioprophylaxie mais l'observance n'était correcte que dans 1/3 des cas. Plus de 10 ans plus tard toujours à Marseille, l'étude de P. Parola et coll. (54) montre que 13,6% des enfants n'ont pris aucune chimioprophylaxie. La régularité de la prise est qualifiée de bonne dans seulement 22,1% des cas.

Dans l'étude de F. Castéla et coll. (13), 61,8% des enfants avaient suivi une chimioprophylaxie. L'observance du traitement n'était correcte que dans 37,9% des cas. Par ailleurs, 47% des enfants ayant séjourné en zone 2 de chloroquino-résistance et 93% de ceux ayant séjourné en zone 3 de chloroquino-résistance avaient reçu une chimioprophylaxie inadaptée à la zone de contamination supposée.

De même, dans l'étude du Centre Hospitalier de Versailles (21) qui portait sur 60 enfants, la chimioprophylaxie était totalement absente chez 18 enfants. Chez 21 enfants, le médicament prescrit n'était pas adapté au groupe du pays visité selon les recommandations du bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'année en cours. Pour 33 enfants, la durée de la prise n'a pas été respectée essentiellement avec un arrêt intempestif le jour du retour. Certains enfants avaient eu une chimioprophylaxie inadaptée selon ces deux derniers critères.

A Armand Trousseau, N. Parez et coll. (53) révèlent que 55 enfants sur 85 n'avaient bénéficié d'aucune prophylaxie médicamenteuse. Pour les 30 enfants ayant reçu une chimioprophylaxie, elle était adaptée aux zones visitées chez 35% d'entre eux et a été poursuivie après le retour selon les recommandations dans 4 cas seulement.

Au Royaume-Uni, le problème semble être le même puisque dans l'étude de JP. Williams et coll. (63) portant sur 242 enfants, seuls 41% d'entre eux ont bénéficié d'une chimioprophylaxie pendant la durée de leur séjour et seulement 3% l'ont poursuivie après le retour. De même l'étude de S. Ladhani (36), portant sur 211 enfants de l'est londonien, démontre que 41% des enfants ont pris une chimioprophylaxie mais que seuls 15% des ces médicaments étaient pris en adéquation avec les recommandations internationales. Enfin, le rapport de S. Ladhani et coll. de 2006 (35) met en évidence que même si les familles ont été informées (83%) des risques et des mesures de prévention, seuls 39% des enfants ont reçu une chimioprophylaxie.

III. 3. 6. Prise en charge thérapeutique

III. 3. 6. a. Lieu de la première prise en charge

Dans notre étude, le lieu de la prise en charge initiale était le service d'urgences pédiatriques du CHU de Nantes. Aucun enfant n'avait bénéficié de consultation préalable soit en milieu hospitalier, soit en secteur libéral. La place du médecin généraliste reste donc à redéfinir. L'hypothèse la plus vraisemblable est que les familles de notre étude n'ont pas de suivi par un médecin traitant référent.

Pour la période 1995-1998, F. Castéla et coll. (13) recensent les lieux de prise en charge comme suit : hospitalisation dans 76,1% des cas, consultation en milieu hospitalier dans 22% des cas et prise en charge en secteur libéral dans 1,5% des cas. A Marseille, pour la période 2001-2003 (54), 59% des enfants ont eu une consultation avant l'hospitalisation et lors de la consultation, 32% des enfants ont bénéficié d'un test diagnostique du paludisme. A Versailles, sur la période 1997-2001 (21), près de la moitié des enfants (45%) avaient en premier consulté un pédiatre en ville avant d'être adressés à l'hôpital du fait de la suspicion clinique ou si un frottis s'était avéré positif. A noter aussi qu'à Londres, sur la période de 1996-2001 (36), 54% des enfants ont consulté un médecin généraliste et le diagnostic de paludisme a alors été posé dans 53% des cas.

III. 3. 6. b. Traitement instauré

Conformément aux résultats de la Conférence de consensus de 1999, le traitement de référence de l'accès palustre simple de l'enfant utilisé dans la majorité des dernières études en France est l'halofantrine (Halfan®). Cette prise d'Halfan® pouvait être précédée de quinine par voie intraveineuse en cas d'intolérance digestive. Une enquête menée au sein de quatre services de pédiatrie générale de la Région Parisienne (38) avait démontré l'efficacité de

l'Halfan® en cure unique dans le traitement de l'accès palustre simple de l'enfant lorsqu'il est prescrit à doses efficaces. Mais suite à la prise d'Halfan, ont été observés 31% d'allongement du QTc remettant en cause une seconde prise d'Halfan® à J8 puisqu'elle ne peut s'accompagner de surveillance et majorant donc le risque de rechute.

Ainsi, depuis les années 2000, le traitement de l'accès palustre simple de l'enfant par méfloquine tend à supplanter le traitement par halofantrine. Dans notre étude, 13 enfants sur 14 (soit 92,8%) ont bénéficié d'un traitement par méfloquine (Lariam®). Néanmoins, l'halofantrine reste encore utilisée notamment à Marseille où dans l'étude de P. Parola et coll. (54), 81% des enfants ont reçu de l'halofantrine en première intention.

III. 3. 7. Comment améliorer la prise en charge

Plusieurs facteurs ont pu contribuer à ce nombre important d'accès palustres en France. Du fait de son passé colonial, notre pays a tissé des liens étroits avec le continent africain. De nombreux Africains résident en France et retournent périodiquement dans leur pays d'origine à l'occasion de vacances. Ces patients issus de l'immigration se croient souvent protégés contre le paludisme et négligent toute mesure prophylactique. Ces populations ont en fait perdu leur état d'immunité contre le paludisme et présentent un tableau d'accès palustre identique à celui des Européens. Ces populations sont encore peu ou mal informées sur le risque de paludisme et sur les méthodes adaptées de protection notamment en matière de chimioprophylaxie. Par ailleurs, l'amélioration des conditions de voyage et la réduction de leur coût permettent à un nombre croissant d'Européens de voyager à destination de pays tropicaux. A noter également l'apparition et l'extension rapide de souches de plasmodium résistantes à la chloroquine et au proguanil, rendant encore plus difficile la prise en charge prophylactique.

Notre étude confirme que le problème posé par la prévention du paludisme d'importation chez l'enfant en France reste d'actualité. Il apparaît nettement que de nombreuses déclarations de la maladie sont attribuables à une mauvaise prophylaxie. Plusieurs facteurs semblent intervenir dans la difficulté de prévention du paludisme :

- Le manque de diffusion des modalités de prévention auprès des médecins prescripteurs : prescription seule de la chimioprophylaxie sans mesures physiques, chimioprophylaxie non adaptée aux recommandations internationales concernant l'adéquation de la prise médicamenteuse en fonction de la zone de séjour.
- Le manque de compréhension des modalités de prévention auprès des voyageurs : manque d'adhésion au traitement prophylactique qui reste pris de manière irrégulière et souvent stoppé dès le retour de la zone d'endémie; négligence des mesures de protection physiques. Par ailleurs, bien souvent, les parents croient avoir conservé leur état d'immunité quand ils résident en France. Leurs enfants, nés à l'étranger, mais résidant dans un pays d'accueil depuis plusieurs années, ont perdu toute immunisation et doivent donc observer les mêmes mesures de prophylaxie que les enfants nés en Occident. Le paludisme peut être perçu par certains adultes comme une maladie bénigne dès lors que l'on est assuré d'une bonne prise en charge par le système médical français. C'est aussi pourquoi les familles des enfants suspects d'accès palustre ont recours directement à la structure hospitalière où ils savent qu'ils bénéficieront d'une prise en charge efficace.

- Le manque d'homogénéité de l'information sur le paludisme. Média, leader d'opinion, médecins hospitaliers, médecins de ville et travailleurs sociaux n'ont pas la même connaissance de la maladie, des risques d'exposition et des moyens de s'en prémunir.
- Le coût élevé des médicaments utilisés en chimioprophylaxie qui ne sont actuellement pas pris en charge par la Sécurité Sociale. Ce coût non négligeable pour une famille souvent nombreuse dont les revenus ne sont pas toujours très élevés, est certainement un facteur limitatif de leur utilisation. De plus, les médicaments antipaludiques prescrits en France sont parfois partagés ou redistribués une fois arrivés dans le pays concerné. Ainsi, on peut chiffrer à environ 300€ le prix d'une chimioprophylaxie pour une famille de 4 personnes pour un séjour de 2 semaines. Par ailleurs, le prix d'une moustiquaire imprégnée s'élève à environ 40€.

La fréquence du paludisme et sa gravité potentielle doivent faire porter l'effort sur l'amélioration des méthodes de prévention.

Pour améliorer cette prévention, il semble nécessaire d'harmoniser le message de prévention et peut-être de revoir le circuit de prescription. Cela nécessite une participation active des professionnels de santé, des professionnels du voyage, des travailleurs sociaux qui ont le devoir d'informer leurs patients de l'existence du risque palustre dans la région visitée, de la nécessité d'utiliser des moyens de protection physique contre les moustiques, d'une chimioprophylaxie, et de consulter en cas d'accès fébrile au retour du voyage.

Comme dans tous les autres domaines, le médecin a l'obligation d'apporter une information claire, adaptée au patient et en accord avec les données disponibles. Ceci est d'autant plus important qu'il est souvent sollicité pour des conseils avant un voyage en pays tropical. S'il n'est pas apte à le faire, il doit s'en donner les moyens ou orienter ses patients vers une structure adaptée. Les parents consultent généralement pour la vaccination contre la fièvre jaune obligatoire et c'est au cours de cet entretien que les mesures préventives antipalustres doivent être expliquées en prenant en compte les facteurs socioculturels, la barrière de la langue étant souvent omniprésente.

Les centres médicaux de Protection Maternelle et Infantile (PMI) ont également un rôle à jouer du fait de leur proximité avec ces populations souvent défavorisées qui ne consultent pas ou peu en médecine libérale ou dans les centres de conseil aux voyageurs. Ces centres sont susceptibles de transmettre une information ciblée en insistant sur la période des départs en vacances puisque la courbe épidémiologique de diagnostic d'accès palustre montre un pic pendant les mois d'été, centré sur le mois de septembre. Encore faut-il bien évidemment que le personnel de ces centres médicaux soit formé à la question du paludisme et de sa prise en charge prophylactique. Les centres de PMI sont présents dans de nombreuses villes. Ne serait-il pas judicieux d'assurer une formation efficace aux membres médicaux et paramédicaux de ces centres et pourquoi pas d'éditer une conduite à tenir tant sur le plan de la prévention mécanique et médicamenteuse que sur la prise en charge d'une hyperthermie chez un enfant au retour d'un pays en zone d'endémie ?

L'accès à la prophylaxie mécanique et à la chimioprophylaxie pourrait être aussi favorisé notamment par un meilleur remboursement de ces produits par les organismes de la Sécurité Sociale. De même, la distribution gratuite d'une chimioprophylaxie dans certains centres agréés et sous certaines conditions mériterait une évaluation coût/bénéfice.

IV. CONCLUSION

En France, le paludisme d'importation apparaît comme une pathologie incontournable pour tout praticien. Le nombre de voyages en zone d'endémie palustre ne cesse d'augmenter et par là même, le nombre de cas d'accès palustre d'importation est lui aussi en hausse.

Chez l'enfant, le diagnostic de paludisme est une urgence thérapeutique. Toute fièvre au retour d'un pays tropical doit faire évoquer le diagnostic. Mais les retards au diagnostic sont encore nombreux, favorisés par la diversité des signes cliniques, parfois trompeurs, notamment digestifs et imposent donc une vigilance toute particulière. Tout praticien se doit de rechercher des signes de gravité faisant craindre un passage à l'accès grave. L'OMS a mis en place une liste de critères de gravité chez l'enfant et chez l'adulte permettant une prise en charge plus précoce de l'accès grave.

Les mesures préventives contre le paludisme (physiques et chimioprophylactiques) ainsi que l'information concernant les risques liés à cette maladie, les moyens de s'en protéger et les circonstances qui doivent amener à consulter au retour d'un voyage en zone d'endémie, sont en première ligne d'une prise en charge efficace de l'accès palustre.

Notre étude au CHU de Nantes tend à montrer les difficultés de mise en place de ces mesures de prévention et d'une information efficace aux voyageurs. L'analyse des données recueillies révèle une concordance avec la bibliographie. Les particularités mises en évidence concernent le type de parasite, dépendant de la zone géographique où la maladie a été contractée et correspondant donc avec les pays d'origine des populations migrantes nantaises. Les mesures de protection antivectorielle sont très fréquemment négligées, voire absentes. La prescription d'une chimioprophylaxie est parfois inadaptée au pays visité et le taux d'observance médiocre (oubli des comprimés, arrêt trop précoce au retour). Le manque de moyens financiers semble également en cause.

Une meilleure information sur les risques de cette pathologie et sur les moyens de protection possible s'avère donc nécessaire, tant auprès des familles amenées à voyager avec leurs enfants qu'auprès du professionnel susceptible de conseiller ces familles. Il semble ainsi licite que les différents intervenants concernés par cette prévention palustre aient à leur disposition des outils efficaces et une formation adaptée. Il s'agit s'assurer d'une part que les patients ont eu connaissance de toutes les dispositions nécessaires à prendre avant le départ et d'autre part que le traitement prescrit correspond à la zone de destination. Il apparaît aussi important d'expliquer l'intérêt de poursuivre le traitement régulièrement, sans oublier aucune prise, notamment au retour. Par ailleurs, il importe de favoriser l'accès à la chimioprophylaxie par un meilleur remboursement voire une distribution gratuite dans certains centres (centre de PMI par exemple) sous certaines conditions.

Il apparaît donc possible de limiter le paludisme d'importation chez l'enfant. L'amélioration de la prise en charge, l'extension des mesures prophylactiques et la poursuite des recherches sur un plan thérapeutique permettront de lutter efficacement contre la maladie.

VI. BIBLIOGRAPHIE

0. ANONYME

Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*.
12e Conférence de Consensus thérapeutique anti-infectieuse de la Société de
Pathologie Infectieuse de Langue Française
Arch Pédiatr 2000; 7 (2): 201-208

1. ANONYME

Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2003
Bull Epid Hebdom 2003; 26-27: 117-121

2. ANONYME

Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2004
Bull Epid Hebdom 2004; 26-27: 113-120

3. ANONYME

Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005
Bull Epid Hebdom 2005; 24-25: 118-122

4. ASKLING H.H., NILSSON J., TEGNELL A., JANZON A., EKDAHL K.

Malaria risks in travelers
Emerg Infect Dis 2005 Mar; 11 (3): 436-441

5. ASSOCIATION FRANCAISE DES ENSEIGNANTS DE PARASITOLOGIE

Parasitologie-Mycologie
Format Utile 96-97

6. AURORA E. VICAS, MD, MPH; HELMUT ALBRECHT, JEFFREY L. LENNOX, MD; CARLOS DEL RIO, MD

Imported Malaria at an Inner-City Hospital in the United States
Am J Med Sci 2005; 329(1): 6-12

7. BANERJEE A., LAGARDERE B. ET LE GROUPE DE PEDIATRIE TROPICALE

Prévention du paludisme
Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl : 275-277

8. BOUCHAUD O.

Diagnostic et prise en charge d'un accès palustre d'importation
Rev Prat 2005 ; 55 : 863-74

9. BOUTIN J.-P., PRADINES B., PAGES F., LEGROS F., ROGIER C., MIGLIANI R.

Epidémiologie du paludisme
Rev Prat 2005 ; 55 : 833-40

- 10. CAMUS D., DJOSSOU F., SCHILTHUIS H.J., HOGH B., DUTOIT E., MALVY D., ROSKELL N.S., HEDGLEY C., DE BOEVER E.H., MILLER G.B., AND THE INTERNATIONAL MALARONE STUDY TEAM**
Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune pediatric travelers: Results of an international, randomized, open-label study
Clinical Infectious diseases 2004; 38: 1716-1723
- 0. CAMUS D., DUTOIT E., MASSON V., INGLEBERT P., DELHAES L.**
Etudes cliniques de l'association atovaquone-proguanil en prophylaxie du paludisme chez les voyageurs adultes et enfants non-immuns
Med Trop 2002; 62: 225-228
- 0. CASTELA F., LEGROS F., LAGARDERE B.**
Paludisme d'importation de l'enfant en France
Arch Pédiatr 2003; 10: 758-765
- 0. CHALUMEAU M., HOLVOET L., CHERON G., MINODIER P., FOIX-L'HELIAS L., OVETCHKINE P., MOULIN F., NOUYRIGAT V., BREART G., GENDREL D.**
Delay in diagnosis of imported *Plasmodium falciparum* malaria in children
Eur J CLIN Microbiol Infect Dis 2006; 25: 186-189
- 0. DANIS M.**
Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003
Med Trop 2003; 63: 267-270
- 0. DANIS M., LEGROS F., BROUSSE G. ET LE GROUPE DE TRAVAIL PERMANENT DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE**
Chimio prophylaxie du paludisme : nouvelles stratégies, nouvelles molécules
Rev Prat 2005; 55: 849-61
- 0. DANIS M., LEGROS F., THELLIER M., CAUMES E. ET LES CORRESPONDANTS DU RESEAU CNRMI**
Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine
Med trop 2002; 62: 214-218
- 0. DELMONT J.**
Quel est l'intérêt de l'association atovaquone-proguanil pour le clinicien ?
Med Trop 2002; 62: 232-236
- 0. DUBOS F., DELATTRE P., DEMAR M., CARME B.**
Efficacité et tolérance de la méfloquine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* du nourrisson et de l'enfant
Arch Pédiatr 2003; 10: 25-30
- 0. DUBOS F., DELATTRE P., DEMAR M., CARME B.**
La méfloquine chez le nourrisson et l'enfant lors de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* : un traitement efficace et bien toléré
Pathologie Biologie 2003; 51: 534-539

0. **ELOY O., BRUNEEL F., DIEBOLD C., BELAID Y., FOUCAUD P., CHARARA O., NATHANSON S., GHASSIA J.C.**
Paludisme d'importation de l'enfant. Expérience du centre hospitalier de Versailles (1997-2001)
Ann Biol Clin 2003; 61: 449-453

0. **FISCHER P.R., BIALEK R.**
Prevention of malaria in children
Clinical Infectious diseases 2004; 34: 493-498

0. **GACHOT B., BRUNEEL F., BEHR C.,**
Paludisme grave
Rev Prat 2001; 51: 638-643

0. **GODET C., LE MOAL G., RODIER M.H., LANDRON C., ROBLOT F., JACQUEMIN J.L., BECQ-GIRAUDON B.**
Paludisme d'importation : il faut renforcer le message de prévention
Médecine et maladies infectieuses 2004; 34: 546-549

0. **HAU I., SERINGE S., ABERRANE S., DE LA ROCQUE F., DELACOURT C., COHEN R., REINERT P., OVETCHKINE P.**
Halofantrine efficacy in non-immune children with imported acute *Plasmodium falciparum* malaria infection
Eur J Pediatr 2004; 163: 22-24

0. **HAY F., TRELUYER J.M., ORBACH D., JOUVET P., HUBERT P.**
Paludisme grave de l'enfant en réanimation. Enquête nationale 1990-1995
Arch Pédiatr 2000; 7: 1163-1170

0. **HOGH B., CLARKE P.D., CAMUS D., NOTHDURFT H.D., OVERBOSCH D., GUNTHER M., JOUBERT I., KAIN K.C., SHAW D., ROSKELL N.S., CHULAY J.D., AND THE MALARONE INTERNATIONAL STUDY TEAM**
Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study
The Lancet- vol 356-December 2, 2000

0. **IMBERT P. ET LE GROUPE DE PEDIATRIE TROPICALE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE**
Paludisme de l'enfant : critères de gravité
Arch Pédiatr 2003; 10 Suppl 5: 532-538

0. **IMBERT P., GENDREL D.**
Traitement du paludisme
Arch Pédiatr 2001; 8 Suppl 2: 272-274

0. **IMBERT P., LAURENT C.**
Traitement du paludisme de l'enfant : 1. paludisme simple
Med Trop 2002; 62: 554-560

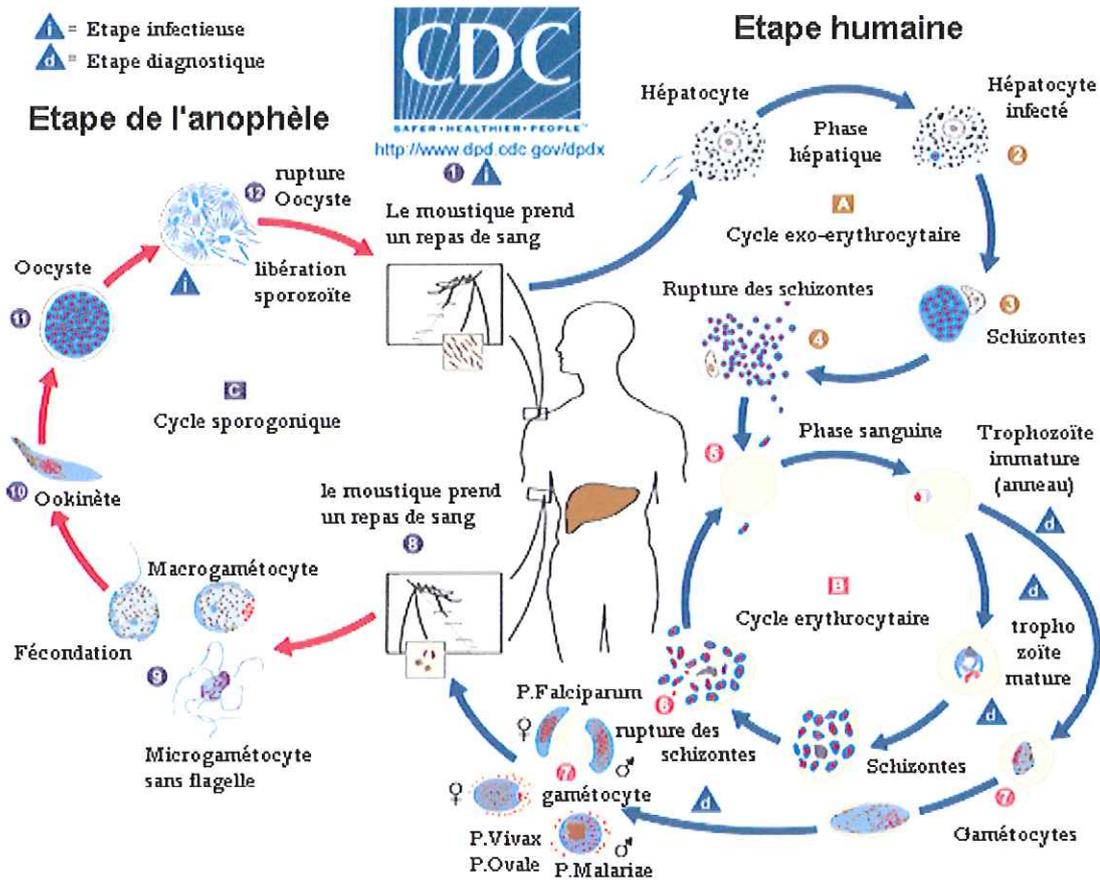
0. **IMBERT P., LAURENT C.**
 Traitement du paludisme de l'enfant : 2. paludisme grave
Med Trop 2002; 62: 657-664
0. **JOHN C.C., M.D., M.S.**
 Drug treatment of malaria in children
Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 649-652
0. **KIENY M.P.**
 Vaccins contre le paludisme: état d'avancement
Med Trop 2003; 63: 245-246
0. **LADHANI S.**
 Proposed guidelines for severe imported malaria in children need more evidence
BMJ 2005 oct29; 331 (7523): 1025
0. **LADHANI S., AIBARA R.J., BLAZE M., SMITH V. and SHINGADIA D. V.**
 Trends in imported childhood malaria in the UK: 1999-2003
Arch Dis Child 2006; 91:911-914
0. **LADHANI S., MRCPCH, BSC (HONS), EL BASHIR H., MRCPCH, VIDYA S. PATEL, MBBS AND SHINGADIA D., FRCPC (UK), MBCHB, MPH**
 Childhood malaria in East London
Pediatr Infect Dis J 2003; 22:814-818
0. **LAGARDERE B.**
 Les urgences palustres
Arch Pédiatr 1995; 10 Suppl 1: 65-68
0. **LAURENT C., THIBAUT H., LAGARDERE B., ET LE GROUPE DE PEDIATRIE TROPICALE**
 L'halofantrine en pédiatrie : enquête en Ile-de-France
Arch Pédiatr 2001; 8 Suppl 2: 269-271
0. **LAVALLEE I., MARC E., MOULIN F., TRELUYER J.M., IMBERT P., GENDREL D.**
 Troubles du rythme et allongement de l'espace QT sous halofantrine
Arch Pédiatr 2001; 8: 795-800
0. **LEGROS F., BOUCHAUD O., ANCELLE T., ARNAUD A., COJEAN S., LE BRAS J., DANIS M., FONTANET A., DURAND R. ; FOR THE FRENCH NATIONAL REFERENCE CENTERS OF IMPORTED AND AUTOCHTHONOUS MALARIA EPIDEMIOLOGY AND CHEMOSENSITIVITY NETWORK**
 Risks factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003
Emerg Infect Dis 2007 Jun; 13(6): 883-888
0. **LOUTAN L.**
 Les migrants: nouveaux voyageurs dans un monde mobile?
Rev Prat 2007 Apr 30; 57(8): 861-866

41. LUNDWALL E., PENNETIER C., CORBEL V., DE GENTILE L., LEGROS F.
Paludisme : où en est la prophylaxie d'exposition ?
Rev Prat 2005; 55: 841-48
42. MAIGA Y., YATIM D., GUILLON B.
Cas clinique : neuropaludisme d'importation
Rev Neurol (Paris) 2005; 16 : 122-125
43. MAITLAND K., NADEL S., POLLARD A.J., WILLIAMS T.N., NEWTON C.R.J.C., LEVIN M.
Management of severe malaria in children: proposed guidelines for the United Kingdom
BMJ 2005; 331: 337-343
44. MALVY D., DJOSSOU F., VATAN R., PISTONE T., ETIENNE G., LONGY-BOURSIER M., LE BRAS M.
Expérience de l'association atovaquone-proguanil en traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*- A propos de 112 cas
Med Trop 2002; 62: 229-231
45. MINODIER P., KONE-PAUT I., NASSUR A., LAUNAY F., JOUVE J.L., HASSID S., RETORNAZ K., GARNIER J.M.
Antimosquito precautions and medical chemoprophylaxis in French children with malaria
J Travel Med 2003 Nov-Dec; 10(6): 318-323
46. MINODIER P., LANZA-SILHOL F., PIARROUX R., GARNIER J.M., DUMON H., UNAL D.
Le paludisme pédiatrique d'importation à Marseille
Arch Pédiatr 1999; 6: 935-943
47. MINODIER P., NOEL G., BLANC P., TSAREGORODTSEVA N., RETORNAZ K., GARNIER J.M.
La chimioprophylaxie antipaludéenne de l'enfant voyageur
Arch Pédiatr 2005; 12: 53-58
48. MINODIER P., RETORNAZ K., KONE-PAUT I., GARNIER J.M., LAFAY V.
Le paludisme d'importation en France
Arch Pédiatr 2001 ; 8 Suppl 2 : 266-268
49. OLIVIER C., RIZK C., ZHANG D., JACQZ-AIGRAIN E.
Allongement de l'espace QTc compliquant la prescription d'halofantrine chez deux enfants présentant un accès palustre à *Plasmodium falciparum*
Arch Pédiatr 1999; 6: 966-970

- 50. OVERBOSCH D., SCHILTHUIS H., BIENZLE U., BEHRENS R.H., KAIN K.C., CLARKE P.D., TOOVEY S., KNOBLOCH J., NOTHDURFT H.D., SHAW D., ROSKELL N.S., CHULAY J.D., AND THE MALARONE INTERNATIONAL STUDY TEAM**
 Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travelers: results from a randomized, double-blind study
Clinical Infectious diseases 2001; 33: 1015-1021
- 0. PAREZ N., BEGUE P., PILLON V., QUINET B., GRIMPEL E.**
 Traitement de première intention de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant : comparaison de l'halofantrine avec la méfloquine
Arch Pédiatr 2003 ; 10 Suppl 5 : 526-531
- 0. PAREZ N., DELEE S., FAVIER R., ADAM M., QUINET B., GRIMPEL E., BEGUE P.**
 Le paludisme d'importation de l'enfant en 1999. Etude parisienne à l'hôpital Armand-Trousseau
Arch Pédiatr 2002; 9: 371-376
- 0. PAROLA P., MINODIER P., SOULA G., JAFFRE Y., BADIAGA S., RETORNAZ K., GARNIER J.M., DELMONT J., PARZY D., BROUQUI P.**
 Le paludisme d'importation à l'Hôpital-Nord de Marseille en 2001-2003 : étude prospective de 352 cas
Médecine et maladies infectieuses 2005; 35: 482-488
- 0. RALAIMAZAVA P., BOUCHAUD O., GODINEAU N., HAMANE S., KEUNDJIAN A., DURAND R., LE BRAS J.**
 Le paludisme d'importation en 2000 dans deux hôpitaux du nord de la région parisienne
Bull Soc Pathol Exot 2003; 96 (2): 119-122
- 0. RALAIMAZAVA P., DURAND R., GODINEAU N., KEUNDJIAN A., JEZIC Z., PRADINES B., BOUCHAUD O., LE BRAS J.**
 Profil et évolution de la chimiosensibilité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* en France en 2000
Euro Surveill 2002; 7 (7): 113-118
- 0. SAISSY J.M., ROUVIN B., KOULMANN P.**
 Le paludisme grave en réanimation
Med trop 2003; 63: 258-266
- 0. SORGE F. ET AL**
 Protection antivectorielle de l'enfant: insecticides et insectifuges
Arch Pediatr 2007; doi: 10.1016/j
- 0. SORGE F., LAURENT C.**
 Traitement de l'accès palustre non compliqué de l'enfant en France en 2002
Arch Pédiatr 2004; 11: 406-411

0. **STAUFFER W., FISCHER P.R.**
Diagnosis and treatment of malaria in children
Clinical Infectious diseases 2003; 37: 1340-1349
0. **TALARMIN F., SICARD J.M., MOUNEM M., VERROT D., HUSSER J.A.**
Paludisme d'importation en Moselle: à propos de 75 cas en trois ans
Rev Méd Interne 2000; 21: 242-246
0. **TOUZE J.E., FOURCADE L., PRADINES B., HOVETTE P., PAULE P., HENO P.**
Les modes d'action des antipaludiques. Intérêt de l'association atovaquone-proguanil
Med Trop 2002; 62 : 219-224
0. **WILLIAMS J.P., CHITRE M., SHARLAND M.**
Increasing *Plasmodium falciparum* malaria in southwest London: a 25 years observational study
Arch Dis Child 2002; 86:428-430

Annexe 1: le cycle parasitaire de l'anophèle



Annexe 2 : Classification des pays en fonction de leur chloroquino-résistance

Tableau 1

Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique en 2005

Pays (1)	Situation du paludisme 2005/ chimioprophylaxie (2)	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Pays (1)	Situation du paludisme 2005/ chimioprophylaxie (2)	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Albanie	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Albanie	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Malawi	groupe 3	
Angola	groupe 3		Mal'	groupe 2	
Argentine (*)	Nord : groupe 1 ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays	Mauritanie	groupe 2	
Arménie	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Mayotte (collectivité territoriale)	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Australie	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Mexique (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Autriche	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Mozambique	groupe 3	
Bahreïn	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Myanmar (ex-Birmanie)	groupe 3	
Banladesh	Delta : groupe 3 ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Népal	Teraï : groupe 2 ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Belge (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Nicaragua (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Bénin	groupe 3		Niger	groupe 2	
Bhoutan	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Nigéria	groupe 3	
Bolivie	Amazonie : groupe 3 ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Amazonie	Ouganda	groupe 3	
Botsvana	groupe 3		Ouzbékistan	groupe 1	
Brazil	Amazonie : groupe 3 ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Panama (*)	Ouest : groupe 1 Est : groupe 3	pour Panama Ouest
Burkina Faso	groupe 2		Papouasie-Nouvelle Guinée	groupe 3	
Burundi	groupe 3		Paraguay	Est (*) : groupe 1 ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Cambodge	groupe 3		Pérou	Amazonie : groupe 3 ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Cameroun	groupe 3		Philippines	groupe 3	
Chine	Yunnan et Haïnan : groupe 3 Nord Est (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Yunnan et Haïnan	République dominicaine	groupe 1	
Colombie	Amazonie : groupe 3 ailleurs : groupe 2		République centrafricaine	groupe 3	
Comores	groupe 3		République démocratique du Congo (ex-Zaïre)	groupe 3	
Congo	groupe 3		Rwanda	groupe 3	
Costa Rica (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	El Salvador (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Côte d'Ivoire	groupe 3		Sao Tomé et Príncipe	groupe 3	
Djibouti	groupe 3		Salomon (Iles)	groupe 2	
Égypte	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Salvador	groupe 3	
Émirats Arabes Unis	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Sierra Leone	groupe 3	
Érythrée	groupe 3		Somalie	groupe 3	
Éthiopie	groupe 3		Soudan	groupe 3	
Gabon	groupe 3		Sri Lanka (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Gambie	groupe 3		Surinam	groupe 3	
Ghana	groupe 3		Swaziland	groupe 3	
Guatemala (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Tadjikistan (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Guinée	groupe 3		Tanzanie	groupe 3	
Guinée-Bissau	groupe 3		Tchad	groupe 2	
Guinée Équatoriale	groupe 3		Togo	groupe 3	
Guyana	groupe 3		Timor Oriental	groupe 3	
Guyane Française	Neuves : groupe 3 zone côtière : pas de chimioprophylaxie		Togo	groupe 3	
Haïti	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Vanuatu	groupe 2	
Honduras (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Venezuela (Amazonie)	Amazonie : groupe 3 ailleurs (*) : groupe 1	
Indonésie	groupe 3		Vietnam	Bande côtière et deltas : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3	pour la bande côtière et les deltas
Israël	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Yemen	groupe 3	
Italie	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Zambie	groupe 3	
Japon	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Zimbabwe	groupe 3	
Jordanie	groupe 1	pour l'ensemble du pays			
Koweït	groupe 1	pour l'ensemble du pays			
Laos	groupe 3				
Liban	groupe 1	pour l'ensemble du pays			
Libéria	groupe 3				
Madagascar	groupe 2				

En grisé, les changements 2005

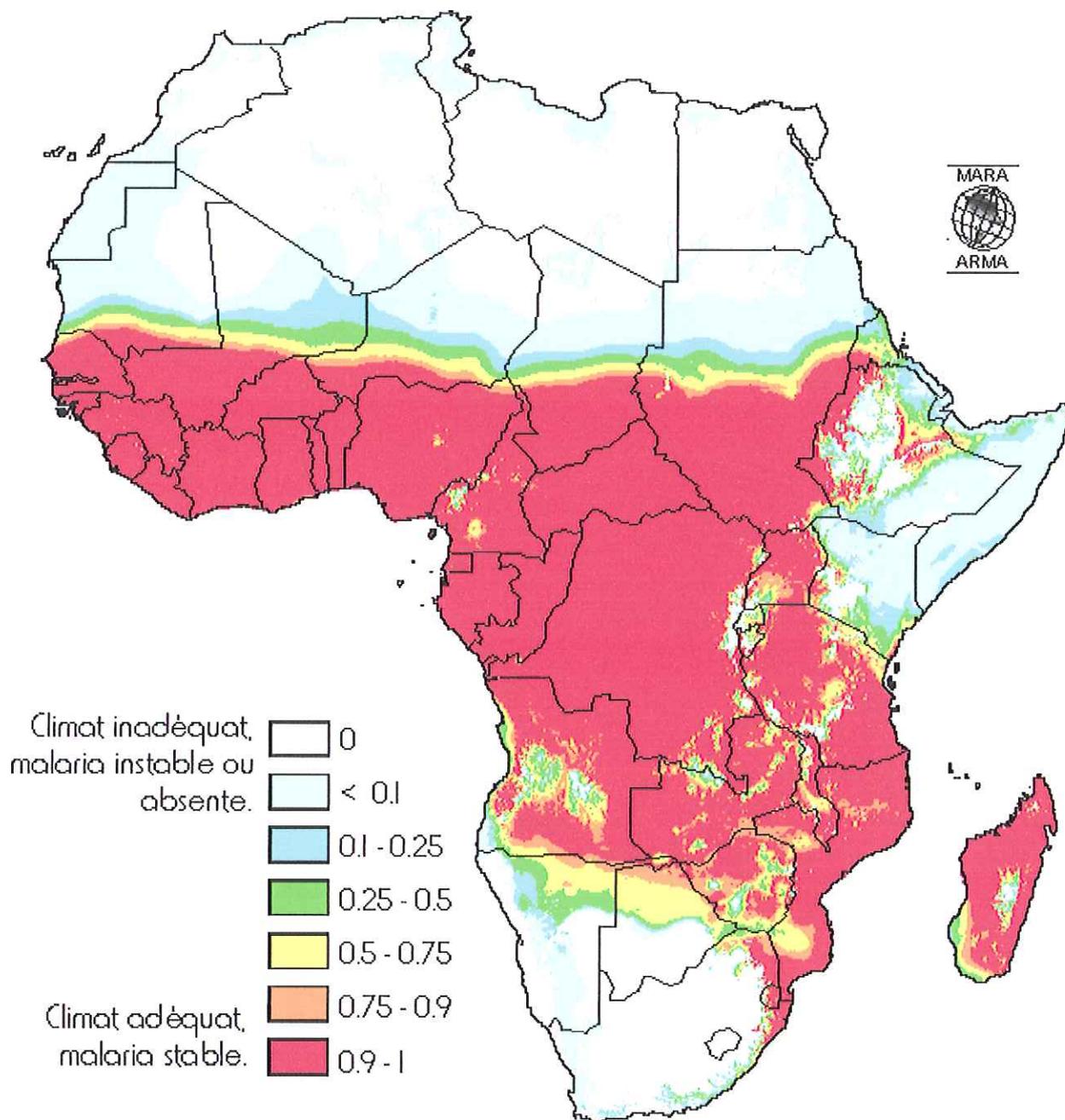
(*) Essentiellement *Plasmodium vivax*

(1) Pour l'Afrique, une bonne connaissance des zones de résistances visitées par les voyageurs français permet de distinguer une zone 2 et une zone 3. Cette distinction n'apparaît pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC

(2) Groupe 1 : chloroquine ; groupe 2 : chloroquine+proguanil ou atovaquone+proguanil ; groupe 3 : méfloquine ou atovaquone+proguanil ou doxycycline ; cf chapitre 2.2.3.1

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à 7 jours, à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

Annexe 3 : Modèle climatique de la transmission du paludisme en Afrique



Modèle climatique d'adéquation à transmission stable du paludisme avec 0 = non adéquat (transmission très instable, absente) et 1 = extrêmement adéquat (transmission stable). Les fractions entre 0 et 1 représentent des niveaux croissants d'adéquation (transmission de plus en plus stable).

Annexe 4 : Le score de Glasgow

Ce score permet d'évaluer l'état de conscience à un instant donné.

→ Ouverture des yeux

- spontanée (4)
- à la demande (3)
- à la douleur (2)
- aucune (1)

→ Réponse verbale

- orientée (5)
- confuse (4)
- inappropriée (3)
- incompréhensible (2)
- aucune (1)

→ Meilleure réponse motrice

- obéit à la demande verbale (6)
- orientée à la douleur (5)
- évitement non adapté (4)
- décortication (flexion à la douleur) (3)
- décérébration (extension à la douleur) (2)
- aucune (1)

Total de 3 à 15

Annexe 5 : Le score de Blantyre

Le score de Blantyre permet de déterminer l'état de conscience d'un patient (échelle adaptée à l'enfant, y compris ne sachant pas parler).

→ Mouvement des yeux

- dirigés (par exemple suivant le visage de la mère) (1)
- non dirigés(0)

→ Réponse verbale

- pleurs adaptés (2)
- pleurs inadaptés ou gémissements (1)
- aucune (0)

→ Meilleure réponse motrice

- localisation de la douleur ① (2)
- retrait du membre à la douleur ② (1)
- réponse non spécifique ou absente (0)

Total de 0 à 5 ③

①: frotter les jointures des doigts sur le sternum

②: exercer une pression sur le lit de l'ongle du pouce avec un crayon tenu horizontalement

③: un coma vrai est défini par un score de Blantyre < ou = à 2 (ou < ou = à 3 avec absence de localisation de la douleur chez les jeunes enfants)

Annexe 6 : Questionnaire du CNREPIA

CNREPIA - Centre National de Référence de l'Épidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone
 Tél : 01 43 26 33 08 — Fax : 01 46 33 43 53 — e-Mail : cnrmi@ext.jussieu.fr

Code Labo <input type="text"/>	Année 200... <small>Compléments Dossier</small>	N° CNREPIA <input type="text"/>
Tampon du Laboratoire déclarant		Identification du Service Clinique de provenance
Nom & Tél du contact		Nom & Tél du contact
N° Enregistrement Labo		N° Dossier Patient

Nom (Consonnes uniquement) Prénom (en clair)

Date de Naissance à défaut Age Sexe M F

Pays de Naissance ou d'Origine (si différent)

Pays de Résidence (durant les 12 derniers mois)

Pays d'endémie visité(s) / /

Date Départ Date Retour ou Dernière date d'arrivée (en France)

Durée du séjour : ≤ 1 sem 2 sem 3 sem 4 sem 1 à 3 mois > 3 mois NSP
 (si dates précises Inconnues)

Autres pays d'endémie visités (durant les 4 dernières années)
 Aucun NSP

Nature du Séjour

Tourisme	<input type="checkbox"/>
Migrants en visite au Pays d'origine	<input type="checkbox"/>
Affaires / Professionnels	<input type="checkbox"/>
Personnels à séjours répétés (Navigants, Marins, etc)	<input type="checkbox"/>
Expatriés longue durée (Missionnaires, Coopérants)	<input type="checkbox"/>
Autres, préciser	<input type="checkbox"/>
Militaires <input type="checkbox"/> Si oui, Unité d'appartenance	

Résidence durant séjour Urbain strict Rural Itinérant / mixte NSP
 Fréquence des séjours durant l'année ≤ 1 > 1 NSP

Date des Premiers Symptomes de cet accès

↳ Y a-t-il eu Consultation antérieure pour ces symptômes ? Oui Non NSP

↳ Si Oui, à quelle date Où ? Libéral Hospitalier

↳ À cette occasion une recherche biologique de Paludisme a-t-elle été réalisée ? Oui Non

↳ Si oui, Résultat : Positif Négatif NSP

Date de la consultation

Actuelle	Etat clinique au moment du diagnostic	Accès Simple <input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	↳ Accès GRAVE [critères OMS en dehors d'une hyperparasitémie isolée] (Joindre C-R Hospitalisation, SVP)	<input type="checkbox"/>
	↳ Formes Asymptomatiques et découvertes fortuites	<input type="checkbox"/>
	↳ Paludisme Viscéral évolutif (PVE)	<input type="checkbox"/>

Antécédents de paludisme dans les 3 derniers mois Oui Non NSP

S'agit-il d'une femme enceinte ou parturiente ? Oui Non NSP

S'agit-il d'un patient ayant une immunodépression connue ? Oui Non NSP

↳ précisez

TSVP →

Date du Diagnostic Biologique [] [] [] [] [] [] & Espèce(s) Plasmodiale(s)

P. falciparum *P. vivax* *P. ovale* *P. malariae* *Plasmodium spp*

	Positif	Densité Parasitaire	Négatif	non fait	Lame transmise par autre Labo <input type="checkbox"/>
Frottis mince	<input type="checkbox"/> %	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hémoglobine (g/dl)
Goutte Epaisse	<input type="checkbox"/> µl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	GR (T/l)
Bandelettes HRP 2, LDH, ...	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	GB (G/l)
Autres Techniques	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Plaquettes (G/l)
Préciser:	PCR <input type="checkbox"/>	QBC <input type="checkbox"/>	Sérologie <input type="checkbox"/>		

Protection Personnelle Anti-Moustiques Oui Non NSP

Utilisation	Régulière	Épisodique		Régulière	Épisodique
Répulsifs cutanés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moustiquaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diffuseurs insecticides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres, préciser				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Chimio prophylaxie utilisée Oui Non NSP

	Régulière	Irrégulière / Oublis	Arrêt Prématuro (au retour)	NSP
Chloroquine (Nivaquine®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proguanil (Paludrine®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloroquine + Proguanil (ou Savarine®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Méfloquine (Lariam®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atovaquone + Proguanil (Malarone®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doxycycline (Doxypalu®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre, préciser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Date de la dernière prise médicamenteuse prophylactique [] [] [] [] [] []

Arrêt de la prise consécutif à un/des effet(s) indésirable(s) Oui Non NSP

Utilisation d'un Traitement à visée Curative du paludisme dans les 30 derniers jours ?

Non Oui Lequel Date [] [] [] [] [] []

Prise en charge & Traitement Date de début [] [] [] [] [] [] Transfert autre Hôpital

Consultation / Ambulatoire Hospitalisation Nb de Jours

Passage en USI / Réanimation Nb de Jours

Évolution Clinique Simple-Guérison Aggravation transitoire DÉCÈS

(Joindre C-R Hospitalisation, SVP)

Contrôles Parasitologiques à J3±1 J7±2 Autres J/..... Aucun contrôle réalisé

Traitement Curatif (spécifique) de l'accès

Poids kg	Dose (mg)	Durée en Jours
Médicament 1 ^{ère} intention		
Médicament 2 ^{ème} intention ou de relais		

Commentaires & Remarques

Merci de retourner à : CNREPIA – Centre de Recherche Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'École de Médecine – 75270 Paris Cedex 06
NB : Pour tout Accès Grave ou Décès, merci de joindre un Compte-Rendu d'Hospitalisation anonymisé

NOM : MAHON/MALGOUYRES

PRENOM : ISABELLE

Titre de Thèse : Le paludisme d'importation chez l'enfant au CHU de Nantes. Etude rétrospective sur 2 ans (2004 et 2005).

RESUME

Le paludisme est responsable chaque année d'au moins un million de décès dans le monde et est la première cause de mortalité chez l'enfant africain de moins de 5 ans. En France, pays hors zone d'endémie, le paludisme est considéré comme une maladie d'importation qui reste cependant d'actualité avec environ 6000 cas par an.

Nous avons effectué une étude rétrospective sur 2 ans des accès palustre d'importation chez l'enfant au CHU de Nantes. Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques ont été analysées. Ainsi, de janvier 2004 à décembre 2005, 14 dossiers d'enfants présentant un accès palustre ont été recensés. Parmi eux, 57,15% étaient des garçons, la médiane d'âge étant de 6,6 ans. La contamination a eu lieu en Afrique sub-saharienne pour l'ensemble des enfants. Les accès palustres étaient dus au *Plasmodium falciparum* dans 85,7% des cas. Un enfant a présenté d'emblée un accès grave. Le diagnostic biologique a été effectué par frottis-goutte épaisse. La parasitémie moyenne était de 3,6%. Le traitement de première intention était la méfloquine pour les accès simples et la quinine pour l'accès grave.

L'étude des mesures prophylactiques fait apparaître que celles-ci restent encore trop souvent inexistantes, irrégulièrement suivies ou inadaptées. On peut donc penser qu'en matière de prévention, la prise en charge des enfants pourrait être améliorée par une meilleure information des familles et par une meilleure formation des différents acteurs de santé.

MOTS CLES

Paludisme- Importation- Enfants- Epidémiologie- Clinique- Thérapeutique- Prévention