



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DE DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution de la parasitémie au moment du diagnostic des  
paludismes d'importation dans le Nord Pas de Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin 2014 à 16 heures

Au Pôle Recherche

**Par Olivier CANNESSON**

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE  
Assesseurs : Monsieur le Professeur Boualem SENDID  
Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY  
Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR  
Directrice de thèse : Madame le Docteur Faïza AJANA

**Thèse préparée et finalisée dans le Service Universitaire des Maladies  
Infectieuses et du Voyageur du Centre Hospitalier G. Dron de Tourcoing**

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# TABLE DES MATIERES

Résumé .....	1
I. Introduction .....	2
1. Motif de ce travail.....	2
2. Rappels sur les paludismes .....	2
2.1 – Epidémiologie.....	2
2.2 – Le paludisme à l'échelle mondiale .....	4
2.3 – Clinique .....	5
2.4 – Les formes de paludisme grave .....	5
2.5 – Le diagnostic du paludisme.....	6
2.6 – Traitements .....	10
3. Le paludisme d'importation .....	13
3.1 – Degrés d'immunité et prémunition contre le paludisme.....	13
3.2 – Populations concernées.....	13
4. Rôle du Centre National de Référence du paludisme en France (CNR palu) .....	14
4.1 – Historique du CNR .....	15
4.2 – Les missions du CNR.....	15
4.3 – Rapports annuels .....	16
II. Objectifs de l'étude.....	18
III. Matériels et méthodes .....	19
1. Population incluse.....	19
2. Recueil de données .....	19
2.1 – Données épidémiologiques et nature du voyage .....	19
2.2 – Histoire de la maladie et symptomatologie fonctionnelle.....	20
2.3 – Données cliniques, biologiques et parasitologiques.....	21
2.4 – Traitement.....	22
3. Analyses statistiques .....	23

IV. Résultats .....	24
1. Description de la population.....	24
2. Le patient type faisant une forme grave de paludisme .....	26
2.1 – Données épidémiologiques et nature du voyage .....	26
2.2 – Histoire de la maladie et symptomatologie fonctionnelle.....	27
2.3 – Données cliniques, biologiques et parasitologiques.....	28
2.4 – Traitement.....	29
2.5 – Tableau récapitulatif des formes graves versus non graves .....	31
3. Évolution du paludisme d'importation depuis 2011 .....	32
3.1 – Données épidémiologiques et nature du voyage .....	32
3.2 – Histoire de la maladie et symptomatologie fonctionnelle.....	32
3.3 – Données cliniques, biologiques et parasitologiques.....	33
3.4 – Traitement.....	34
3.5 – Tableau récapitulatif des cas de paludisme selon la période .....	35
V. Discussion.....	36
VI. Conclusion .....	43
VII. Annexes .....	45
VIII. Bibliographie .....	47

# RESUME

Introduction : Introduction : Les nouvelles molécules curatives et le diagnostic précoce du paludisme contribuent à la baisse des formes graves, cependant sa prise en charge (PEC) optimale reste une priorité. Or, on observe des modifications des profils épidémio-cliniques des paludismes, avec en particulier un doute sur des parasitémies plus élevées au diagnostic de paludisme d'importation. Nous avons donc voulu dans cette étude tenter de vérifier cette augmentation des parasitémies, chercher une association avec d'autres critères de gravité, et ainsi analyser le profil type des patients présentant une forme grave de paludisme d'importation.

Méthode : 173 patients ayant un diagnostic biologique de paludisme, au retour d'une zone impaludée (paludisme d'importation), diagnostiqués au Centre Hospitalier de Tourcoing ou secondairement transférés, ont été inclus. Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies de manière prospective à partir des déclarations de cas transmises au CNR de 2007 à 2013, et analysées rétrospectivement.

Résultats : 13 patients sur 173 (7,5 %) ont présenté un paludisme grave. Ces patients étaient plus âgés que les patients ayant fait une forme non grave (moyenne 52 ans versus 38 ans,  $p < 0.05$ ), présentaient une parasitémie moyenne plus élevée (10.48% versus 1.01%,  $p < 0.05$ ), une thrombopénie plus marquée (moyenne 42 620 plaquettes/mm<sup>3</sup> versus 110 580/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ), ainsi qu'un temps de traitement plus long (5.5 jours versus 2.49 jours,  $p < 0.05$ ). Il n'y avait pas de différence significative quant au pays d'origine, de résidence ni d'ethnie entre les cas graves et les non graves. Par ailleurs, les données confirment une augmentation significative de la parasitémie avec une moyenne de 1.4% avant 2011 et de 2.46% après 2011 ( $p < 0.05$ ).

Conclusion : Dans notre région, le profil du patient faisant un paludisme grave est un âge de plus de 50 ans, sans autre distinction évidente (sexe, type ou durée du séjour, prémunition...). La thrombopénie plus marquée, bien que non comprise dans les critères de gravité, doit être prise en compte. La parasitémie plus élevée conforte les données nationales et demeure un critère de gravité majeur, imposant une PEC précoce et adaptée. Son augmentation peut être liée à l'absence ou la perte d'une prémunition antérieure ou à une surexposition à l'impaludation. La quantification et la cinétique de la parasitémie restent primordiales pour adapter le traitement et la surveillance du paludisme.

# I. INTRODUCTION

## 1. MOTIF DE CE TRAVAIL

J'ai toujours été intéressé par la pathologie du voyage, et les maladies infectieuses. J'ai donc choisi d'aller dans le service de Maladies Infectieuses au Centre Hospitalier de Tourcoing pour valider le DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Lors de mon passage dans le service pendant le semestre d'hiver 2012/2013, les praticiens du Service Universitaire Régional des Maladies Infectieuses et du Voyageur (SURMIV) avaient noté une augmentation des parasitémies des patients hospitalisés pour un paludisme, en particulier depuis 2011. La parasitémie étant un critère biologique de gravité du paludisme, ce questionnement et son association éventuelle avec d'autres critères cliniques ou biologiques de gravité ont motivé mon travail.

## 2. RAPPELS SUR LES PALUDISMES

### 2.1 – EPIDEMIOLOGIE

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un protozoaire du genre *Plasmodium*.

Il existe 5 espèces de paludisme :

- *Plasmodium falciparum* (Pf), le plus répandu en Afrique, Asie et Amérique du sud, il est responsable de la plupart des formes mortelles ;
- *Plasmodium vivax* (Pv) est la deuxième espèce, moins répandue que *P. falciparum* et sévissant en Amérique latine, en Afrique, en Asie et en Océanie ;
- *Plasmodium malariae* (Pm) est limité à l'Asie, l'Amérique latine, l'Océanie, un peu moins présent en Afrique ;
- *Plasmodium ovale* (Po) touche les populations essentiellement d'Afrique intertropicale ;
- *Plasmodium knowlesi* (Pk) est connu chez le singe dans certaines zones de forêts d'Asie du Sud-Est et plus récemment diagnostiqué chez l'homme.

Les principaux foyers de paludisme selon les espèces sont présentés en annexe.

Le paludisme est transmis exclusivement par les piqûres d'anophèles femelles infestées, qui sont les vecteurs de l'infection. L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement.

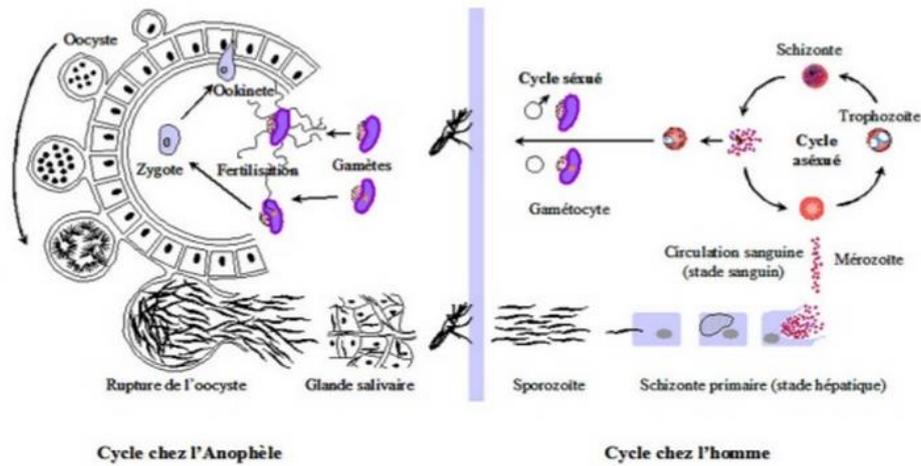
Cette transmission est très importante en Afrique, en raison de la longue durée de vie des espèces africaines d'anophèles femelles et de leur forte préférence pour l'homme, mais aussi de facteurs économiques et climatiques. Ceci explique que près de 90% des décès par paludisme surviennent en Afrique.

L'immunité humaine est un autre facteur important, en particulier chez les adultes habitant dans les zones de transmission modérée à intense. L'immunité se développe après des années d'exposition et, bien qu'elle ne confère jamais une protection totale, elle réduit le risque d'infection palustre sévère. C'est la raison pour laquelle la plupart des décès par paludisme en Afrique surviennent chez de jeunes enfants non encore prémunis, tandis que dans les zones de faible transmission où la population est peu immunisée, tous les groupes d'âge sont exposés.

La maturation du parasite se déroule en trois cycles, dont deux se déroulent chez l'homme et un chez l'anophèle femelle (Figure 1) (1):

- Le cycle sporogonique se déroule chez l'anophèle femelle. Elle s'infeste lors d'un repas sanguin chez un homme infecté par le paludisme. L'anophèle ingère les gamétocytes mâle et femelle, ainsi que les globules rouges et les autres formes parasitaires. Les gamétocytes poursuivent leur développement dans l'intestin de l'anophèle jusqu'au stade sporozoïte. Après maturation et accumulation des sporozoïtes dans les glandes salivaires de l'anophèle, celle-ci devient infestante pour l'homme, en environ 18 jours.
- Le cycle hépatique se déroule chez l'homme. Le parasite est inoculé sous forme sporozoïte par l'anophèle. Ce cycle est de durée variable, la maturation des sporozoïtes peut aboutir à des formes dormantes (hypnozoïtes) ou des formes actives (mérozoïtes).
- Le cycle érythrocytaire, se déroule aussi chez l'homme. Ce cycle dans lequel les mérozoïtes libérés par la lyse des hépatocytes vont infecter les hématies, donnant alors les trophozoïtes. Ceux-ci se multiplient à l'intérieur des hématies, entraînant également leur lyse. Ils peuvent aboutir à la formation de gamétocytes mâles et femelles (formes sexuées) qui peuvent infester l'anophèle.

- Un nouvel anophèle femelle indemne peut alors s'infester lors d'un repas sanguin sur un homme infecté, et le cycle se poursuit.



**Figure 1. Cycle biologique de *Plasmodium* spp.**

D'après l'Institut Pasteur de Madagascar, 2009.

## 2.2 – LE PALUDISME A L'ECHELLE MONDIALE

Selon les derniers cas recensés, on a enregistré, en 2012, 207 millions de cas de paludisme. Sur ces 207 millions de malades, 627 000 sont décédés, soit une diminution de la mortalité de 42% au niveau mondial et de 49% par rapport à 2000, dans la région africaine recensée par l'OMS. La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique, qui compte chaque minute un enfant mort de paludisme. Pourtant, sur ce même continent, on constate un taux de mortalité des enfants en baisse de 54% par rapport à 2000.

Faire reculer le paludisme dans les pays d'endémie est une des principales priorités de l'OMS. Chaque pays est donc assisté pour maintenir un programme national de lutte contre la morbi-mortalité liée à cette infection.

En Europe, dans de nombreux pays, le paludisme d'importation fait l'objet d'une surveillance régulière.

### 2.3 – CLINIQUE

Le paludisme se manifeste par des épisodes fébriles aigus. Les symptômes apparaissent à partir de 7 jours (généralement 10 à 15 jours) après la piqûre infectante. Les premiers symptômes – fièvre, maux de tête, frissons et vomissements – peuvent être modérés et difficiles à attribuer au paludisme. S'il n'est pas traité dans les 24 heures, le paludisme à *P. falciparum* peut évoluer vers une affection sévère souvent mortelle.

Les enfants sont exposés à un risque de formes graves avec anémie sévère, détresse respiratoire consécutive à une acidose métabolique, ou neuro-paludisme. Chez l'adulte, on peut également observer des formes graves neurologiques et/ou systémiques avec atteinte d'un ou de plusieurs organes. Dans les zones d'endémie, les personnes en bonne santé régulièrement exposées à l'impaludation sont prémunies et souvent asymptomatiques. Cependant la grossesse, une infection intercurrente ou une pathologie fragilisante (VIH, cancer...) peuvent déclencher, chez ces personnes, des accès palustres.

Les infections à *P. vivax* ou *P. ovale* se caractérisent par des rechutes symptomatiques longtemps (semaines, mois, voire années) après l'arrêt de l'exposition, c'est-à-dire après le départ de la zone impaludée. Ces épisodes sont dus à des formes hépatiques « dormantes », ces formes n'existant pas avec *P. falciparum* et *P. malariae*. Le traitement ciblé sur ces stades hépatiques est impératif pour éradiquer complètement le cycle hépatique et guérir le patient.

### 2.4 – LES FORMES DE PALUDISME GRAVE

Les formes graves de paludisme sont des formes ayant au moins un des critères de gravité définis par l'OMS, repris et adaptés par les sociétés savantes de chaque pays (Tableau 1).

Les touristes caucasiens étaient majoritairement victimes de paludisme grave d'importation (2) alors que les migrants visitant leur pays d'origine présentaient le plus souvent des paludismes simples.

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+++	<b>Toute défaillance neurologique incluant :</b> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	<b>Toute défaillance respiratoire incluant :</b> - si Ventilé : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg - si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90% en air ambiant et/ou FR >32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	<b>Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> - TA systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre tensionnel - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	<b>Convulsions répétées :</b> au moins 2 par 24h	+
++	<b>Hémorragie :</b> définition clinique	+
+	<b>Ictère :</b> clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	+

pronostic	Critères cliniques ou biologiques	fréquence
+	<b>Anémie profonde :</b> hémoglobine < 7 g/dL, hémocrite < 20%	+
+	<b>Hypoglycémie :</b> glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	<b>Acidose :</b> - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	<b>Toute hyperlactatémie :</b> - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L	++
+	<b>Hyperparasitémie :</b> dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20%)	+++
++	<b>Insuffisance rénale :</b> - créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 17 mmol/L - diurèse < 400 ml/24h malgré réhydratation	+++

**Tableau 1. Critères de gravité définissant les formes graves de paludisme d'importation.** D'après la conférence de consensus de 2010 de l'OMS.

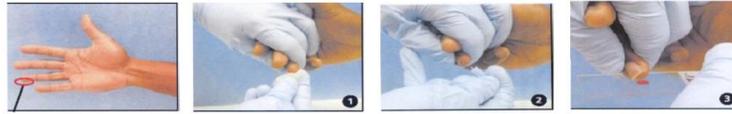
## 2.5 – LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME

La confirmation parasitologique du paludisme est essentielle et fait appel aux techniques suivantes (3) :

- La goutte épaisse : cette technique très ancienne reste la méthode de référence (Figures 2 et 3) (1). Elle consiste à examiner quelques microlitres de sang

après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. C'est une excellente technique mais de réalisation un peu délicate et qui nécessite une bonne expérience pour la lecture. Le diagnostic d'espèce n'est pas toujours possible.

**Piqûre au bout du doigt** (avec une lancette stérile, à usage unique)

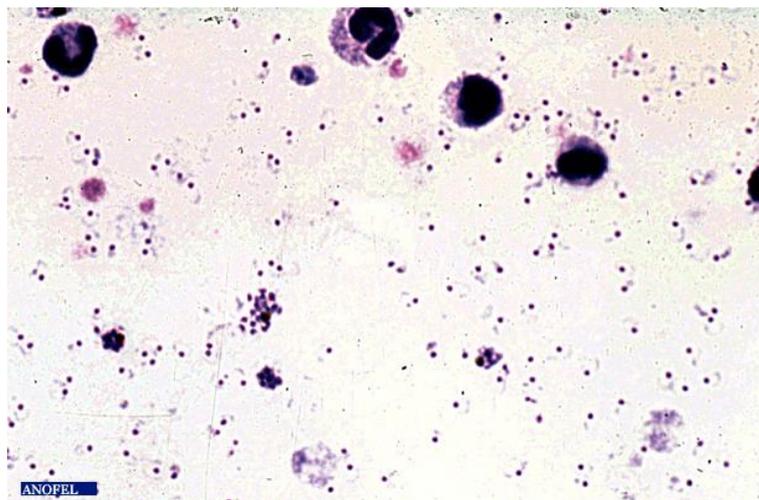


**Confection d'une goutte épaisse**



**Figure 2. Technique de réalisation d'une goutte épaisse.**

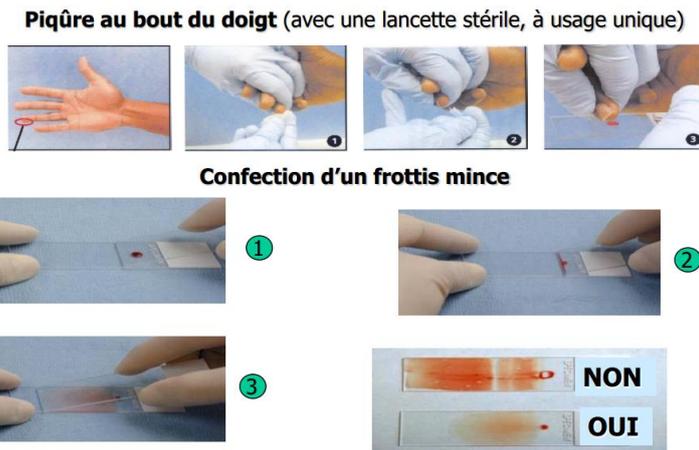
D'après l'Institut Pasteur de Madagascar, 2009



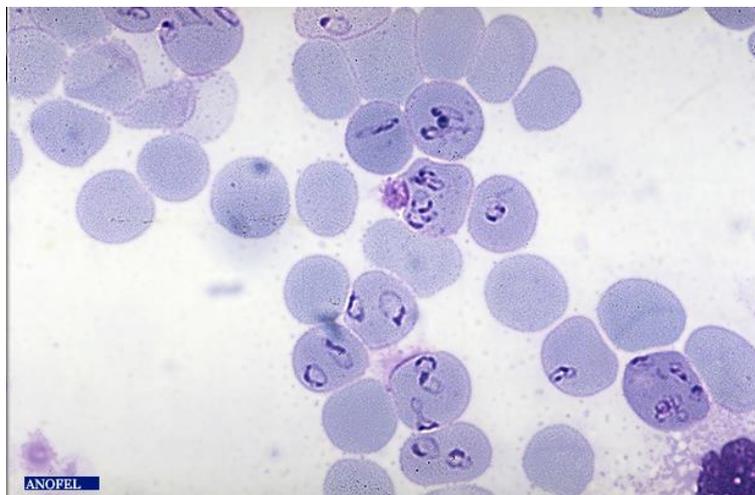
**Figure 3. Goutte épaisse : *Plasmodium falciparum*, trophozoïtes et rosace.**

Sur cette goutte épaisse, nous pouvons voir une importante parasitémie et un aspect monomorphe des parasites, d'après le CDRom ANOFEL, 4<sup>ème</sup> version

- Le frottis sanguin (ou frottis mince) : la lame est colorée selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa ou par du Giemsa après fixation à l'alcool (Figure 4 et 5) (1). Les parasites, colorés en rouge (noyau) et bleu (cytoplasme) sont retrouvés à l'intérieur des globules rouges (pas d'hémolyse dans cette technique). Le diagnostic d'espèce s'en trouve facilité. La quantification de la parasitémie est exprimée en pourcentage.



**Figure 4. Technique de réalisation d'un frottis sanguin.**  
D'après l'Institut Pasteur de Madagascar, 2009



**Figure 5. Frottis sanguin : *Plasmodium falciparum* : trophozoïtes.**

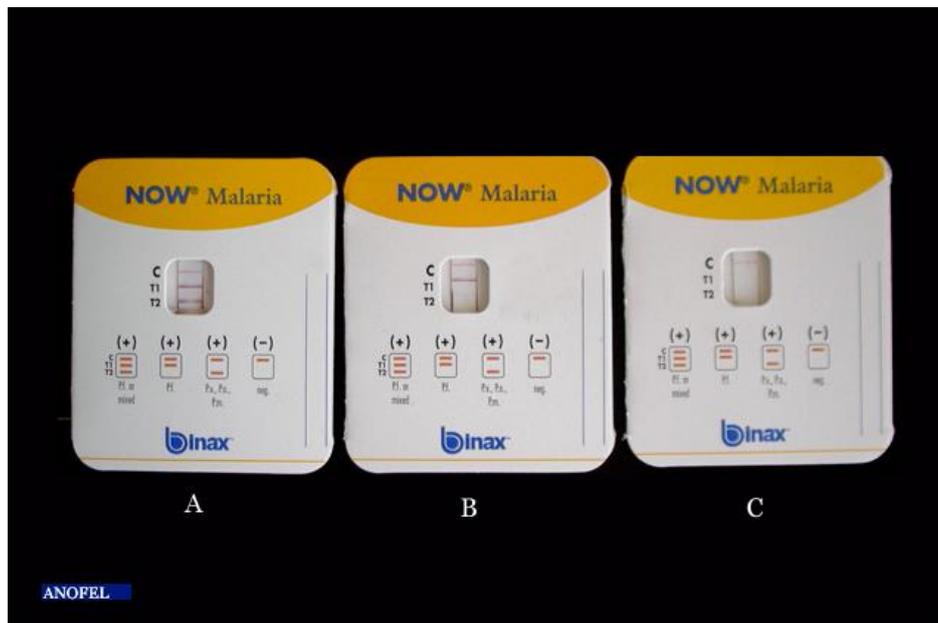
L'aspect monomorphe du frottis (trophozoïtes seuls) et l'importance du polyparasitisme est en faveur d'un diagnostic à *Plasmodium falciparum*, d'après le CDRom ANOFEL, 4<sup>ème</sup> version

Ces deux techniques plus anciennes sont celles utilisées en routine pour le diagnostic de la maladie et de l'espèce. Elles nécessitent cependant un œil entraîné et une équipe expérimentée.

- Les tests de diagnostic rapide immunochromatographiques : leur principe se base sur la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes ou enzymes), en chromatographie sur un support solide (Figure 7). Certains de ces tests permettent maintenant de confirmer le diagnostic par la présence de *Plasmodium*, et d'orienter le diagnostic d'espèce (*P. falciparum* et/ou autre espèce).

Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, sont très pratiques et ont une bonne sensibilité (surtout pour *P. falciparum*). En France, ils sont une aide précieuse au diagnostic mais ne peuvent pas supplanter, à l'heure actuelle, les techniques classiques basées sur la coloration.

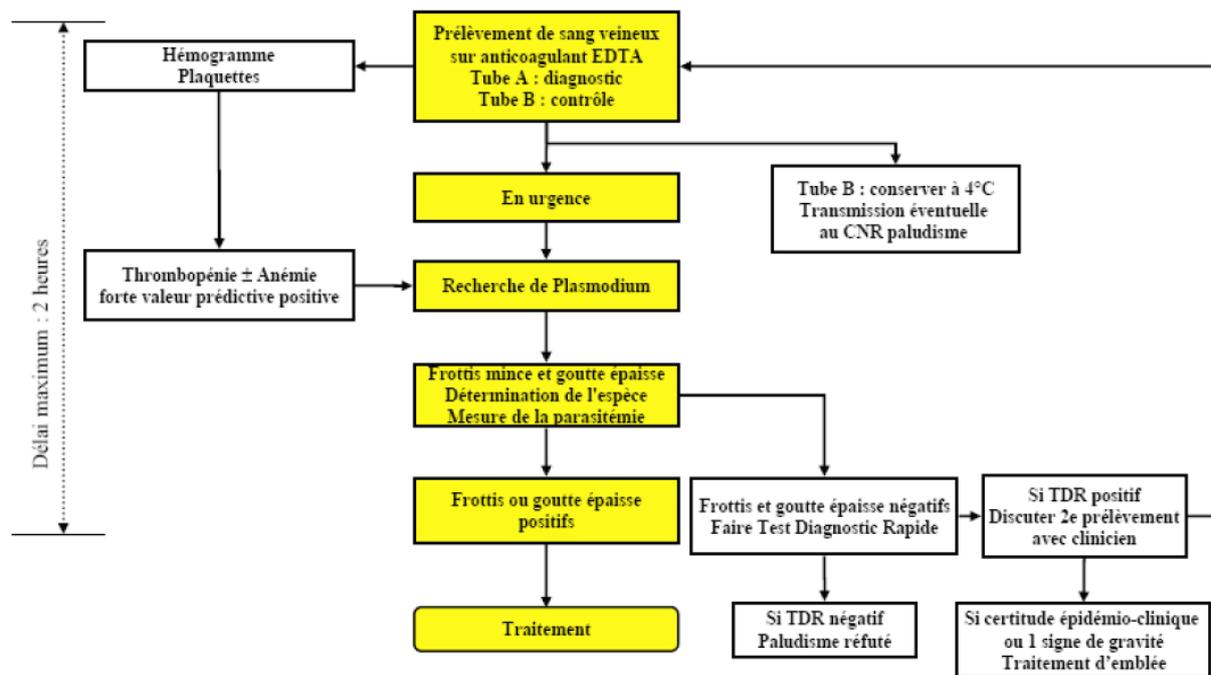
L'intérêt de leur utilisation à large échelle en zone d'endémie est actuellement en discussion mais leur coût unitaire élevé reste un obstacle. L'utilisation de ces tests rapides dans les algorithmes de prise en charge précoce du paludisme est recommandée lorsque l'examen microscopique n'est pas possible (4) (Figure 8).



**Figure 7. Test de diagnostic rapide.**

La recherche des antigènes circulants (ici, T ; HRP ; T : LDH spécifique d'espèce) se fait sur bandelette à l'aide d'anticorps monoclonaux. C'est une aide au diagnostic qui ne saurait se substituer à la recherche directe des Plasmodium sur goutte épaisse et frottis. A : Présence d'HRP et de LDH plasmodiale (spécificité d'espèce) – B : Présence isolée d'HRP – C : Absence d'antigènes plasmodiaux.

D'après le CDRom ANOFEL, 4<sup>ème</sup> version



**Figure 8. Algorithme de diagnostic du paludisme**

D'après les recommandations pour la pratique clinique 2007 de prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

- Les techniques de biologie moléculaire (PCR) : elles sont devenues des techniques de référence en raison de leur sensibilité et spécificité, mais elles sont réservées à des laboratoires de recherche.

## 2.6 – TRAITEMENTS

- QUININE

Le traitement curatif du paludisme était historiquement basé sur les dérivés de la Quinine, très efficaces sur les formes érythrocytaires des parasites (schizonticides), mais elles sont malheureusement responsables de nombreux effets indésirables (hypoglycémie, allongement de l'espace QT, céphalées, acouphènes et hypoacousie, modification de la vision, vertiges et nausées). La diminution de la sensibilité à la Quinine (notamment en Asie) et la confirmation d'une clairance parasitaire plus rapide avec les nouveaux antipaludéens ont relégué la Quinine au traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

- Chloroquine : Nivaquine®

Elle demeure réservée aux zones chloroquino-sensibles (Amérique centrale notamment). Seule la chloroquine est encore utilisée pour les espèces plasmodiales autres que *P. falciparum*.

Avec le développement de la résistance des parasites à la Chloroquine, trois groupes de pays se sont individualisés selon le niveau de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine :

- Groupe 1 : pas de chloroquino-résistance ;
- Groupe 2 : chloroquino-résistance présente mais non prévalente ;
- Groupe 3 : prévalence élevée de chloroquino-résistance.

- Chloroquine - Proguanil : Savarine®

Elle est utilisable dans les pays du groupe 2.

- Atovaquone - Proguanil : Malarone®

Disponible pour les traitements curatifs et prophylactiques, elle agit sur la forme érythrocytaire. Cette molécule combinée est indiquée dans le traitement du paludisme simple non émetissant contracté en zone de chloroquino-résistance et en l'absence d'autre alternative.

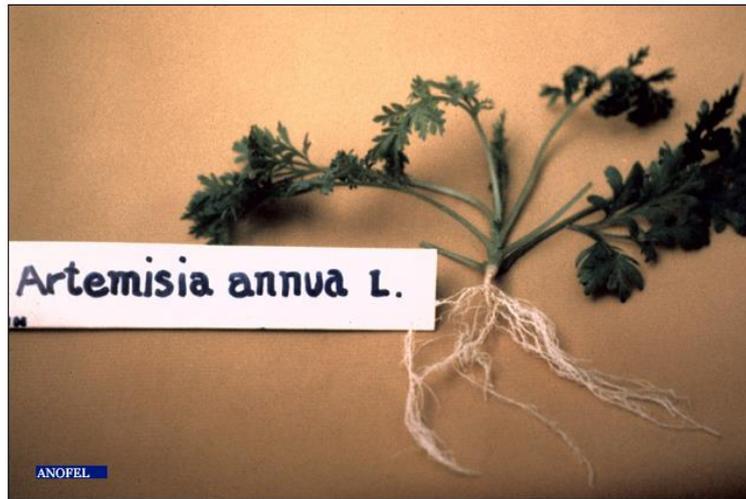
- Méfloquine : Lariam®

Il s'agit d'un antipaludique à demi-vie longue, utilisable en curatif et en prophylactique. Les précautions de sa prescription et la gestion de ses effets indésirables (sensations vertigineuses et nauséuses) doivent être respectées.

- ARTEMISININE

Il s'agit d'un dérivé d'une plante venant de Chine : le quinghaosu (Figure 9), utilisée lors de la guerre du Vietnam sous le nom de Project 523 (5) (6) par les Vietnamiens du Nord, pour ses propriétés protectrices. Durant ce conflit, les vietnamiens du nord déplorait plus de décès dus au paludisme que dus à leurs adversaires (7).

Etudiés et appliqués depuis déjà plusieurs années, les dérivés de l'Artémisinine supplantent aujourd'hui les dérivés de la Quinine du fait de leur meilleure tolérance et leur clairance parasitaire plus rapide. Quelques cas de résistance à l'Artémisinine sont observés en Asie du Sud Est (8) (9).



**Figure 9. *Artemisia annua*.**

Plante herbacée d'où sont extraits l'artémisinine et ses dérivés. Elle est utilisée dans la pharmacie chinoise depuis très longtemps pour le traitement des fièvres, d'après le CDRom ANOFEL, 4<sup>ème</sup> version.

- Artésunate (Malacef®) par voie intraveineuse (IV) ou per os

Il s'agit d'un médicament bien toléré, sa forme IV est disponible uniquement en prescription hospitalière dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. L'Artésunate IV a fait preuve d'une meilleure efficacité que la Quinine dans le paludisme grave (1/3 de mortalité en moins) (10).

- Formes per os

Elles sont disponibles en association avec le benflumetol (Artéméther – Luméfantrine : Riamet® ou Coartem®) ou avec la pipérasine (Eurastésim®).

Dans toutes les recommandations, les dérivés de l'Artémisinine sont indiqués en première ligne, par voie intra-veineuse s'il s'agit d'une forme grave, puis très rapidement un relais per os est recommandé par les formes combinées (qui permettent une plus grande efficacité, une meilleure tolérance et une prévention des résistances).

- Doxycycline : Doxypalu®

Il s'agit d'un des rares antibiotiques ayant une activité sur le *Plasmodium*. Il reste une bonne alternative en prophylaxie dans les zones du groupe 3.

- Lutte anti vectorielle et chimio-prophylaxie

La chimio-prophylaxie individuelle s'adresse à toute personne à risque d'exposition en zone impaludée (expatriés, voyageurs touristes ou migrants). Elle n'empêche pas l'infestation clinique mais évite les formes graves.

La lutte anti vectorielle est la prophylaxie la plus efficace : la combinaison moustiquaires imprégnées, longs vêtements couvrants et insecticides est indispensable.

### 3. LE PALUDISME D'IMPORTATION

#### *3.1 – DEGRES D'IMMUNITE ET PREMUNITION CONTRE LE PALUDISME*

Les personnes ayant vécu en zone d'endémie développent, suite à un contact prolongé avec le parasite, des anticorps de prémunition (sorte d'immunité partielle). Ils atténuent les symptômes et diminuent la sévérité de la forme clinique – on observe même des parasitémies asymptomatiques. En quittant la zone d'endémie, la prémunition persiste mais s'estompe avec le temps. Ainsi, lors d'une nouvelle exposition au cours d'un nouveau séjour, le risque pour ces personnes de développer un paludisme clinique sévère reste fonction de l'observance à la chimio-prophylaxie et très probablement du niveau de la prémunition substantielle ou résiduelle. Les migrants repartant dans leur pays d'origine après 20 à 30 ans de résidanat en France redeviennent véritablement « naïfs » de toute exposition paludique et donc non immuns.

#### *3.2 – POPULATIONS CONCERNEES*

L'étude de Bruneel, comme d'autres études européennes, définit les populations suivant leur degré d'immunité (11), définition qui est reprise dans le Rapport annuel du CNR (12) :

- Les sujets nés et vivant en zone non impaludée sont non-immuns ;

- Les sujets vivant en zone d'endémie depuis plus de deux ans, ou les migrants nés en zone d'endémie mais résidant en Europe sont considérés comme semi-immuns ;
- Les sujets nés et vivant en zone d'endémie, et séjournant occasionnellement en Europe, seraient considérés comme immuns.

Les populations seraient donc regroupées de la façon suivante :

- Les civils résidents en zone d'endémie palustre, considérés comme immuns :
  - Les sujets autochtones de la zone d'endémie palustre, de passage en France métropolitaine pour des raisons touristiques ou professionnelles.
  - Les sujets nés en France ou hors d'une zone endémique pour le paludisme, et expatriés donc résidant depuis plus de 6 mois sur les 12 derniers mois dans la zone d'endémie supposée à l'origine de la transmission palustre.
- Les civils voyageurs en zone d'endémie palustre :
  - Les sujets immigrants, de retour d'un séjour dans leur pays d'origine pour visiter la famille ou les amis, appelés VFR (Visiting Friends and Relatives) dans d'autres études (13)(14)(15)(16). Ils sont considérés comme semi-immuns.
  - Les sujets non originaires de la zone supposée à l'origine de la contamination et qui ont effectué un séjour de moins de 6 mois dans les 12 derniers mois pour des raisons touristiques ou professionnelles. Ils sont considérés comme non-immuns, appelés aussi TEO (Travellers of European Origin).
- Le troisième groupe inclut les militaires de retour d'opération dans la zone de transmission du paludisme. Ils sont considérés également comme non-immuns.

#### 4. ROLE DU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DU PALUDISME EN FRANCE (CNR PALU)

Les paludismes d'importation sont diagnostiqués dans des pays où la maladie est absente, chez des patients de retour de zone impaludée. Le paludisme d'importation

fait l'objet d'une surveillance régulière en Europe et en particulier en France, en Angleterre, en Allemagne et en Italie.

En France, la surveillance du paludisme d'importation est assurée par le Centre National de Référence (CNR) et repose sur la déclaration des cas par les biologistes et les cliniciens.

#### *4.1 – HISTORIQUE DU CNR*

Depuis sa création en 2006, le Centre National de Référence du Paludisme (CNR palu) référence les cas de paludisme en France via les déclarations des laboratoires régionaux. Une collaboration en binôme microbiologiste-clinicien permet à chaque laboratoire hospitalier d'envoyer les prélèvements et les fiches épidémiocliniques renseignées (questionnaires) des cas diagnostiqués, afin de confirmer l'espèce de *Plasmodium*, d'isoler les souches et de déterminer leur sensibilité aux antipaludéens. Une réunion d'échanges regroupant cliniciens et microbiologistes est organisée chaque année par le CNR, dans le but d'optimiser le nombre de déclarations.

Ce recensement des cas de paludisme est très important, notamment parce que les conférences de consensus tiennent compte des données du CNR pour adapter les mesures prophylactiques et curatives.

#### *4.2 – LES MISSIONS DU CNR*

Les missions du CNR palu peuvent être résumées par les points suivants :

- Surveiller et décrire l'épidémiologie du paludisme d'importation en France : description des cas, description des tendances évolutives, identification des groupes à risque pour les accès graves ou les décès... ;
- Evaluer la chimiosensibilité des isolats : description des données de résistance aux antipaludiques en cours d'usage, évaluation des mécanismes de résistance, évolution des zones de résistance... ;
- Détecter les alertes épidémiologiques : signalement de tout événement inhabituel comme la survenue de nouvelle(s) zone(s) épidémique(s), micro épidémies autour des aéroports, paludisme transfusionnel, paludisme post-greffe, modification d'un profil de résistance... ;

- Mettre à la disposition de chaque région ses propres données annuelles afin d'encourager les déclarations et de susciter les échanges ;
- Organiser une réunion annuelle de tous les déclarants.

#### *4.3 – RAPPORTS ANNUELS*

A travers la France, le recueil de données devient de plus en plus exhaustif pour atteindre un taux de 95,7% de cas déclarés en 2012, témoignant de l'adhésion des correspondants à l'organisation et au fonctionnement du réseau. De plus, depuis 2012, le CNR du paludisme du pôle métropole s'est regroupé avec le pôle Antilles-Guyane.

Le paludisme d'importation est une maladie devenue rare : on constate une diminution progressive des cas signalés de 25% de 2010 à 2011 (17) et de 1,3% de 2011 à 2012 (12), à déclarants constants.

L'exemple le plus marquant est celui des Comores avec une diminution des cas déclarés de 82% de 2010 à 2011, confirmée en 2012. Les données ont ensuite été comparées aux données de l'île de Mayotte recueillies par la CIRE Océan Indien (Cellule de l'Institut National de Veille Sanitaire en Région Océan Indien). On constate qu'il s'agit d'une année remarquable puisque la diminution des cas est là aussi exceptionnelle par son ampleur, on passe de 433 cas en 2010 à 97 en 2012 soit une baisse de 78%.

Cependant, il s'agit d'une pathologie qui reste grave avec 10,7% de cas graves en 2012 (12), et mortels dans 4,5% des cas en 2012 (12). Le taux de mortalité des patients hospitalisés était de 10,5% en 2010 (18).

Ces données nationales très encourageantes peuvent être détaillées en données régionales afin d'en dégager les spécificités, permettant de mieux connaître et suivre la population voyageuse, sa destination, sa connaissance du risque du paludisme et sa réactivité en cas de symptômes au retour.

Le sud de la France, par exemple, connaît une baisse spectaculaire des cas de paludisme au retour des Comores, alors que très peu de cas sont diagnostiqués dans le nord de la France.

Ainsi, l'observation dans le Nord Pas de Calais de cas de paludisme à parasitémie élevée voire très élevée, et parfois chez des patients originaires de zones d'endémie, a motivé l'exploitation des données disponibles au CNR pour notre région.

## II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les cliniciens du Centre Hospitalier de Tourcoing, après avoir remarqué une augmentation des cas de paludisme à parasitémie élevée, plus particulièrement depuis 2011, m'ont confié ce travail afin de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les caractéristiques des patients présentant un paludisme d'importation ?
- Quel est le profil type des patients présentant une forme grave de paludisme d'importation ?
- Y a-t-il une augmentation des parasitémies au moment du diagnostic de paludisme d'importation depuis 2011, et est-elle associée à des modifications d'autres paramètres ?

### III. MATERIELS ET METHODES

#### 1. POPULATION INCLUSE

173 patients ont été inclus dans cette étude, à partir des déclarations transmises au CNR de 2007 à 2013. Les données ont été recueillies de manière prospective et analysées rétrospectivement.

Les critères d'inclusions étaient :

- Diagnostic biologique positif de paludisme,
- Au retour d'une zone impaludée,
- Cas diagnostiqués au SUMIV du Centre Hospitalier de Tourcoing (Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur) ou secondairement transférés dans le service,
- Quel que soit l'âge.

L'intégralité des patients répondant aux critères d'inclusion ont été colligés.

Ces patients sont donc un échantillon des cas nationaux et représentent la majorité des cas du Nord Pas de Calais.

#### 2. RECUEIL DE DONNEES

Les données recueillies proviennent du questionnaire clinico-biologique du CNR, rempli pour chaque patient hospitalisé pour un paludisme d'importation depuis 2007. Il s'agit du même questionnaire pour tous les patients, ce dernier était ensuite envoyé au CNR pour alimenter la banque nationale de données.

##### *2.1 – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET NATURE DU VOYAGE*

La première partie du questionnaire est consacrée aux données épidémiologiques, aux caractéristiques du patient mais aussi à la nature du voyage :

---

<b>Nom :</b>	<input type="text"/>	<b>Prénom :</b>	<input type="text"/>
<b>Date de naissance :</b>	<input type="text"/> (JJ/MM/AAAA)	à défaut Age :	<input type="text"/>
<b>Sexe :</b>	<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F <input type="radio"/> NSP		
<b>Ethnicité :</b>	<input type="radio"/> Caucasien <input type="radio"/> Asiatique <input type="radio"/> Africain <input type="radio"/> Africain vivant en France <input type="radio"/> Autre <input type="radio"/> NSP <input type="radio"/> Africain vivant en Afrique		
<b>Pays de naissance :</b>	<input type="text"/>		
<b>Pays de résidence :</b>	<input type="text"/>		
	<small>(durant les 12 derniers mois)</small>		

**Pays d'endemie visité(s) correspondant à l'épisode actuel :**

1 :

2 :

Date départ :  (JJ/MM/AAAA)

Date retour :  (JJ/MM/AAAA)

Durée du séjour : (si dates précises inconnues)

- 1 semaine ou moins    2 semaines    3 semaines  
 4 semaines    1 à 3 mois    > 3 mois  
 NSP

**Autres pays d'endemie visités durant les 4 dernières années :**

- Oui    Non    NSP

1 :

2 :

**Nature du séjour :**

- Tourisme    Affaires / Professionnels  
 Migrants en visite au Pays d'origine    Navigants, Marins  
 Résident ou expatriés  $\geq$  6 mois    Routard et/ou conditions de séjour précaires  
 Militaires    NSP  
 Autres

Si militaire, unité :

Si autres, préciser :

**Résidence durant le séjour en zone d'endémie :**

- Urbain strict    Rural    Itinérant / Mixte    NSP

**Fréquence des séjours en zone d'endémie durant les 12 mois précédents :**

- 1 ou moins    > 1    NSP

## 2.2 – HISTOIRE DE LA MALADIE ET SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE

La deuxième partie porte sur l'histoire de la maladie et la symptomatologie fonctionnelle :

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

Préciser :

Paludismes "autochtones" (adresser un [formulaire de DO](#) à votre DDASS)    Oui    Non

- Congénital    Accidentel (AES, Greffe,...)  
 Transfusionnel    Aéroportuaire  
 Suspicion d'autochtone vrai    Cryptique

**Résidence durant le séjour en zone d'endémie :**

- Urbain strict    Rural    Itinérant / Mixte    NSP

**Fréquence des séjours en zone d'endémie durant les 12 mois précédents :**

- 1 ou moins    > 1    NSP

**Date des Premiers Symptomes de cet accès :**

(JJ/MM/AAAA)

**Patient adressé par un médecin :**

- Oui    Non    NSP

**Y a-t-il eu une consultation médicale avant la présente consultation ?**

- Oui    Non    NSP

Si OUI, à quelle date  (JJ/MM/AAAA) où ?  Libéral    Hospitalier

A cette occasion une recherche biologique de Paludisme a-t-elle été réalisée?

- Oui    Non

Si OUI, résultat :  Positif    Négatif    Résultat non connu

## 2.3 – DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET PARASITOLOGIQUES

La partie suivante fournit les données cliniques et biologiques, et notamment les critères permettant d'établir le diagnostic de forme grave.

- Les données cliniques

**Date de la consultation actuelle :**  (JJ/MM/AAAA)

**Etat clinique au moment du diagnostic :**

Accès simple sans vomissements  Accès simple AVEC vomissements

Formes Asymptomatiques et découvertes fortuites  Accès GRAVE (joindre CR hospitalisation SVP)

Paludisme Viscéral évolutif (PVE)

**Critères de gravité** (joindre CR Hospitalisation, SVP)

**Cliniques :**

Troubles de la conscience minimes (Obnubilation, Prostration, Coma stade 1, score de Glasgow < 10)

Coma avéré (sans signe d'éveil aux stimulations)

Convulsions répétées (> 2 par 24h)

Etat de choc

Syndrome hémorragique (y compris CIVD)

Détresse respiratoire (SDRA, œdème du poumon)

Acidose métabolique (pH < 7,35)

Hyperlactatémie (lactates plasmatiques > 5 mmol/l)

Hémoglobinurie

Ictère (clinique ou bilirubine > 50 µmol/l)

- Les données biologiques

**Biologiques :**

Parasitémie > 4% (chez le non-immun, au associée à au moins un autre signe de gravité)

Hémoglobine < 5g/dl (critère OMS strict)

Hémoglobine < 8g/dl (patient voyageur résidant Hors Zone Endémique)

Créatininémie valeur > 265 µmol/l (critère OMS) ou insuffisance rénale aiguë organique considérée comme critère de gravité par le clinicien

Glycémie valeur ≤ 2,2 mmol/l ou glycémie considérée comme critère de gravité par le clinicien

Bilirubine totale ≥ 50 µmol/l

Autre(s) critère(s) de gravité selon le clinicien

Si créatininémie, valeur créatininémie  Dialyse  Oui  Non

Si glycémie valeur glycémie

Si autres critères de gravité, préciser

- Les données parasitologiques

**Date du Diagnostic Biologique :**  (JJ/MM/AAAA)

**Espèce(s) Plasmodiale(s) :**

*P falciparum*  *P ovale*  *Plasmodium spp*

*P vivax*  *P malariae*

**Hémoglobine (g/l) :**  valeurs usuelles 120-170

**GR(tera/l) :**  valeurs usuelles 4,50-5,80

**GB(giga/l) :**  valeurs usuelles 4,00-10,00

**Plaquettes (giga/l) :**  valeurs usuelles 150-450

<b>Frottis mince</b>	<input type="checkbox"/> Trophozoïtes/schizontes	<input type="checkbox"/> Gaméto seuls	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Négatif	<b>Densité parasitaire</b>	<input type="text"/> %	<input type="text"/> µ litre
<b>Goutte épaisse</b>	<input type="checkbox"/> Trophozoïtes/schizontes	<input type="checkbox"/> Gaméto seuls	<input type="checkbox"/> Non fait	<input type="checkbox"/> Négatif	<input type="text"/> /1000 GB	<input type="text"/> µ litre	
<b>Bandelettes (HRP2, LDH, ...)</b>	<input type="checkbox"/> Fait	<input type="checkbox"/> Non fait					
	Si fait :		<input type="checkbox"/> positif Ag <i>P falciparum</i>	<input type="checkbox"/> positif Ag commun	<input type="checkbox"/> Ag autres espèces		
<b>Autres techniques</b>	Préciser : <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> QBC <input type="checkbox"/> Sérologie <input type="checkbox"/> Autres						
<b>Commentaire :</b>	<input type="text"/>						
Lame transmise par autre Labo :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non						

## 2.4 – TRAITEMENT

Enfin, la dernière partie du questionnaire est consacrée au traitement, au suivi, à la prophylaxie et aux moyens de protection :

### Protection Personnelle Anti-Moustiques :

Oui  Non  NSP

Répulsifs cutanés

Sans autre indication

Régulier

Episodique

Moustiquaires de lit

Sans autre indication

Régulier

Episodique

Autres, préciser

Sans autre indication

Régulier

Episodique

### Chimioprophylaxie utilisée : Oui Non NSP

(mettre une croix la case appropriée)

	Sans autre indication	Régulier	Occasionnel	Arrêt prématuré (au retour)	NSP
Atovaquone + Proguanil (Malarone®)					
Méfloquine (Lariam®)					
Doxycycline (Doxypalu®,...)					
Chloroquine + Proguanil (ou Savarine®)					
Chloroquine (Nivaquine®)					
Proguanil (Paludrine®)					
Autre, préciser					

Date de la dernière prise médicamenteuse prophylactique :  (JJ/MM/AAAA)

Arrêt de la prise suite à intolérance/effet(s) secondaire(s) :  Oui  Non  NSP

### Utilisation traitement à visée Curative du paludisme dans les 30 derniers jours ?

Oui  Non  NSP

Traitement : CODE

Date  (JJ/MM/AAAA)

Si autre, lequel

### Prise en charge & traitement

Date de la première prise médicamenteuse dans votre structure de soin :  (JJ/MM/AAAA)

Ambulatoire  Hospitalisation

Nombre de jours d'hospitalisation :  dont réanimation/SI :

Transfert autre hôpital  Pas de traitement

**Evolution clinique** (si DECES, joindre CR Hospitalisation, SVP) :

Guérison  DECES

**Poids (Kgs) :**

**Traitement anti-palustre de 1ère intention :** CODE

Si autre préciser:

Effet indésirable ?  Non  Mineur  Grave  
 Ayant entraîné un changement de molécule

Traitement débuté le :  Matin  Midi  Soir

Dose totale (mg/J) :  ou Nb total Cpés/J

Durée en jours :

**Médicament de 2nde intention ou de relais** CODE

Si autre préciser:

Effet indésirable ?  Non  Mineur  Grave  
 Ayant entraîné un changement de molécule

Traitement débuté le :  Matin  Midi  Soir

Dose totale (mg/J) :  ou Nb total Cpés/J

Durée en jours :

**Commentaires & remarques :**

CODE	Médicaments - Traitement
A	Chloroquine (Nivaquine®)
B	Méfloquine (Lariam®)
C	Atovaquone + Proguanil (Malarone®)
D	Doxycycline (Doxypalu®)
E	Quinine IV
F	Quinine IV avec dose de charge
G	Quinine IV avec antibiotique (cycline, ...)
H	Quinine IV avec dose de charge + antibiotique
I	Quinine per os
J	Halofantrine (Halfan®)
K	Artemether + Lumefantrine (Coartem®, Riamet®)

**Contrôle parasitologique *P. falciparum***  
 Oui  Non

	Fait	Température	Parasitologie	Densité parasitaire (µlitre)
J3 ou J4	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> trophos <input type="checkbox"/> gaméto seuls	<input type="checkbox"/> ≤ 100 <input type="checkbox"/> 101-10 000 <input type="checkbox"/> > 10 000
J7 +/-1	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> trophos <input type="checkbox"/> gaméto seuls	<input type="checkbox"/> ≤ 100 <input type="checkbox"/> 101-10 000 <input type="checkbox"/> > 10 000
J28 +/-2	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> trophos <input type="checkbox"/> gaméto seuls	<input type="checkbox"/> ≤ 100 <input type="checkbox"/> 101-10 000 <input type="checkbox"/> > 10 000
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> trophos <input type="checkbox"/> gaméto seuls	<input type="checkbox"/> ≤ 100 <input type="checkbox"/> 101-10 000 <input type="checkbox"/> > 10 000

**Prélèvement pour CNR le**  (JJ/MM/AAAA) à  :  **envoyé le :**  (JJ/MM/AAAA)

Sang  Plasma  Buvard

**Commentaires & remarques :**   **Perdu de vue**

### 3. Analyses statistiques

Une analyse descriptive des données a été effectuée dans un premier temps avec pour les variables qualitatives l'utilisation de « diagramme en barre » et de « diagramme circulaire ».

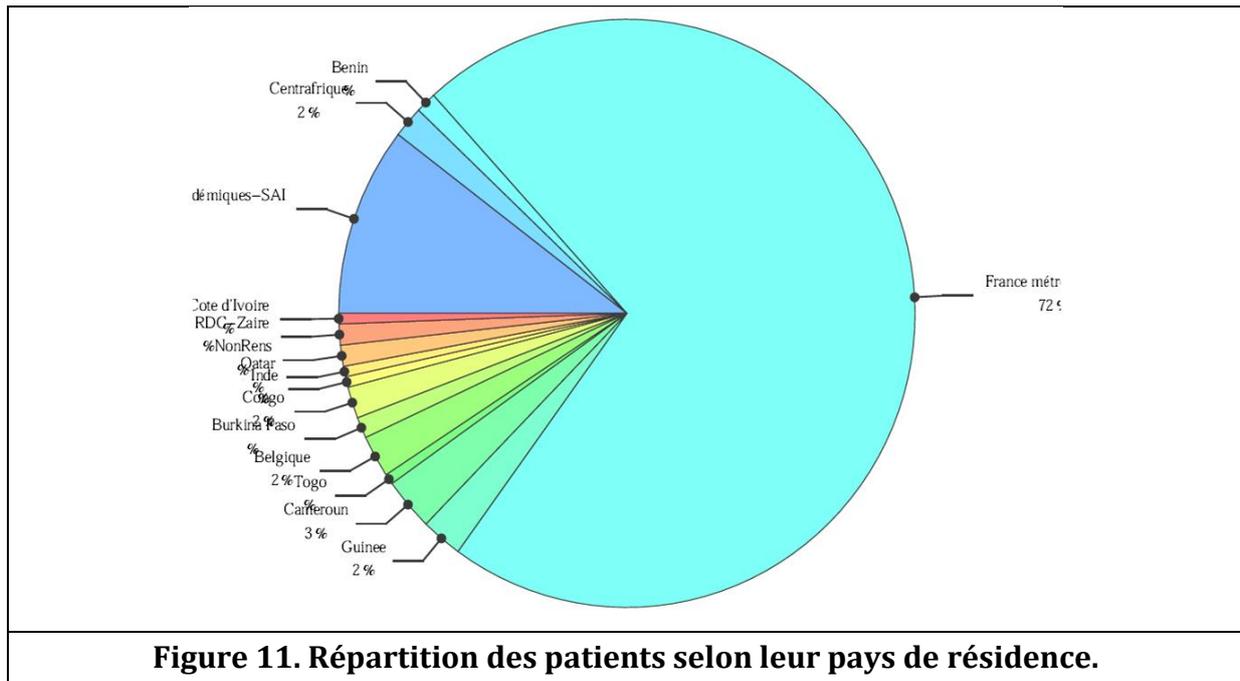
La comparaison des groupes d'intérêts a été effectuée pour les variables qualitatives au moyen du test du Chi2 simple si l'ensemble des conditions d'application étaient réunies, et par le test exact de Fisher dans le cas contraire.

Pour les variables quantitatives, les distributions correspondantes étaient construites par la méthode de densité de noyau (SmoothKernel density), permettant une visualisation superposée. Le test de comparaison des moyennes reposait sur le T-test de Student ou, en cas de non application possible, par le test de Mann Withney.

Le seuil de signification (alpha) pour les tests a été fixé à 5%. Les intervalles de confiance ont été construits afin d'obtenir un degré de confiance à 95%.

L'outil d'analyse statistique est le logiciel Mathematica version 9 (Wolfram Research).





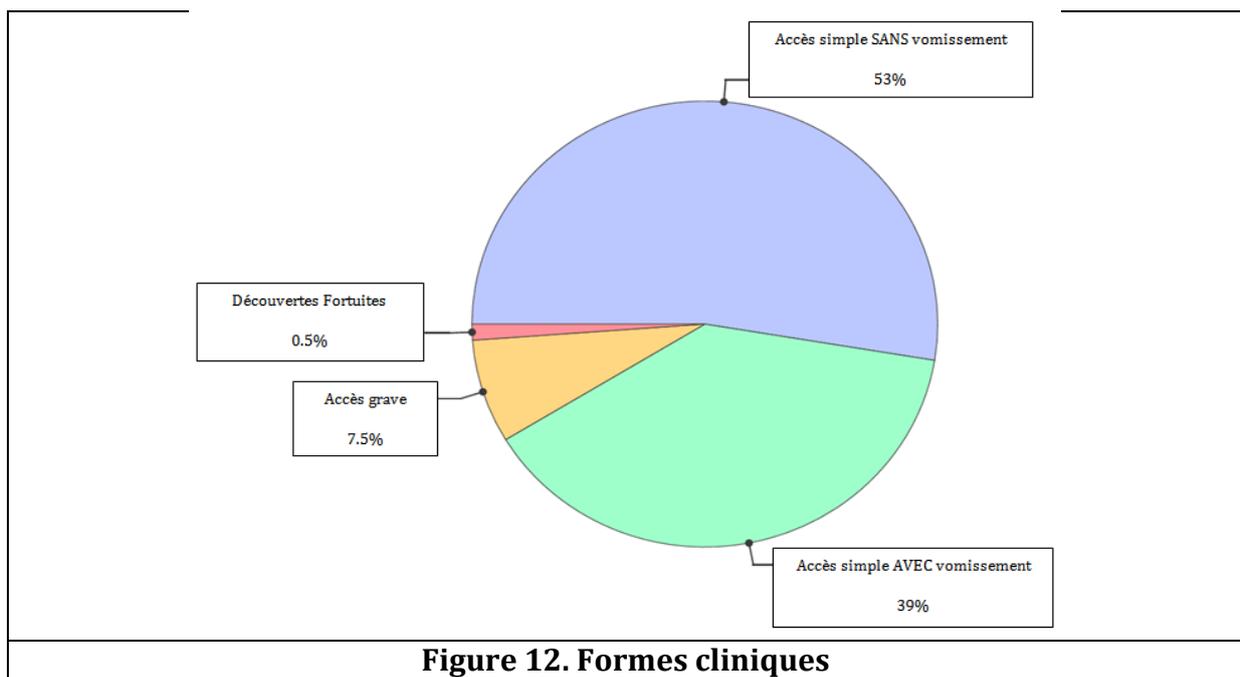
**Figure 11. Répartition des patients selon leur pays de résidence.**

Différents types de voyageurs étaient représentés :

- 91 patients étaient des migrants soit 66.9%,
- 7 étaient des militaires soit 5.15%,
- 37 étaient des touristes ou en voyage d'affaire soit 27.2%,
- 1 était autochtone soit 0.735%.

- Formes cliniques

13 patients ont présenté des formes graves, soit 7.5% (Figure 12).

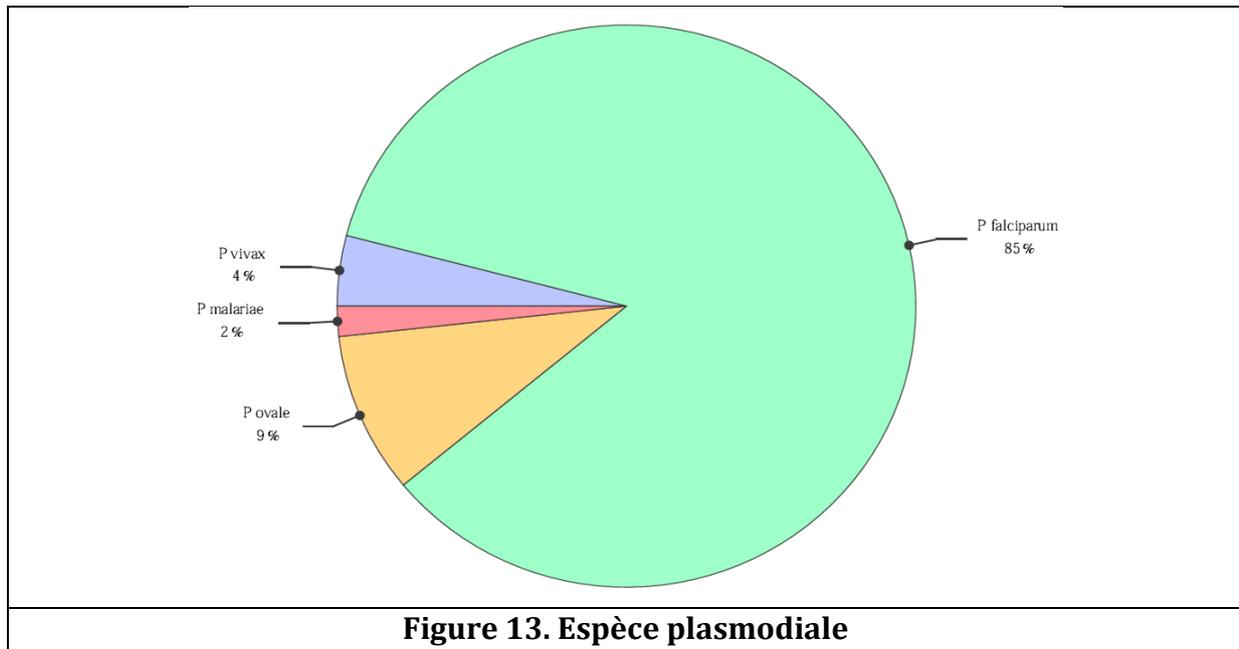


**Figure 12. Formes cliniques**

Le délai moyen entre les symptômes d'une part, et la consultation, la biologie et le début du traitement d'autre part, était de 5 jours.

- Espèce plasmodiale

La majorité des infections étaient à *Plasmodium falciparum* (Figure 13).



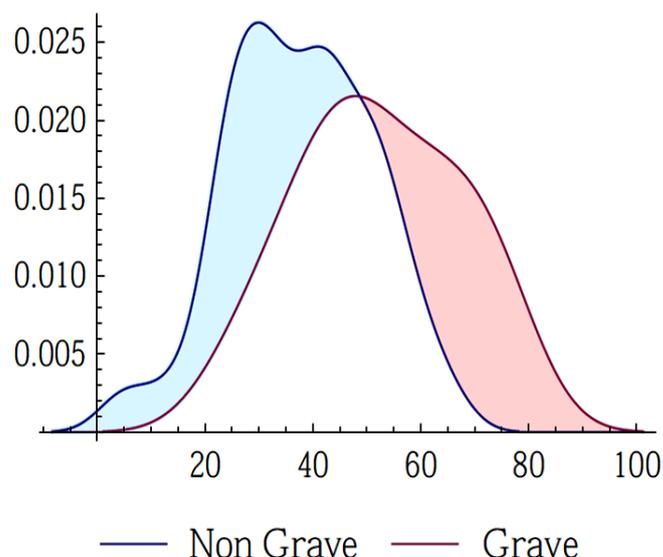
## 2. LE PATIENT TYPE FAISANT UNE FORME GRAVE DE PALUDISME

### 2.1 – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET NATURE DU VOYAGE

- Age

Les patients présentant une forme grave de paludisme d'importation étaient significativement plus âgés que le reste de la cohorte ( $p < 0,05$ ).

En moyenne, les patients graves étaient âgés de 52.31 ans [min-max : 44.79 - 59.83; écart type : 15.22] contre 37.74 ans [min-max : 35.99 - 39.49 ; écart type : 13.32] pour les non graves (Figure 14).



**Figure 14. Répartition des populations en fonction de l'âge.**

En ordonnée l'estimation de la distribution de la variable population (méthode par densité de noyau). En abscisse l'âge.

- Sexe

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

- Groupe ethnique

Il existait une majorité de caucasiens dans le groupe des cas graves (69.2%), mais sans différence significative par rapport aux patients africains (30.8%).

- Pays d'endémies les plus fréquemment visités

Les patients présentant des cas graves revenaient majoritairement du Cameroun, puis de Côte d'Ivoire, du Burkina Faso et de Centrafrique.

- Pays de résidence

Le pays de résidence le plus fréquent était la France. Il n'y avait pas de différence significative de gravité entre les résidents de pays d'endémies et les autres.

## 2.2 – HISTOIRE DE LA MALADIE ET SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE

Le délai entre les symptômes d'une part et la 1<sup>ère</sup> consultation, la biologie et le traitement d'autre part, était de 5.4 jours pour les patients non graves et de 9.2 jours

pour les patients graves, mais il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes.

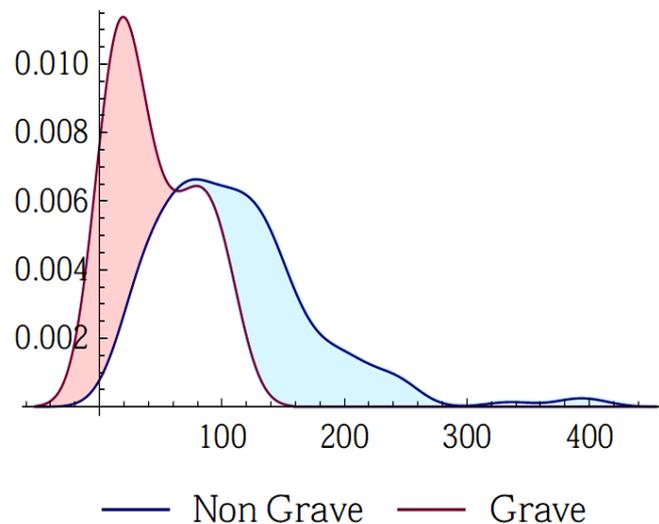
### 2.3 – DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET PARASITOLOGIQUES

- Hémoglobine et hématies

Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations dans ces examens. Les patients ne présentaient pas d'anémie.

- Plaquettes

Les cas graves avaient une thrombopénie significativement plus marquée (Figure 15). La moyenne de taux de plaquettes des cas non graves était de  $110\,580/\text{mm}^3$  [min-max : 102 000-119 170 ; écart type : 65 420], contre une moyenne de  $42\,620/\text{mm}^3$  pour les cas graves [min-max : 27 600 - 61 630 ; écart type: 34 430] ( $p < 0.05$ ).



**Figure 15. Taux de plaquettes.**

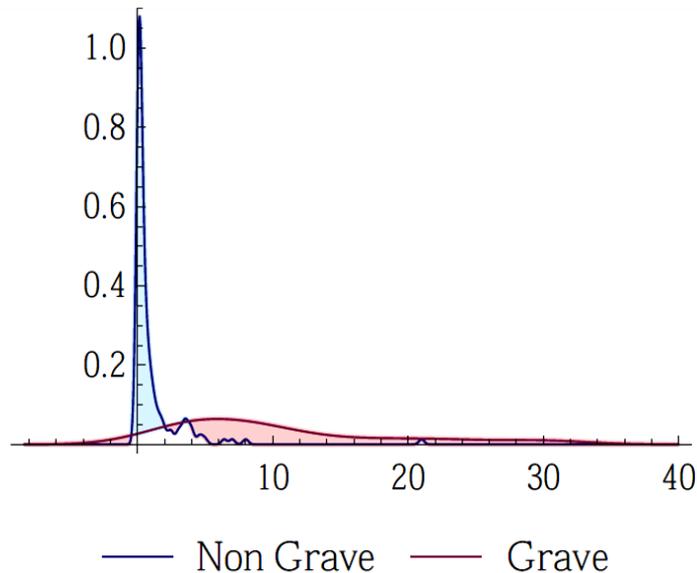
En ordonnée l'estimation de la distribution de la variable population (méthode par densité de noyau). En abscisse le nombre de plaquettes.

- Espèce plasmodiale

La totalité des cas graves étaient dus à *Plasmodium falciparum*.

- Parasitémie

La parasitémie était significativement plus élevée chez les patients présentant un paludisme grave. En moyenne, la parasitémie des cas graves était de 10.48% [min-max : 6.32 -14.65 ; écart type : 8.43] contre une moyenne de 1.01% pour les cas non graves [min-max : 0.73 - 1,3 ; écart type : 2.15] ( $p < 0.05$ ) (Figure 16).



**Figure 16. Taux de parasitémie.**

En ordonnée l'estimation de la distribution de la variable population (méthode par densité de noyau). En abscisse le pourcentage de parasitémie.

## 2.4 – TRAITEMENT

- Chimio-prophylaxie

Elle a été utilisée dans 3 cas de forme grave. 2 patients ont utilisé de la Chloroquine–Proguanil et un patient a utilisé de la Doxycycline.

Il y a eu 2 arrêts prématurés, seul un des patients sous Chloroquine–Proguanil a poursuivi régulièrement son traitement.

- Type de traitement curatif

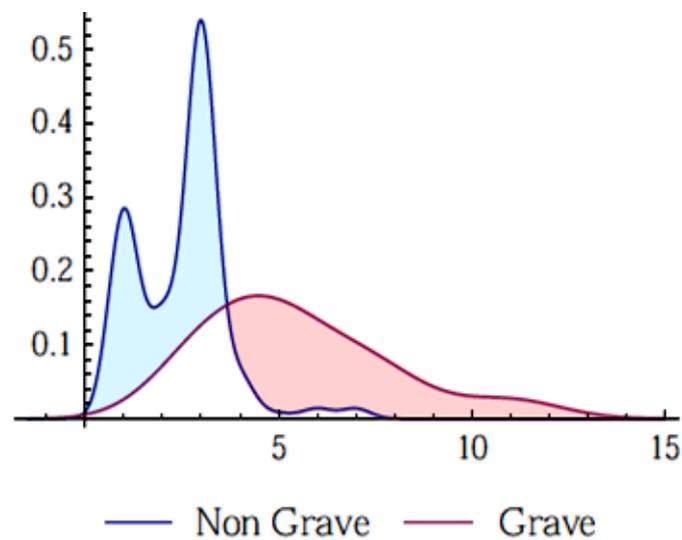
La totalité des patients présentant un cas grave ont reçu comme traitement de la Quinine ou un de ses dérivés :

- 6 patients ont reçu de la Quinine IV avec une dose de charge soit 46.2%,
- 5 patients ont reçu de la Quinine IV sans dose de charge soit 38.5%,

- 1 patient a reçu de la Quinine associé à un antibiotique soit 7.69%,
- Et 1 a reçu de la Mefloquine soit 7.69%.

- Durée de traitement curatif hospitalier

La durée du traitement curatif hospitalier était significativement plus élevée chez les patients présentant un paludisme grave. En moyenne, la durée d'hospitalisation pour les patients présentant une forme grave était de 5.5 jours [min-max : 4.26 – 6.74; écart type : 2.39] contre une moyenne de 2.49 jours pour les patients présentant une forme non grave [min-max : 2.33 – 2.65 ; écart type : 1.17] ( $p < 0.05$ ) (Figure 17).



**Figure 17. Durée de traitement.**

En ordonnée l'estimation de la distribution de la variable population (méthode par densité de noyau). En abscisse le nombre de jours.

2.5 – TABLEAU RECAPITULATIF DES FORMES GRAVES VERSUS NON GRAVES

	Paludisme grave	Paludisme non grave	p
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
Age (moyenne)	<b>52 ans</b>	<b>38 ans</b>	<b>&lt;0.05</b>
Sexe ratio H/F	1:6	2:2	ns
Pays de résidence endémique (%)	15.4	14.4	ns
Délai avant consultation (jours)	6.92	5.44	ns
<b>Type de séjour</b>			
Autochtone (%)	0	0.775	ns
Migrant (%)	42.9	68.2	ns
Militaire (%)	0	5.43	ns
Touriste (%)	57.1	25.6	ns
<b>Espèce plasmodiale</b>			
P. falciparum (%)	100	83.7	
P. vivax (%)	0	4.37	
P. ovale (%)	0	10	
P. malariae (%)	0	1.88	
P. knowlesi (%)	0	0	ns
<b>Caractéristiques biologiques</b>			
Parasitémie (%)	<b>10.48</b>	<b>1.01</b>	<b>&lt;0,005</b>
Taux d'hémoglobine (g/dL)	12.169	12.796	ns
Taux de plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	<b>42 620</b>	<b>110 580</b>	<b>&lt;0,005</b>
<b>Traitement</b>			
Durée d'hospitalisation (jours)	<b>5.5</b>	<b>2.49</b>	<b>&lt;0,005</b>

**Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des patients ayant présenté une forme grave ou non grave de paludisme d'importation.**

Les résultats correspondent aux moyennes des patients de chaque groupe.

ns = non significatif.

### 3. ÉVOLUTION DU PALUDISME D'IMPORTATION DEPUIS 2011

Nous avons ensuite comparé les patients diagnostiqués avant et après 2011 sur les critères colligés.

#### 3.1 – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET NATURE DU VOYAGE

Les patients présentant un paludisme d'importation avant et après 2011, ne présentaient pas de différence significative d'âge ni de sexe.

L'ethnicité n'était pas significativement différente.

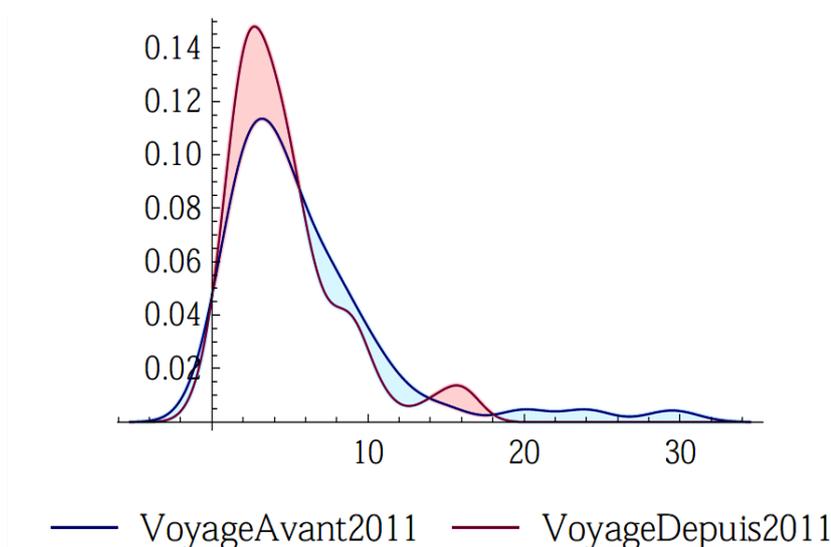
Le pays d'origine et le pays visité étaient comparables.

La nature du séjour ne présentait pas non plus de différence significative.

#### 3.2 – HISTOIRE DE LA MALADIE ET SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE

Le délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation, l'examen biologique et le début du traitement étaient très proches. Il n'y avait pas de différence significative entre avant (moyenne 5.98 jours) et après 2011 (moyenne 4.7 jours) ( $p=0.2$ ) (Figure 18).

A noter une tendance globale à la diminution de ce délai.



**Figure 18. Délai de consultation après l'apparition des symptômes avant/après 2011.**

En ordonnée l'estimation de la distribution de la variable population (méthode par densité de noyau). En abscisse le nombre de jours.

### 3.3 – DONNEES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET PARASITOLOGIQUES

- Etat clinique

Il n'y avait pas de différence significative du nombre de cas graves avant et après 2011.

- Formule sanguine

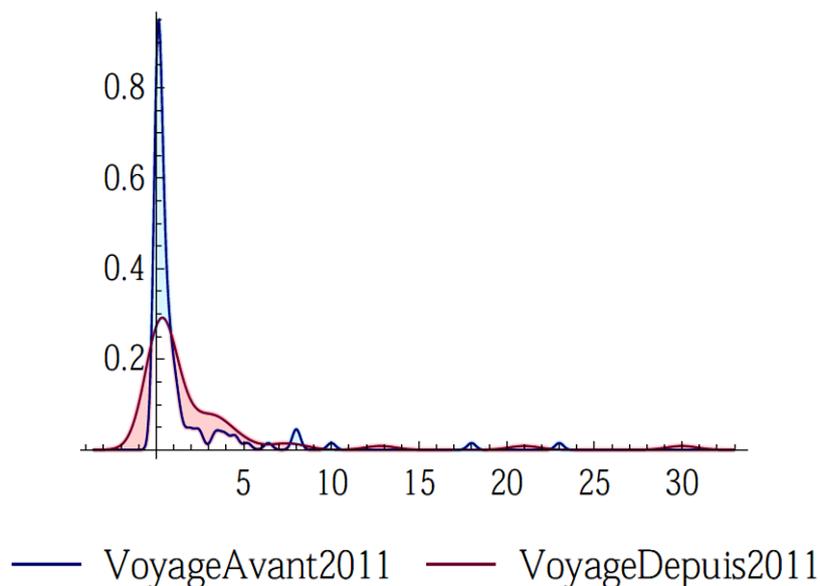
Il n'y avait pas de différence significative ni sur le taux d'hématies, d'hémoglobine, de leucocytes, ni sur le nombre de plaquettes entre avant et après 2011.

- Espece plasmodiale

Il n'y avait pas non plus de différence significative des espèces plasmodiales entre avant et après 2011.

- Parasitémie

Il existait une augmentation significative du taux de parasitémie avant et après 2011, avec une moyenne avant 2011 à 1.4% [min-max : 0.9 -1.91 ; écart type : 3.22] contre une moyenne de 2.46% après 2011 [min-max : 1.29 – 3.63 ; écart type : 5.18] ( $p < 0.05$ ) (Figure 19).



**Figure 19. Taux de parasitémie avant et après 2011.**

En ordonnée l'estimation de la distribution de la variable population (méthode par densité de noyau). En abscisse le pourcentage de parasitémie.

### 3.4 – TRAITEMENT

- Mesures prophylactiques

Les protections anti vectorielles en général, les répulsifs cutanés, les moustiquaires, la manière de prendre sa chimio-prophylaxie et le type de chimio-prophylaxie ne présentaient pas de différences significatives entre les deux périodes.

- Traitement curatif

L'Artémether – Luméfantrine : le Riamet® a fait son apparition. En effet, ce médicament a été mis sur le marché depuis novembre 2011. Il n'y a cependant pas eu de différence significative en termes de durée de traitement avant et après 2011, ni d'effets secondaires.

3.5 – TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS DE PALUDISME SELON LA PERIODE

	Avant 2011	Après 2011	p
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
Age	38	40	ns
Sexe ratio H/F	2:1	2:2	ns
Pays de résidence endémique (%)	12.2	19	ns
Caucasiens (%)	33	24.1	ns
Africains (%)	62.6	75.9	ns
Forme grave (%)	7,83	6,90	ns
Délai avant consultation (jours)	5,98	4,7	0,2
<b>Type de séjour</b>			
Autochtone (%)	0	2,22	ns
Migrant (%)	67	66,7	ns
Militaire (%)	4,40	6,67	ns
Touriste (%)	28,6	24,4	ns
<b>Espèce plasmodiale</b>			
P. falciparum (%)	83,50	87,90	ns
P. vivax (%)	5,22	1,72	ns
P. ovale (%)	9,57	8,62	ns
P. malariae (%)	1,74	1,72	ns
P. knowlesi (%)	0	0	ns
<b>Caractéristiques biologiques</b>			
Parasitémie (%)	1,4	2,46	<0.05
Taux d'hémoglobine (g/dL)	12.68	12.88	ns
Taux de plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	108 720	99 300	ns
Gamétocytes (%)	0	3.45	ns
Trophozoïtes et/ou schizontes (%)	97.4	94.8	ns
Frottis Négatif (%)	2.61	1.72	ns
<b>Traitement</b>			
Durée d'hospitalisation (jours)	2.61	2.91	ns

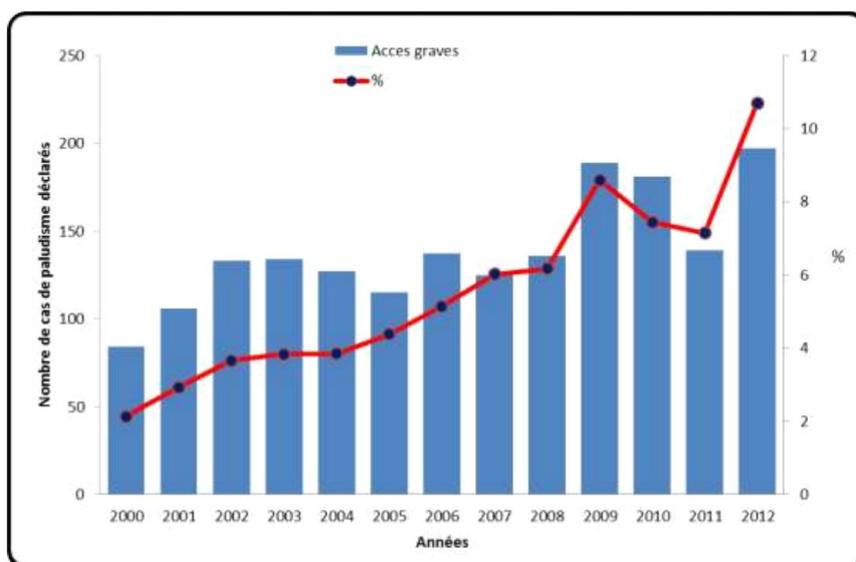
**Tableau 3. Comparaison des caractéristiques des patients ayant présenté un paludisme d'importation avant 2011 ou après 2011.**

Les résultats correspondent aux moyennes des patients de chaque groupe.

ns = non significatif.

## V. DISCUSSION

Alors que le nombre de cas de paludisme diminue de manière globale, les données nationales rendent compte d'un plus grand nombre de cas de paludisme grave d'importation au cours du temps. Le CNR paludisme a souligné cette augmentation entre 2000 et 2012 et plus particulièrement de 2011 à 2012 (Figure 20) (12).



**Figure 20. Evolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2012, d'après le rapport annuel du CNR paludisme de 2012.**

Si le nombre de cas de paludisme diminue alors que celui des cas graves augmente, il devient nécessaire de mieux caractériser les patients à risque de faire une forme grave de paludisme d'importation, afin d'améliorer leur prise en charge. L'épidémiologie des paludismes d'importation semble évoluer : l'augmentation du nombre de voyageurs, la fréquence de leurs déplacements et des variations dans la durée de leurs séjours pourrait en être la cause.

En pratique courante, il nous semblait notamment que la parasitémie au diagnostic de paludisme d'importation augmentait, et nous voulions savoir si d'autres paramètres étaient modifiés.

Nous avons donc réalisé cette étude pour tenter de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les caractéristiques des patients présentant un paludisme d'importation ?

- Quel est le profil type des patients présentant une forme grave de paludisme d'importation ?
- Y a-t-il une augmentation des parasitémies au moment du diagnostic de paludisme d'importation depuis 2011, et est-elle associée à des modifications d'autres paramètres ?

La totalité des patients diagnostiqués au CH de Tourcoing avec un paludisme d'importation durant la période 2007 à 2013 ont été inclus dans notre étude.

Les patients présentant un paludisme grave étaient significativement plus âgés que les patients présentant une forme non grave. Cette donnée est fréquemment retrouvée dans la littérature : ainsi, Bruneel et al en 2010 (18) ont déterminé trois facteurs prédictifs de décès liés à des formes graves de paludisme, dont le premier était l'âge. Une autre équipe en 2011 (19) a étudié des cas graves de paludisme d'importation de 1996 à 2003 : l'âge faisait partie des neuf facteurs retrouvés associés aux formes graves, avec un maximum de risque au-delà de 60 ans. Dans notre série, l'âge médian des cas graves était de 52.31 ans, contre 37.74 ans pour les cas non graves. Nous avons été surpris par la jeunesse des patients graves sans notion de terrain ou de co-pathologies. De façon similaire, l'étude de Phillips et al en 2009 (2) retrouvait un âge médian à 42 ans pour les cas graves, qui étaient significativement plus âgés que les cas non graves (âge médian à 38 ans).

Les paludismes graves s'accompagnaient, chez nos patients, d'une thrombopénie significativement plus marquée que dans les formes non graves (moyenne de 42 620 plaquettes/mm<sup>3</sup> versus 110 580/mm<sup>3</sup>, respectivement). Il s'agissait également d'une donnée retrouvée fréquemment dans la littérature (20) (21). La question d'intégrer la thrombopénie comme critère de gravité a fait débat. En effet, c'est uniquement la CIVD, et non la thrombopénie isolée, qui est actuellement considérée comme un critère de gravité du paludisme selon l'OMS.

L'absence d'anémie dans les formes simples ou graves n'était pas surprenante, l'anémie étant rarement retrouvée dans les cas de paludisme d'importation dans la littérature. Dans l'étude de Roberts et al (22), l'anémie était cependant plus marquée lors de la présence de gamétocytes au moment du diagnostic ou lors du traitement. Elle résulterait de plusieurs cycles érythrocytaires et donc d'une infection évoluant depuis plus longtemps, asymptomatique dans un premier temps, laissant le temps au parasite de passer d'un cycle à l'autre. Dans un deuxième temps, le patient

deviendrait symptomatique, le *Plasmodium* serait alors déjà au stade gamétocytaire. La maladie serait donc subaiguë et l'anémie aurait le temps d'apparaître, secondaire à la lyse des hématies par le parasite.

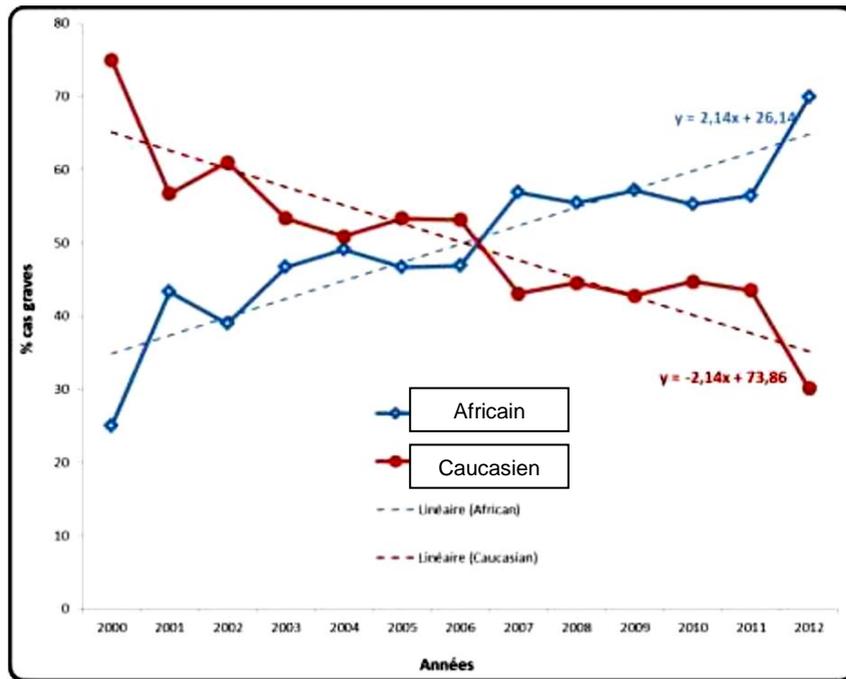
Comme attendu, les patients ayant fait un paludisme grave présentaient une parasitémie plus élevée et nécessitaient un temps de traitement plus long que pour les cas non graves dans notre étude.

En raison de l'idée communément admise de prémunition, il est habituellement attendu que les patients originaires et surtout résidents en pays d'endémie fassent moins de formes graves. Dans la majorité des cas, les équipes étudiant les formes graves de paludisme relataient un effet protecteur du résidanat en zone impaludée, cependant cette protection diminue puis disparaît lors d'un séjour prolongé en zone non endémique. La notion d'immunité partielle éphémère est donc à rappeler et à expliquer en consultation pré-voyage.

Ainsi, sont observés des paludismes graves chez des patients originaires de zones palustres mais qui retournent, pour la première fois, voir leur famille après 20 à 30 ans de vie en France. Ces patients redevenus « naifs » de toute prémunition sont peu observants quant aux méthodes de prévention et s'exposent à l'infection sans conscience du risque.

Les données nationales du CNR palu illustrent d'ailleurs, depuis 2007, une inversion de la proportion de cas de paludismes graves chez les caucasiens par rapport aux africains, avec actuellement de plus en plus de cas survenant chez des patients africains (Figure 21) (12).

Même si notre étude ne confortait pas ces données, possiblement en raison d'un effectif restreint, ce phénomène reste préoccupant. Notre responsabilité dans notre région est de ne pas rejoindre ces données nationales, et donc de prévenir le maximum de cas de paludisme grave d'importation en particulier chez le non caucasien, car ces cas représentent aujourd'hui une proportion non négligeable de l'ensemble des cas graves de paludisme d'importation. L'éducation du voyageur est ici essentielle, afin d'expliquer aux patients la disparition de leur « protection » contre le paludisme, cette notion de protection restant souvent ancrée dans l'inconscient collectif.



**Figure 21. Evolution en pourcentage des cas graves de paludisme d'importation en fonction de l'origine ethnique africaine ou caucasienne de 2000 à 2012.**

D'après le rapport annuel du CNR paludisme de 2012.

Plusieurs explications peuvent être proposées pour essayer de comprendre cette inversion de tendance. La remise en question de la notion de prémunition nous semble majeure. L'homogénéisation des statuts immunitaires en raison de migrations de populations et du développement urbain des pays d'endémie, ainsi que le type d'exposition selon la nature de séjour restent également des facteurs essentiels.

Concernant l'immunité vis-à-vis du paludisme, dans l'étude de Philipps et al en 2009 (2), il persistait une réduction du risque de faire une forme grave chez les patients africains, quel que soit leur pays d'origine et leur pays de résidence et donc quel que soit leur statut immunitaire – remettant en doute la notion d'immunité partielle. Par ailleurs, Roberts et al (22) ne trouvaient pas de forme grave chez des patients supposés naïfs de toute infection. Dans l'étude de Bunn et al (23), il n'y avait pas de différence significative en terme de nombre de formes graves entre les patients naissant et vivant en pays d'endémie, et les patients d'origine et résidents du Royaume-Uni. Ils l'expliquaient par plusieurs facteurs : l'absence de contrôle objectif de cette immunité, l'urbanisation progressive des pays impaludés freinant l'expansion des vecteurs, et un regroupement non homogène des patients (notamment, étaient inclus dans la catégorie des patients considérés comme « immuns », des patients

ayant un mode de vie rural donc fréquemment en contact avec le parasite, et des patients vivant en milieu urbanisé). Ils n'avaient pourtant pas inclus de patients correspondant au statut de « semi immuns », catégorie qui semblait la moins homogène.

Néanmoins, si la notion d'immunité ne permet pas d'expliquer à elle seule la survenue de formes graves, d'autres facteurs peuvent entrer en jeu. Par exemple, dans l'étude de Roberts et al (22), les auteurs se sont concentrés sur le taux de gamétocytes au moment du diagnostic et lors du traitement. Ils ont pu montrer que s'il existait déjà des gamétocytes lors du diagnostic, la maladie était plus évoluée et donc plus grave. La progression du parasite est dans ces cas plus longtemps asymptomatique, mais le mécanisme de ce phénomène n'est pas encore bien compris.

Dans notre étude, nous avons donc observé que le profil des patients présentant un paludisme d'importation grave était caractérisé par un âge plus avancé que les non graves, une parasitémie plus élevée, une thrombopénie plus profonde, un traitement plus long, et l'absence d'impact du pays d'endémie, de résidence ou de l'ethnie.

Par ailleurs, nous avons constaté une augmentation de la parasitémie de nos patients de 1.4% en moyenne avant 2011 à 2.46% après 2011, sans augmentation de la proportion de formes graves. Cette observation concorde avec les données du CNR palu, qui retrouvait également une augmentation de la parasitémie en 2012 (Tableau 4). Il existait également d'après leurs données une augmentation des autres critères de paludisme grave, mais de façon moins marquée.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
<b>Associations de signes</b>	<b>132</b>	<b>123</b>	<b>131</b>	<b>182</b>	<b>170</b>	<b>132</b>	<b>123</b>	<b>993</b>
Parasitémie > 4% isolée	2	0	3	3	4	0	37	49
Hémoglobine < 5 ou 8 isolée	0	0	0	0	1	0	2	3
Créatininémie isolée	0	0	0	1	1	0	4	6
Bilirubine totale >= 50 isolée	1	0	0	1	0	1	4	7
Autre(s) critère(s) isolé(s)	0	0	1	2	3	0	6	12
Troubles de la conscience isolée	1	0	1	1	1	1	16	21
Etat de choc isolé	0	0	0	1	1	0	2	4
Ictère isolé	0	1	0	0	0	1	3	5
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>124</b>	<b>136</b>	<b>191</b>	<b>181</b>	<b>135</b>	<b>197</b>	<b>1100</b>

**Tableau 4. Détail des accès graves**

Accès graves avec signe de gravité isolé versus accès graves avec association de signes de gravité selon les années de 2006 à 2012, d'après le rapport annuel du CNR paludisme de 2012.

Dans notre cohorte, les patients ont tous été diagnostiqués dans le même centre, par le même biologiste, et avec la même méthode : les différences observées ne peuvent donc pas être expliquées par un aléa technique. L'augmentation de la parasitémie n'était pas non plus liée à une augmentation des cas graves dans notre série.

L'augmentation de la parasitémie pourrait donc être liée à une baisse de l'immunité contre le paludisme, ou encore à une augmentation de l'agressivité des souches de *Plasmodium*.

La variabilité de l'immunité partielle pourrait être secondaire à la diminution des cas de paludisme de manière globale, en raison du développement de l'urbanisation qui n'est pas propice au développement des vecteurs mais également à l'amélioration des méthodes de prévention de la transmission.

De plus, la prédisposition génétique pourrait jouer ici un rôle important : l'allèle HLA DRB1-04, notamment, est responsable d'un risque élevé de paludisme sévère (24) (25) (26). Le *Plasmodium* existe depuis environ 3 millions d'années en Afrique de l'Est, donc nous pouvons considérer qu'il a un âge similaire à celui de l'humanité (7 millions d'années). Il y a probablement eu une co-évolution de l'homme et du paludisme, rendant cet allèle très rare en Afrique (27). Cependant, aujourd'hui, puisque le paludisme est moins fréquent, que les formes graves sont moins mortelles et que les flux de migrations s'accroissent, cet allèle pourrait être retrouvé plus fréquemment.

Le développement de traitements de plus en plus efficaces pourrait, d'autre part, sélectionner des souches de *Plasmodium* plus agressives (28).

Ces données épidémiologiques nous ont amenés à nous poser un certain nombre de questions dans notre pratique clinique, et à établir plusieurs mises en garde.

Ainsi, parmi les patients présentant un paludisme au retour de voyage, les patients âgés de plus de 40 ans semblent à risque plus élevé de développer une forme grave de paludisme et doivent être monitorés de manière optimale.

Les patients originaires de pays d'endémie ne doivent plus être considérés comme protégés, ils présentent un risque non négligeable de forme grave et la prudence reste donc de mise.

Bien que la thrombopénie ne soit pas actuellement un signe de gravité du paludisme selon l'OMS, elle doit être un des éléments clefs à déceler et à prendre en compte

dans l'évaluation des patients. Il s'agit d'un reflet de l'état clinique, sans être un critère de sévérité à proprement parler.

Par ailleurs, nous constatons une augmentation des formes graves au niveau national (12) sans augmentation de la mortalité, ce qui semble suggérer que notre prise en charge des patients présentant un paludisme est satisfaisante.

## VI. CONCLUSION

Les buts de ce travail étaient multiples : mieux caractériser les patients présentant un paludisme d'importation et en particulier les patients présentant une forme grave, vérifier l'augmentation des parasitémiés au diagnostic de paludisme d'importation et enfin chercher des modifications associées à d'autres paramètres.

Dans notre cohorte, les caractéristiques des patients ayant présenté un paludisme d'importation étaient habituelles : deux tiers des patients étaient africains, 75% des patients étaient nés en Afrique mais 72% vivaient en France, les deux tiers des patients étaient des migrants, la majorité des infections étaient à *P. falciparum*.

Concernant le paludisme grave d'importation, le patient type était âgé de plus de 50 ans, sans autre distinction évidente (sexe, pays d'origine ou de résidence, ethnie, type ou durée du séjour, éventuelle prémunition...). Les cas graves présentaient par ailleurs une parasitémie plus élevée, une thrombopénie plus marquée ainsi qu'un temps de traitement plus long. La thrombopénie était constante et, bien que non comprise dans les critères de gravité, doit imposer la vigilance clinique, la précocité de confirmation parasitologique et un traitement immédiat.

Nous avons pu mettre en évidence une augmentation des taux de parasitémie depuis 2011 dans notre série. Ceci conforte les données nationales, et renforce la parasitémie comme critère de gravité majeur, imposant une prise en charge précoce et adaptée. Ces parasitémiés plus élevées peuvent être liées à l'absence ou la perte de toute prémunition antérieure (migrants vivant en France de longue date) ou à une surexposition à l'impaludation (absence de mesures anti-vectorielles ...).

Ainsi, une origine africaine ne doit pas être considérée comme un facteur protecteur, en revanche l'âge, la thrombopénie et surtout la parasitémie doivent être pris en compte dans l'évaluation des paludismes d'importation.

Notre responsabilité est plus que jamais double : une prévention antipaludique personnalisée en pré-voyage d'une part ; et un diagnostic précoce de paludisme pour tout patient fébrile au retour d'autre part. La quantification et la cinétique de la parasitémie restent primordiales pour adapter le traitement et la surveillance du paludisme. Cette prévention a sans doute joué un rôle dans la baisse des cas de paludisme d'importation malgré l'augmentation des voyages en zones impaludées.



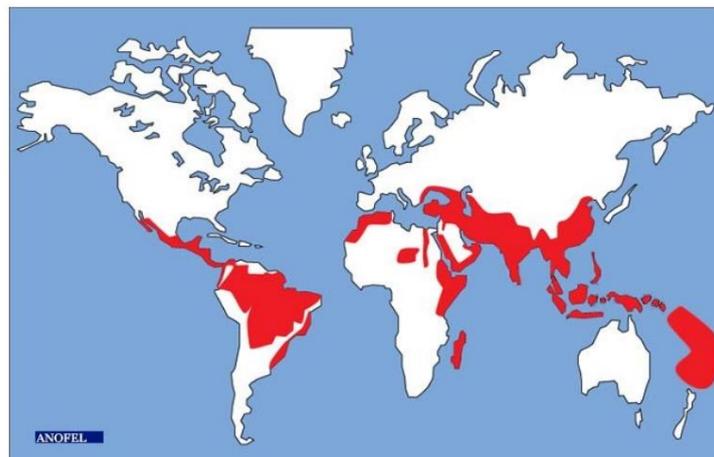
## VII. ANNEXES

D'après le CDRom ANOFEL, 4ème version.

Principaux foyers du paludisme à *P. falciparum*



Principaux foyers du paludisme à *P. vivax*



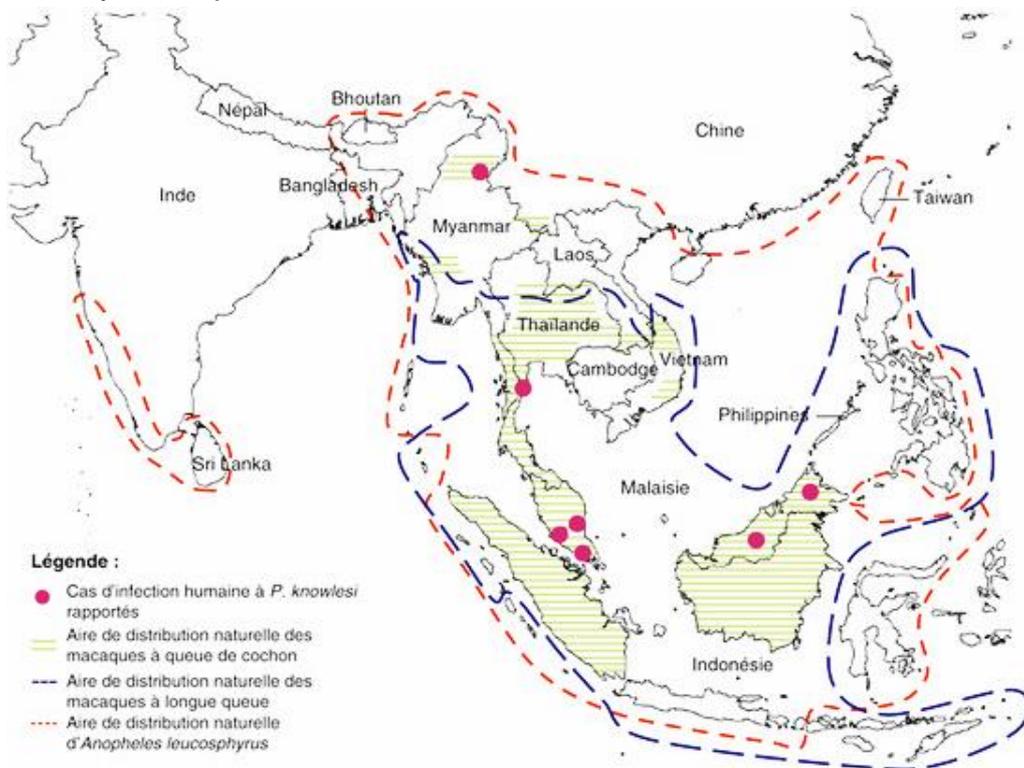
Principaux foyers du paludisme à *P. ovale*



## Principaux foyers du paludisme à *P. malariae*



## Principaux foyers du paludisme à *P. knowlesi*



## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Rason MA. Diagnostic biologique du paludisme [Internet]. Institut Pasteur de Madagascar; 2009. Disponible sur: [http://www.slideshare.net/atelier-paludisme/fac-09-rasonmarieange?utm\\_source=slideshow02&utm\\_medium=ssemail&utm\\_campaign=share\\_slideshow\\_loggedout](http://www.slideshare.net/atelier-paludisme/fac-09-rasonmarieange?utm_source=slideshow02&utm_medium=ssemail&utm_campaign=share_slideshow_loggedout)
2. Phillips A, Bassett P, Szeki S, Newman S, Pasvol G. Risk Factors for Severe Disease in Adults with Falciparum Malaria. *Clin Infect Dis*. 4 janv 2009;48(7):871-878.
3. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, (ANOFEL). Paludisme. 2014.
4. Société De Pathologie Infectieuse De Langue Française, SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum : recommandations pour la pratique clinique 2007 [Internet]. 2007. Disponible sur: [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf)
5. Haynes RK, Cheu K-W, N'Da D, Coghi P, Monti D. Considerations on the mechanism of action of artemisinin antimalarials: part 1--the « carbon radical » and « heme » hypotheses. *Infect Disord Drug Targets*. août 2013;13(4):217-277.
6. Faurant C. From bark to weed: The history of artemisinin. *Parasite*. août 2011;18(3):215-218.
7. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med*. oct 2011;17(10):1217-1220.
8. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med*. 11 déc 2008;359(24):2619-2620.
9. Jambou R, Legrand E, Niang M, Khim N, Lim P, Volney B, et al. Resistance of Plasmodium falciparum field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. *Lancet*. 3 déc 2005;366(9501):1960-1963.
10. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*. 27 sept 2005;366(9487):717-725.
11. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos J-P, et al. The Clinical Spectrum of Severe Imported Falciparum Malaria in the Intensive Care Unit: Report of 188 Cases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 2003;167(5):684-689.

12. Centre national de référence du Paludisme. Rapport annuel d'activités 2012. 2013.
13. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11:328.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Immigrants Returning Home to Visit Friends & Relatives (VFRs) - Chapter 8 - 2014 Yellow Book | Travelers' Health | CDC [Internet]. [cité 12 avr 2014]. Disponible sur: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-8-advising-travelers-with-specific-needs/immigrants-returning-home-to-visit-friends-and-relatives-vfrs>
15. Barnett ED, MacPherson DW, Stauffer WM, Loutan L, Hatz CF, Matteelli A, et al. The visiting friends or relatives traveler in the 21st century: time for a new definition. *J Travel Med.* juin 2010;17(3):163-170.
16. Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 nov 2006;43(9):1185-1193.
17. Centre national de référence du Paludisme. Rapport annuel d'activités 2011. 2012.
18. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira J-P, Peytel E, et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One.* 2010;5(10):e13236.
19. Seringe E, Thellier M, Fontanet A, Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, et al. Severe imported Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* mai 2011;17(5):807-813.
20. Robinson P, Jenney AW, Tachado M, Yung A, Manitta J, Taylor K, et al. Imported malaria treated in Melbourne, Australia: epidemiology and clinical features in 246 patients. *J Travel Med.* avr 2001;8(2):76-81.
21. Antinori S, Cigardi B, Galimberti L, Orlando G, Schifanella L, Milazzo L, et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med.* déc 2011;18(6):379-385.
22. Roberts CH, Armstrong M, Zatyka E, Boadi S, Warren S, Chiodini PL, et al. Gametocyte carriage in Plasmodium falciparum-infected travellers. *Malar J.* 2013;12(1):31.
23. Bunn A, Escombe R, Armstrong M, Whitty CJM, Doherty JF. Falciparum malaria in malaria-naïve travellers and African visitors. *QJM Mon J Assoc Physicians.* oct 2004;97(10):645-649.
24. Osafo-Addo AD, Koram KA, Oduro AR, Wilson M, Hodgson A, Rogers WO. HLA-DRB1\*04 allele is associated with severe malaria in northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2008;78(2):251-255.

25. Hananantachai H, Patarapotikul J, Ohashi J, Naka I, Looareesuwan S, Tokunaga K. Polymorphisms of the HLA-B and HLA-DRB1 genes in Thai malaria patients. *Jpn J Infect Dis.* févr 2005;58(1):25-28.
26. Urban BC, Hien TT, Day NP, Phu NH, Roberts R, Pongponratn E, et al. Fatal *Plasmodium falciparum* malaria causes specific patterns of splenic architectural disorganization. *Infect Immun.* avr 2005;73(4):1986-1994.
27. May J, Meyer CG, Kun JF, Lell B, Luckner D, Dippmann AK, et al. HLA class II factors associated with *Plasmodium falciparum* merozoite surface antigen allele families. *J Infect Dis.* avr 1999;179(4):1042-1045.
28. Pollitt LC, Huijben S, Sim DG, Salathé RM, Jones MJ, Read AF. Rapid response to selection, competitive release and increased transmission potential of artesunate-selected *Plasmodium chabaudi* malaria parasites. *PLoS Pathog.* avr 2014;10(4):e1004019.

**AUTEUR : Nom : CANNESSON**

**Prénom : Olivier**

**Date de Soutenance : Mardi 17 juin 2014**

**Titre de la Thèse :** Evolution de la parasitémie au moment du diagnostic des paludismes d'importation dans le Nord Pas de Calais

**Thèse – Médecine – Lille 2014**

**Cadre de classement : DES Médecine Générale**

**Mots-clés :** Paludisme d'importation, Facteurs de gravité, parasitémie

**Résumé :** Introduction : Les nouvelles molécules curatives et le diagnostic précoce du paludisme contribuent à la baisse des formes graves, cependant sa prise en charge (PEC) optimale reste une priorité. Or, on observe des modifications des profils épidémiocliniques des paludismes, avec en particulier un doute sur des parasitémies plus élevées au diagnostic de paludisme d'importation. Nous avons donc voulu dans cette étude tenter de vérifier cette augmentation des parasitémies, chercher une association avec d'autres critères de gravité, et ainsi analyser le profil type des patients présentant une forme grave de paludisme d'importation.

Méthode : 173 patients ayant un diagnostic biologique de paludisme, au retour d'une zone impaludée (paludisme d'importation), diagnostiqués au Centre Hospitalier de Tourcoing ou secondairement transférés, ont été inclus. Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies de manière prospective à partir des déclarations de cas transmises au CNR de 2007 à 2013, et analysées rétrospectivement.

Résultats : 13 patients sur 173 (7,5 %) ont présenté un paludisme grave. Ces patients étaient plus âgés que les patients ayant fait une forme non grave (moyenne 52 ans versus 38 ans,  $p < 0.05$ ), présentaient une parasitémie moyenne plus élevée (10.48% versus 1.01%,  $p < 0.05$ ), une thrombopénie plus marquée (moyenne 42 620 plaquettes/mm<sup>3</sup> versus 110 580/mm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ), ainsi qu'un temps de traitement plus long (5.5 jours versus 2.49 jours,  $p < 0.05$ ). Il n'y avait pas de différence significative quant au pays d'origine, de résidence ni d'ethnie entre les cas graves et les non graves. Par ailleurs, les données confirment une augmentation significative de la parasitémie avec une moyenne de 1.4% avant 2011 et de 2.46% après 2011 ( $p < 0.05$ ).

Conclusion : Dans notre région, le profil du patient faisant un paludisme grave est un âge de plus de 50 ans, sans autre distinction évidente (sexe, type ou durée du séjour, prémunition...). La thrombopénie plus marquée, bien que non comprise dans les critères de gravité, doit être prise en compte. La parasitémie plus élevée conforte les données nationales et demeure un critère de gravité majeur, imposant une PEC précoce et adaptée. Son augmentation peut être liée à l'absence ou la perte d'une prémunition antérieure ou à une surexposition à l'impaludation. La quantification et la cinétique de la parasitémie restent primordiales pour adapter le traitement et la surveillance du paludisme.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Boualem SENDID  
Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY  
Monsieur le Docteur Nicolas ETTAHAR

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Faïza AJANA