



HAL
open science

Description des cas de paludisme et apports des combinaisons à base d'Artemisinine dans la prise en charge des patients au Centre Hospitalier de la Côte Basque de 2010 à 2015

Émilie Tuillon

► **To cite this version:**

Émilie Tuillon. Description des cas de paludisme et apports des combinaisons à base d'Artemisinine dans la prise en charge des patients au Centre Hospitalier de la Côte Basque de 2010 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01336294

HAL Id: dumas-01336294

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01336294>

Submitted on 22 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°79

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 Mai 2016

Par Emilie TUAILLON

Née le 24 Novembre 1986

**DESCRIPTION DES CAS DE PALUDISME ET APPORTS DES COMBINAISONS A BASE
D'ARTEMISININE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AU CENTRE
HOSPITALIER DE LA COTE BASQUE DE 2010 A 2015**

Directeur de thèse : Docteur Marc-Olivier VAREIL

MEMBRES DU JURY

| | |
|---|-----------|
| Monsieur le Professeur Denis MALVY | Président |
| Monsieur le Professeur Didier NEAU | Juge |
| Madame le Docteur Isabelle ACCOCEBERRY, MCU | Juge |
| Monsieur le Docteur Charles CAZANAVE | Juge |
| Monsieur le Docteur Bruno LEPLAIDEUR | Juge |
| Monsieur le Docteur Marc-Olivier VAREIL | Directeur |

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Denis MALVY,

Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse. Je vous remercie de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Merci d'avoir trouvé le temps de juger celui-ci au milieu de votre planning probablement déjà très chargé à cette époque de l'année !

Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur de Docteur Marc-Olivier VAREIL,

Pour avoir accepté de diriger ce travail.

J'aurais beau te dire 1000 fois « merci », ce ne serait toujours pas assez pour ce que tu as fait pour moi. Merci d'avoir été mon chef pendant 6 mois à Bayonne en Maladies Infectieuses, et de m'avoir appris la rigueur. Merci pour les 4 mois passés de travail acharné, d'avoir su me diriger, m'orienter, pris sur ton temps personnel, tes week-ends et jours fériés ! Merci d'avoir cru, malgré un timing ultra serré, que cette thèse était réalisable ! Je n'ai pas non plus assez de mots pour dire tout ce que je pense de toi (selon moi, un génie ! mais aussi quelqu'un d'adorable, admirable, respectable...). Tu seras évidemment toujours le bienvenu à la Réunion si l'envie t'en prend. Merci encore pour tout Marco. Et oui, je suis fière de ce travail ;)

A Madame le Docteur Isabelle ACCOCEBERRY,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse, et d'en avoir fait le rapport en un temps record... ! Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de vous connaître d'avantage, et c'est à mon grand regret, au vu de votre réputation et de l'éloge que l'ont m'a souvent fait de vous.

A Monsieur le Docteur Charles CAZANAVE,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail. Je vous prie d'accepter ma respectueuse considération et mon profond respect.

C'est à mon grand regret que je n'ai pas non plus eu le privilège de vous connaître d'avantage.

A Monsieur le Docteur Bruno LEPLAIDEUR,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour ces 6 mois de SASPAS dans ton cabinet, qui m'ont appris ce qu'était réellement la médecine générale. Merci pour ta pédagogie, ta gentillesse et de m'avoir donné confiance.

A Madame le Docteur Fanny MENARD DEROURE,

Merci de m'avoir donné la liste de tous les cas de paludisme au CHCB, sans quoi cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A toute ma famille, et plus particulièrement

Ma maman, qui a toujours cru bien plus en moi que moi même. Merci de toujours me pousser dans mes retranchements. « Jamais comme les autres, jamais dans l'ordre, toujours au dernier moment, et sous pression », tu as raison, c'est un peu ce qui me définit... mais sinon ce ne serait pas drôle ! N'empêche que je l'ai soutenue cette thèse, même si c'était difficile à envisager vu le timing, je te l'accorde. Merci d'avoir pris le temps de la relire pour corriger mes fautes d'orthographe, merci pour ton soutien sans faille 😊

Mon papa, pour sa présence en ce dernier mois de Mai, pour avoir vécu chaque rebondissement en direct et pour m'avoir fait la cuisine et encouragé.

Mon frère Éric, qui me soutient aussi à distance et que je ne vois pas assez à mon goût ! Merci d'être présent en ce jour important 😊

Merci pour votre soutien ses 29 dernières années ! Merci d'être une famille formidable et la meilleure de toute !

A Claude et Pierre, chez qui j'ai commencé à habiter en arrivant sur Bordeaux et qui m'ont de nouveau accueilli en ce dernier mois de Mai. La boucle est bouclée ! Merci à toi Pierre, pour l'organisation de la soirée ;))

A mes amis,

A Pauline, ma meilleure amie. Merci de partir avec moi à l'aventure pendant 5 mois ! Il faut bien avouer que ce voyage, c'était la carotte qui a fait que j'ai pu finir cette thèse quand le courage me manquait !! A nous la vraie vie ! où notre plus gros stress sera de trouver des vagues, et bien sûr de ne pas rater l'avion ! Merci pour cette soirée de coloriage ;) et merci d'avoir relu ma thèse, corriger mes fautes d'orthographe, et de m'avoir préparé à l'oral ! Bref merci d'avoir toujours été présente !

A Anne-So et Mathi, mes deux colocataires du moment, qui ont vécu dans les moindres détails l'avancée des choses, les rebondissements, et qui m'ont supporté ! Merci pour cette année de colocation (Mathi, un an et demi tout de même !), et d'avoir rendu ces derniers mois agréables malgré la pression. Grace à vous, j'ai pu relativiser, et travailler toujours dans la joie et la bonne humeur. Merci Mathi San, d'avoir su me faire rire (même si on sait tous les deux que c'est parce que je suis bon public... !) et merci d'avoir souvent fait la cuisine ! Anne-So, merci pour tes soupes et tes quiches, les « marches rapides » et les encouragements ;) La procrastination a laissé place à la détermination dans cet appartement ! Bon allé, faut pas se mentir ça procrastine des fois quand même un peu.. ! bref merci à vous deux !

A toutes mes copines de longue date qui ont cru en moi,

Leslie qui m'a toujours encouragé et accueilli quand j'en ai eu besoin. Merci d'avoir su me changer les idées, m'apaiser et me rassurer quand le stress était à son apogée !

Laeti, pour ta joie de vivre, et nos petites sessions surf partagées et bien méritées. Et félicitation pour le mariage ! On se souviendra longtemps de ce mois de Mai 2016 ;)

A toutes celles de la Réunion et d'ailleurs, Débo, Gaëlle, Hélène, et Cécile.

A mes anciens co-internes, mes anciens chefs et maîtres de stage,

A tous ceux présents aujourd'hui, à cette fine équipe de réunionnais-bordelais

A tous ceux que j'ai pu croiser sur mon parcours et qui m'ont permis de devenir celle que je suis aujourd'hui.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| SOMMAIRE | 7 |
| LISTE DES FIGURES | 10 |
| LISTE DES TABLEAUX | 12 |
| ABREVIATIONS..... | 13 |
| RESUME | 14 |
| INTRODUCTION | 15 |
| 1. GENERALITES..... | 16 |
| 1.1. Définition et historique du paludisme..... | 16 |
| 1.2. Agent causal | 19 |
| 1.2.1. Espèces plasmodiales | 19 |
| 1.2.2. Cycle parasitaire | 19 |
| 1.3. Epidémiologie..... | 22 |
| 1.3.1. Répartition géographique | 22 |
| 1.3.2. Paludisme d'importation..... | 22 |
| 1.3.3. Réservoir des parasites..... | 24 |
| 1.3.4. Transmission..... | 24 |
| 1.3.5. Progrès vers l'élimination..... | 24 |
| 1.4. Physiopathologie | 27 |
| 1.5. Notion de prémunition..... | 27 |
| 1.6. Clinique..... | 28 |
| 1.6.1. Délai d'incubation..... | 28 |
| 1.6.2. Notion d'exposition | 28 |
| 1.6.3. Forme commune | 29 |
| 1.6.4. Formes graves | 29 |
| 1.6.5. Forme bilieuse hémoglobinurique | 31 |
| 1.7. Biologie..... | 32 |
| 1.7.1. Examens d'orientation | 32 |
| 1.7.2. Examens de confirmation..... | 32 |
| 1.7.3. Biologie moléculaire | 36 |
| 1.8. Diagnostic différentiel | 36 |

| | | |
|---------|---|----|
| 1.9. | Attitude thérapeutique | 37 |
| 1.9.1. | Description des antipaludiques | 37 |
| 1.9.2. | Indication..... | 38 |
| 1.9.3. | Résistance aux nouveaux antipaludiques..... | 39 |
| 1.9.4. | Suivi du traitement..... | 40 |
| 1.10. | Prévention | 41 |
| 1.10.1. | Protection contre les piqûres d’anophèles..... | 41 |
| 1.10.2. | Résistance aux insecticides..... | 41 |
| 1.10.3. | Protection médicamenteuse | 41 |
| 1.10.4. | Traitement présomptif d’urgence (ou de réserve)..... | 43 |
| 1.10.5. | Cas particulier de la femme enceinte..... | 44 |
| 1.11. | Prise en charge du paludisme et utilisation des ACT en France | 44 |
| 2. | MATERIEL ET METHODES | 46 |
| 2.1. | Type d’étude | 46 |
| 2.2. | Objectif principal | 46 |
| 2.3. | Population | 46 |
| 2.3.1. | Critères d’inclusion | 46 |
| 2.3.2. | Critères de jugement..... | 47 |
| 2.4. | Recueil de données | 47 |
| 2.4.1. | Données individuelles sociodémographiques, et clinique | 47 |
| 2.4.2. | Données biologiques | 48 |
| 2.5. | Analyse statistique | 49 |
| 2.5.1. | Principes | 49 |
| 2.5.2. | Analyse univariée | 50 |
| 2.5.3. | Analyse multivariée | 50 |
| 2.5.4. | Gestion des données manquantes | 51 |
| 3. | RESULTATS | 53 |
| 3.1. | Analyse descriptive de la population de tous les cas de paludisme au CHCB | 53 |
| 3.1.1. | Incidence annuelle des cas de paludisme | 53 |
| 3.1.2. | Répartition mensuelle des cas de paludisme | 54 |
| 3.1.3. | Espèces à l’origine des cas de paludisme | 55 |
| 3.1.4. | Origine des cas de paludisme | 57 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.1.5. | Description des traitements utilisés pour traiter les cas de paludisme au CHCB, toutes espèces confondues, de 2010 à 2015 | 59 |
| 3.1.6. | Description de la population de tous les cas de paludisme..... | 64 |
| 3.2. | Comparaison des deux groupes ACT et Non ACT pour les cas <i>P. falciparum</i> | 70 |
| 3.2.1. | Description socio-démographique et clinique de la population des groupes ACT et Non ACT | 70 |
| 3.2.2. | Caractéristiques biologiques à l'inclusion des groupes ACT et Non ACT | 73 |
| 3.2.3. | Comparaisons des délais d'apyrexie et des durées d'hospitalisation entre les groupes ACT et Non ACT | 74 |
| 3.2.4. | Synthèse de l'histoire naturelle des cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> en fonction des groupes ACT et Non ACT | 75 |
| 3.2.5. | Critère de jugement principal : comparaison des durées d'hospitalisation pour les cas <i>P. falciparum</i> | 77 |
| 3.2.6. | Critères de jugement secondaires : comparaison des délais d'apyrexie, et comparaison de la probabilité d'apyrexie à J1 après administration du traitement antipaludique, et de la probabilité d'être sorti à J3, pour les cas <i>P. falciparum</i> | 78 |
| 3.2.7. | Variation des paramètres biologiques entre J0 et J3 pour les cas <i>P. falciparum</i> entre les deux groupes ACT et Non ACT..... | 80 |
| 3.3. | Analyses univariée et multivariée | 81 |
| 4. | DISCUSSION | 85 |
| 5. | CONCLUSION | 97 |
| | BIBLIOGRAPHIE..... | 98 |
| | ANNEXES | 105 |
| | Serment d'Hippocrate | 112 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: Chronologie des antipaludiques (10) | 17 |
| Figure 2: Cycle parasitaire chez l'homme (15) | 21 |
| Figure 3: Répartition géographique du paludisme, d'après les données de l'OMS en 2013 (16) . | 22 |
| Figure 4: Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, en France métropolitaine de 1996 à 2014. (17) | 23 |
| Figure 5: Prévalence du paludisme à <i>P. falciparum</i> chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, entre 2000 et 2015 (13) | 26 |
| Figure 6: Critères de gravité du paludisme à <i>P. falciparum</i> (tableau d'origine issu de la conférence de consensus de SPILF, 2007).(20) | 30 |
| Figure 7: Caractéristiques des TDR du paludisme (18)..... | 34 |
| Figure 8: Top 3 des causes de syndrome fébrile les plus fréquentes au retour de voyage, d'après le réseau Géosentinel, entre 2007 et 2011 (issu le la revue du praticien, volume 65, avril 2015) (23) | 36 |
| Figure 9: Diagnostics à évoquer en priorité en fonction des signes associés à la fièvre | 37 |
| Figure 10: Avantages et inconvénients des antipaludiques de 1e ligne de l'accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> de l'adulte (classement par ordre décroissant d'intérêt) (24) | 39 |
| Figure 11: Lignes schématiques des indications géographiques de chimioprophylaxie antipaludique selon différents pays occidentaux (non exhaustif) (27) | 42 |
| Figure 12: Schémas prophylactiques recommandés chez l'adulte (hors femme enceinte) en fonction des pays de destination (20) | 43 |
| Figure 13: Nombre de cas de paludisme d'importation au CHCB, de 2010 à 2015..... | 53 |
| Figure 14: Nombre mensuel de cas de paludisme d'importation au CHCB, de 2010 à 2015 | 54 |
| Figure 15: Répartition annuelle des espèces plasmodiales au CHCB | 55 |
| Figure 16: Proportion des espèces plasmodiales au CHCB, de 2010 à 2015 | 56 |
| Figure 17: Pays d'acquisition du paludisme en fonction des différentes espèces plasmodiales .. | 57 |

| | |
|--|----|
| Figure 18: Pays d'acquisition et nombre de cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> en Afrique hospitalisés au CHCB, de 2010 à 2015. | 58 |
| Figure 19: Evolution de l'utilisation des Non ACT, dans le traitement des paludisme à <i>P. falciparum</i> entre 2010 et 2015..... | 60 |
| Figure 20: Evolution de l'utilisation des ACT, dans le traitement des paludismes à <i>P. falciparum</i> , entre 2010 et 2015..... | 60 |
| Figure 21: Evolution de l'utilisation des ACT versus Non ACT, dans le traitement des paludismes à <i>P. falciparum</i> , entre 2010 et 2015..... | 61 |
| Figure 22: Fréquence des symptômes à l'admission sur les 73 cas de paludisme au CHCB entre 2010 et 2015. | 69 |
| Figure 23: Répartition des formes simples et graves des cas <i>P. falciparum</i> au CHCB, entre 2010 et 2015. | 72 |
| Figure 24: Histoire des accès palustres à <i>P. falciparum</i> dans le groupe ACT. | 76 |
| Figure 25: Histoire des accès palustres à <i>P. falciparum</i> dans le groupe Non ACT..... | 76 |
| Figure 26: Courbes de Kaplan-Meier représentant la durée d'hospitalisation en jours entre les groupes ACT et Non ACT pour les cas <i>P. falciparum</i> | 77 |
| Figure 27: Courbes de Kaplan-Meier représentant le délai d'apyrexie en heures, entre les groupes ACT et non ACT pour les cas <i>P. falciparum</i> | 78 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Durée en jours des traitements de 1e ligne, toutes espèces confondues..... | 63 |
| Tableau 2: Distribution des délais d'apyrexie pour chaque traitement antipaludique, toutes espèces confondues | 64 |
| Tableau 3: Caractéristiques démographiques des cas de paludisme au CHCB de 2010 à 2015 sur les 73 cas identifiés | 65 |
| Tableau 4: Caractéristiques épidémiologiques et biologiques des cas de paludisme au CHCB de 2010 à 2015..... | 66 |
| Tableau 5: Distribution en jours, des délais entre le retour de voyage et l'hospitalisation, les premiers symptômes et l'hospitalisation, et la durée d'hospitalisation, des cas de paludisme au CHCB toutes espèces confondues, entre 2010 et 2015 | 68 |
| Tableau 6: Description de tous les cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> à l'inclusion, entre le groupe ACT et Non ACT, de 2010 à 2015..... | 71 |
| Tableau 7: Comparaison des paramètres biologiques à l'inclusion entre les groupe ACT et Non ACT. | 73 |
| Tableau 8: Délai d'apyrexie et durée d'hospitalisation pour les cas <i>P. falciparum</i> entre les groupes ACT et Non ACT | 74 |
| Tableau 9: Comparaison des délais d'apyrexie en heures entre les différents traitements | 75 |
| Tableau 10: Comparaison des critères secondaires entre les groupes ACT et Non ACT, en fonction de la gravité, pour les cas <i>P. falciparum</i> | 79 |
| Tableau 11: Variation des données biologiques existantes entre J0 et J3 pour les groupe ACT et Non ACT, après exclusion des données manquantes..... | 80 |
| Tableau 12: Analyse univariée en régression linéaire des variables socio-démographiques et cliniques | 82 |
| Tableau 13: Analyse univariée en régression linéaire des variables biologiques..... | 83 |
| Tableau 14: Analyse multivariée en régression linéaire des variables statistiquement associées à la durée d'hospitalisation..... | 84 |

ABREVIATIONS

ACT : « *artemisinin-based combination therapy* » ou thérapie combinée à base d'artémisinine

AL : Artéméther-luméfantrine

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AP : Atovaquone-Proguanil

AS : Artésunate

AS-AQ : Artésunate-amodiaquine

AS-SP : Artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CHCB : Centre Hospitalier de la Côte Basque

CQ : Chloroquine

DEET : Diéthyltoluamide

DHA-PQ : Dihydroartémisinine-pipéraquline

IV : Intraveineuse

MII : Moustiquaire imprégnée d'insecticide

MILD : Moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase chain reaction

PID : Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide

Q : Quinine

TDR : Test de diagnostic rapide

RESUME

Problématique : Les combinaisons à base d'artémisinine (ACT) sont devenues le traitement de première intention du paludisme à *P. falciparum* non compliqué. La plupart des études étant faites en zones d'endémie, l'apport des ACT dans la prise en charge des cas de paludisme à *P. falciparum* dans une population de voyageurs européens demeure incertain.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective exhaustive des cas de paludisme hospitalisés au Centre Hospitalier de la Côte Basque, entre 2010 et 2015. L'objectif était de comparer la prise en charge des patients traités par ACT (artéméther-luméfantrine ou dihydroartémisinine-pipéraquline) et les patients traités par Non ACT (atovaquone-proguanil ou quinine).

Résultats : 73 patients ont été inclus. Ils étaient en majorité non immuns (89%), revenaient d'Afrique de l'Ouest (92%). *P. falciparum* (78%) était l'espèce dominante. Parmi les 60 cas à *P. Falciparum* analysés, 36 ont reçu un traitement Non ACT et 24 un ACT. En analyse univariée, la durée d'hospitalisation et le délai d'apyrexie étaient plus courts dans le groupe ACT vs Non ACT, avec respectivement 2,38 vs 3,14 jours d'hospitalisation en moyenne ($p = 0,11$) et 17,7 vs 28,4 heures entre l'administration du traitement et la première apyrexie mesurée ($p = 0,10$). En analyse multivariée, les éléments associés à une durée d'hospitalisation plus courte étaient le traitement par ACT ($p = 0,05$), et plus longue pour un taux de plaquettes < 50 G/L à l'admission ($p = 0,02$).

Conclusion : Un traitement par ACT en première intention des paludismes d'importation dans une population non immune permet une durée d'hospitalisation plus courte comparé aux anciens traitements

MOTS-CLES : Paludisme, voyageurs, Artemisinin-based combination therapy, atovaquone-proguanil, quinine.

INTRODUCTION

Le paludisme d'importation est une des premières pathologies suspectées chez un patient fébrile de retour de voyage. Les voyageurs originaires d'une zone non endémique de paludisme n'ont pas d'immunité envers cette infection, et sont plus susceptibles de présenter des formes graves allant jusqu'au décès (1,2). Sa gravité potentielle implique un diagnostic et un traitement aussi précoce que possible.

Cinq espèces plasmodiales sont à l'origine du paludisme, cependant *Plasmodium falciparum* est l'espèce le plus souvent en cause dans les formes sévères, pouvant aller jusqu'au décès, et son traitement se complique par l'émergence de souches résistantes.

La France est le pays européen comptant le plus grand nombre de paludisme. Plusieurs options de traitement antipaludique sont disponibles : l'atovaquone-proguanil (AP), la chloroquine (CQ), et quinine (Q), étaient déjà reconnus pour leur efficacité. Depuis quelques années, l'arrivée de nouvelles molécules, extraites d'une plante par hémisynthèse, se sont avérées exceptionnelles : l'artémisinine, l'artéméther et l'artesunate (As), et leur métabolite actif, la dihydroartémisinine. Leur mécanisme d'action diffère de celui des autres antipaludiques, avec une rapidité et une intensité de l'activité antiparasitaire sur tous les stades intraérythrocytaires. Il est néanmoins nécessaire de leur associer un partenaire ayant un mode d'action différent et une demi-vie plus longue. En France, deux traitements *per os* sont disponibles : l'association artéméther-luméfántrine (AL) ou riamet® (3,4) et, depuis juin 2012, l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (DHA-PQ) ou eurartesim® (5,6).

Pour les paludismes sévères à *P. falciparum*, la supériorité de l'artesunate ou malacef® par voie intraveineuse (IV) sur la quinine, a été prouvée entre 2005 et 2010 (7,8) et sa disponibilité en France, par autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), est acquise depuis février 2011 (9).

Rare sont les études menées en zones non endémiques, sur des populations non immunes. L'objectif de cette thèse était de décrire la population des cas de paludisme pris en charge au Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) à Bayonne, de 2010 à 2015, puis de comparer sur les cas de paludisme à *P. falciparum*, l'impact des anciens traitements Non ACT (atovaquone-proguanil et quinine) aux nouveaux traitements ACT (artéméther-luméfántrine, dihydroartémisinine-pipéraquline), sur la durée d'hospitalisation des patients, ainsi que le délai d'apyrexie.

1. GENERALITES

1.1. Définition et historique du paludisme

Le terme « paludisme » vient du latin palus qui signifie « marais » et le terme « malaria » provient de l'italien « mal' aria » qui signifie « mauvais air ». Il réfère de longue date des fièvres intermittentes se manifestant en terre humides. Ces manifestations cliniques ont été décrites depuis la plus haute Antiquité. (10) Les premières références connues sont des textes médicaux chinois, remontant à 2700 avant notre ère. Ces fièvres intermittentes caractéristiques, étaient reconnues par les médecins de l'Inde védique et brahmanique 1000 ans avant JC puis retrouvées dans le Deutéronome des Hébreux et dans les hiéroglyphes égyptiens. Le phénomène des fièvres tierce et quarte a longuement été décrit par Hippocrate.

Au Moyen Age, une grande partie de l'Europe souffrait du paludisme. Ce sont les Espagnols, au cours de leur périple vers le Nouveau Monde, qui apprirent des Indiens, les propriétés fébrifuges de l'écorce de quinquina. En Chine dès le IVe siècle, le Qinghaosu ou *Artemisia Annu* était aussi connu pour ces mêmes effets.

Aujourd'hui, l'endémie a disparu des pays tempérés où les cas observés résultent de contamination dans les pays d'endémie palustre, au retour de voyage. Elle demeure cependant une infection majeure des pays tropicaux à climat humide, particulièrement en Afrique Subsaharienne. L'apparition de chloroquinorésistances (dès 1961 en Colombie, et presque simultanément en Thaïlande) mais aussi de multi-résistances, a nécessité la mise au point de nouvelles stratégies de contrôle de lutte et de traitement contre le paludisme, faisant de cette maladie un des objectifs majeurs de santé publique à l'échelle mondiale. L'apparition de nouveaux composés telle que l'atovaquone, le proguanil, la méfloquine ou l'artémisinine, ont permis jusqu'à présent de disposer de traitements efficaces même en cas de paludisme résistant.

| Date de la synthèse ou extraction | Nom | Institution ou firme | Date des premiers essais cliniques | Mise sur le marché |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 1820 | quinine | Faculté de Pharmacie Paris | 1828 | 1828 |
| 1925 | primaquine | Bayer | 1926 | 1928 |
| 1930 | atebrine | Bayer | 1931 | 1932 |
| 1931 | rhodoquine | Institut Pasteur | 1933 | 1936 |
| 1934 | resochin (chloroquine) | Bayer | 1942 | 1947 |
| 1940 | atovaquone | Hudson | 1983 | |
| 1944 | amodiaquine | Parke Davis | 1946 | 1947 |
| 1945 | proguanil | ICI | 1946 | 1947 |
| 1951 | pyriméthamine | Wellcome | 1951 | 1952 |
| 1941-45 | méfloquine | Walter Reed Hospital | 1971 | 1988 |
| 1941-45 | halofantrine | Walter Reed Hospital | 1971 | 1983 |
| 1970 | pyronaridine | Chine | 1971 | |
| 1971 | artémisine | Chine | 1975 | 1993 (Artémether®) |

Figure 1: Chronologie des antipaludiques (10)

➤ Historique de l'artémisinine :

Comme on l'a vu précédemment, l'artémisinine a été redécouverte lors de la guerre du Viêt-Nam. Cette molécule a été extraite d'une plante traditionnelle chinoise, le qinghao ou *Artemisia annua* (l'armoise, plante somme toute assez banale), connue depuis des millénaires en Chine (on en a trouvé la trace dans un écrit datant de 168 avant notre ère) comme fébrifuge. L'astuce de Tu Youyou, professeur à l'académie de médecine traditionnelle de Pékin, a été de prendre le temps de plonger dans les textes anciens mais également dans les mémoires des vieux « tradipraticiens » en parcourant la Chine, pour identifier les plantes médicinales qui pourraient avoir un intérêt pour traiter le paludisme. Dans les années 1960, alors que la guerre du Viêt-Nam battait son plein, la chloroquine, antipaludique historique, était devenue si peu efficace du fait du développement d'une résistance, que les soldats vietnamiens mouraient autant de paludisme que des balles ennemies, les anophèles pullulant dans ces tunnels inondés régulièrement par les pluies. Pour la petite histoire, l'armée américaine confrontée aux mêmes difficultés, a découvert dans le même temps la méfloquine (encore utilisée de nos jours notamment en chimioprophylaxie).

Du fait d'une très grande rapidité d'action effondrant la charge parasitaire en quelques heures, l'artémisinine et ses dérivés sont devenus depuis une quinzaine d'années la référence du traitement antipaludique. Mais la demi-vie très brève des dérivés de l'artémisinine a nécessité de joindre en association une autre molécule de demi-vie plus longue pour permettre un schéma thérapeutique qui se limite à 3 jours, garant d'une bonne observance et préservant l'apparition de résistance. L'autre intérêt de la molécule est d'être une des rares qui agit sur les formes sexuées (gamétocytes) prélevées par les anophèles, contribuant ainsi à rompre la chaîne de transmission. Ces bithérapies, communément connues sous le terme générique d'ACT pour « *artemisinin combined therapy* », ont donc permis de limiter l'émergence de résistances (11). Dans le paludisme grave, l'utilisation d'un dérivé de l'artémisinine par voie intraveineuse, l'artésunate (AS), a entraîné une baisse de mortalité de l'ordre de 30 % par rapport à la quinine ce qui en fait maintenant le traitement de référence (également en France et ce avec un très bon profil de tolérance (12).

Petit clin d'œil à l'histoire, on ne peut pas ne pas voir la similitude de destin entre quinine et artémisinine, toutes deux issues de la pharmacopée traditionnelle (amérindienne pour la quinine) et qui ont révolutionné, à quelques deux siècles et demi d'écart, le traitement de ce fléau de l'humanité. En France, deux thérapies combinées à base d'artémisinine existent et ont vocation à supplanter les autres antipaludiques, telle que l'association atovaquone-proguanil (AP) recommandée jusqu'alors en première ligne : l'artéméther-luméfántrine et plus récemment la dihydroartémisinine-pipéraqúine (DHA-PQ).

Cette dernière décennie, grâce à la diffusion de ces thérapies combinées à base d'artémisinine, associée à d'autres mesures de lutte prônées par le programme de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « *roll back malaria* » (désinsectisation, distribution de moustiquaires imprégnées, mise à disposition plus facile de tests de dépistage rapide et des traitements), le paludisme a effectivement significativement reculé. D'une estimation de 300 à 400 millions de cas annuels (principalement en Afrique) avec plus de 2 millions de décès (principalement chez les jeunes enfants n'ayant pas encore acquis d'immunité) à la fin des années 1990, on serait actuellement autour de 200 millions de cas et de moins de 600 000 décès par an. (13)

Même si ces estimations sont contestées (notamment la disponibilité des tests rapides, permettant des diagnostics en partie confirmés, fait que l'on ne compte plus la même chose, le diagnostic se faisant avant sur la seule base de la fièvre), le recul est réel, mais il l'a été grâce à un effort financier international (notamment le Fond mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme). Il pourrait être cependant remis en question par l'apparition d'une résistance à l'artémisinine et l'essoufflement possible

du financement international. (14) Il est donc impératif de ne pas relâcher les efforts de lutte contre le paludisme, l'OMS recommençant (après l'échec retentissant d'une telle première annonce dans les années 1960) à rêver d'une « éradication ».

1.2. Agent causal

Le paludisme est causé par un protozoaire sanguin de la classe des sporozoaires, appartenant au genre *Plasmodium*. Plus de 2 milliards de sujets y sont exposés.

1.2.1. Espèces plasmodiales

Cinq espèces plasmodiales sont des agents du paludisme humain :

- *P. falciparum* est le plus répandu en régions tropicales et intertropicales. Il est responsable de la quasi totalité des décès par paludisme dans le monde.
- *P. vivax* couvre un territoire plus étendu que le précédent pour intéresser aussi les zones à climat plus tempéré. Il est absent en Afrique centrale et de l'Ouest. Il entraîne exceptionnellement des formes graves voire le décès.
- *P. ovale* est retrouvé essentiellement en Afrique intertropicale. Il est plus rare.
- *P. malariae*, localisé sous forme de foyers, dans toutes les régions d'endémie palustre.
- *P. knowlesi*, morphologiquement proche de *P. malariae*, agent d'un paludisme simien, a été reconnu récemment en Asie du Sud-Est, responsable de rares cas humains, parfois fatals.

1.2.2. Cycle parasitaire

➤ Cycle asexué (schizogonique) chez l'homme

❖ Etape hépatique ou exo-érythrocytaire

Le moustique inocule les sporozoïtes qui atteignent le foie et s'y multiplient (cette phase qui dure en moyenne une semaine est asymptomatique). Pour *P. falciparum* et *P. malariae*, tous les hépatocytes parasités vont libérer des mérozoïtes en une seule fois dans la circulation sanguine. Pour *P. vivax* et *P. ovale*, la persistance dans le foie de formes parasitaires latentes (hypnozoïtes) est à l'origine de passages sanguins successifs à des intervalles de plusieurs mois, expliquant une incubation plus longue possible et des recrudescences tardives.

❖ Etape sanguine ou érythrocytaire

Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies, se transforment en trophozoïtes, puis par multiplication en schizontes. Le cycle de maturation intra-érythrocytaire varie selon l'espèce, expliquant la périodicité parfois observée des accès de fièvre qui traduisent l'éclatement simultané d'un grand nombre d'hématies.

Ce cycle dure :

- 24 heures chez *P. knowlesi*
- 48 heures pour *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*
- 72 heures pour *P. malariae*

Après plusieurs cycles apparaissent dans les hématies des formes sexuées non pathogènes, gamétocytes mâles et femelles

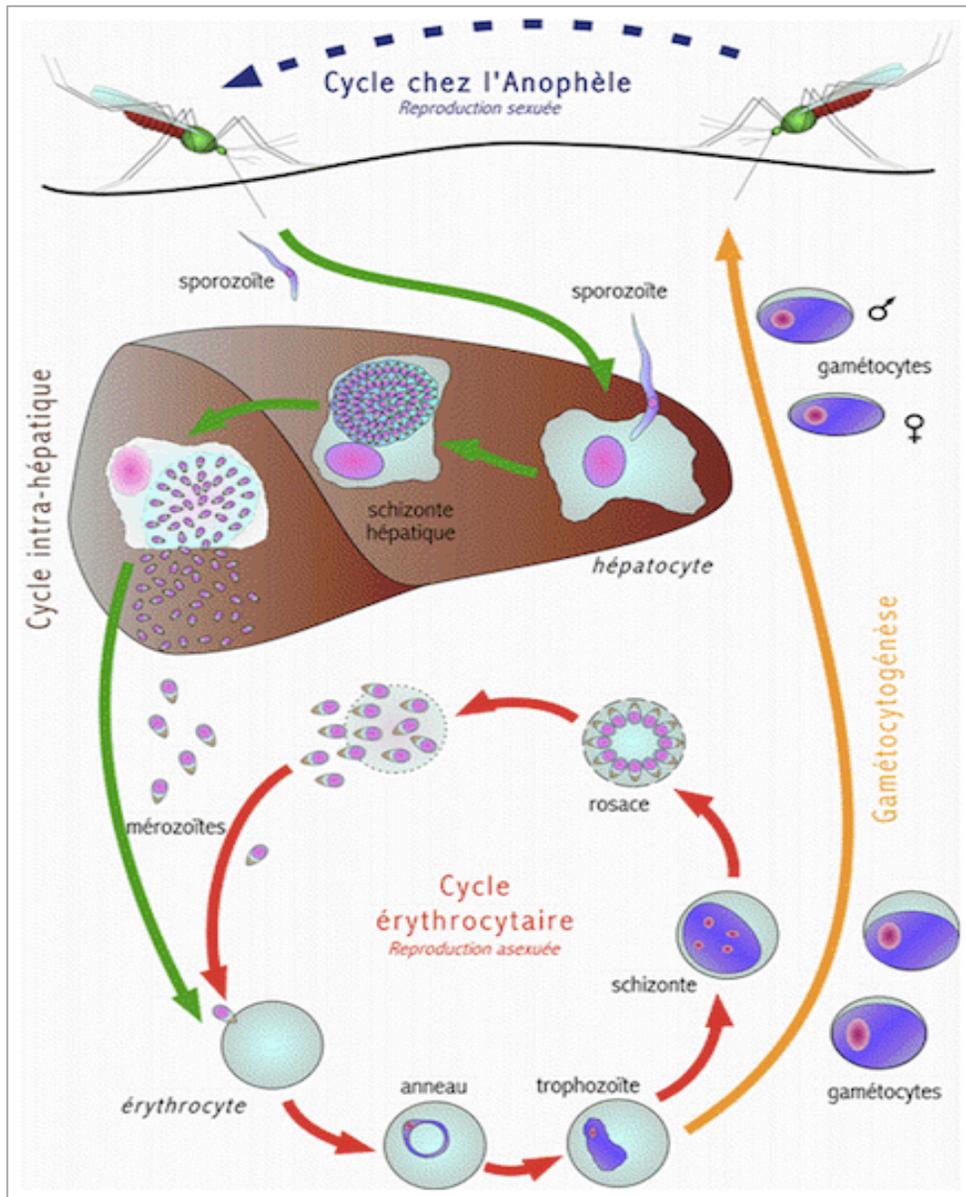


Figure 2: Cycle parasite chez l'homme (15)

- Cycle sexué (sporogonique) chez l'anophèle femelle

Lors d'une piqûre chez une personne impaludée, le moustique absorbe les gamétocytes. Leur transformation finale en sporozoïtes nécessite selon les espèces plasmodiales des températures d'au moins 17 à 20°C et une hygrométrie supérieure à 60%.

1.3. Epidémiologie

1.3.1. Répartition géographique

L'Afrique intertropicale, Madagascar et les Comores sont de loin les plus touchés (90% de la totalité des cas mondiaux) par le paludisme. *P. falciparum* y prédomine.

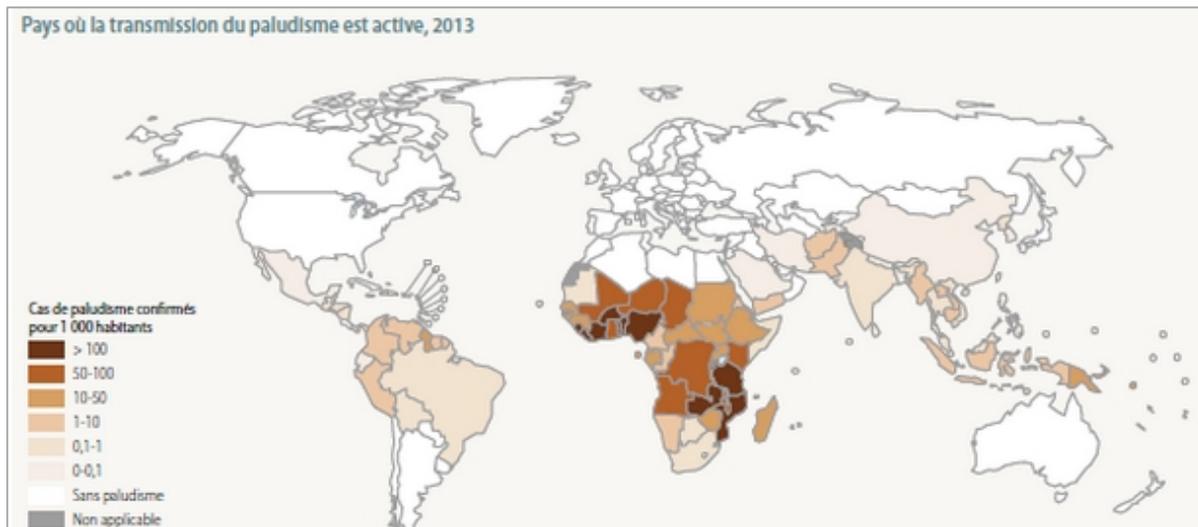


Figure 3: Répartition géographique du paludisme, d'après les données de l'OMS en 2013 (16)

L'Amérique centrale et le Bassin amazonien, Haïti et la République Dominicaine, l'Asie méridionale et du Sud-Est sont concernés à un moindre niveau.

A un bien moindre degré, le paludisme sévit en Méditerranée orientale, au Moyen-Orient et en Océanie.

Les Antilles, la Nouvelle Calédonie, la Polynésie française et La Réunion en sont indemnes.

Un paludisme autochtone existe dans la collectivité territoriale de Mayotte et surtout dans le département de la Guyane française (essentiellement le long des fleuves. *P. falciparum* et *P. vivax*).

1.3.2. Paludisme d'importation

Les voyages touristiques et professionnels vers les zones d'endémie et la fréquence croissante de retours temporaires d'immigrés dans leur pays d'origine pour des raisons familiales, expliquent la majorité des cas de paludisme importés en France (17): 4370 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine (représentativité du réseau 2014 : 52 %, stable par rapport à 2013). Comme pour les dernières années, les

pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (96 %), les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine (76,5 %), résidant en France ou arrivant d'Afrique, et ils sont dus en majorité à l'espèce *Plasmodium falciparum* (86 %), stable par rapport à 2013. Au final, l'année 2014 confirme la tendance à l'augmentation des cas de paludisme importés en France métropolitaine observée en 2013. On note cette année une poursuite de l'augmentation des cas en provenance de Côte d'Ivoire et du Cameroun, essentiellement en lien avec les sujets d'origine africaine en visite dans leur famille.

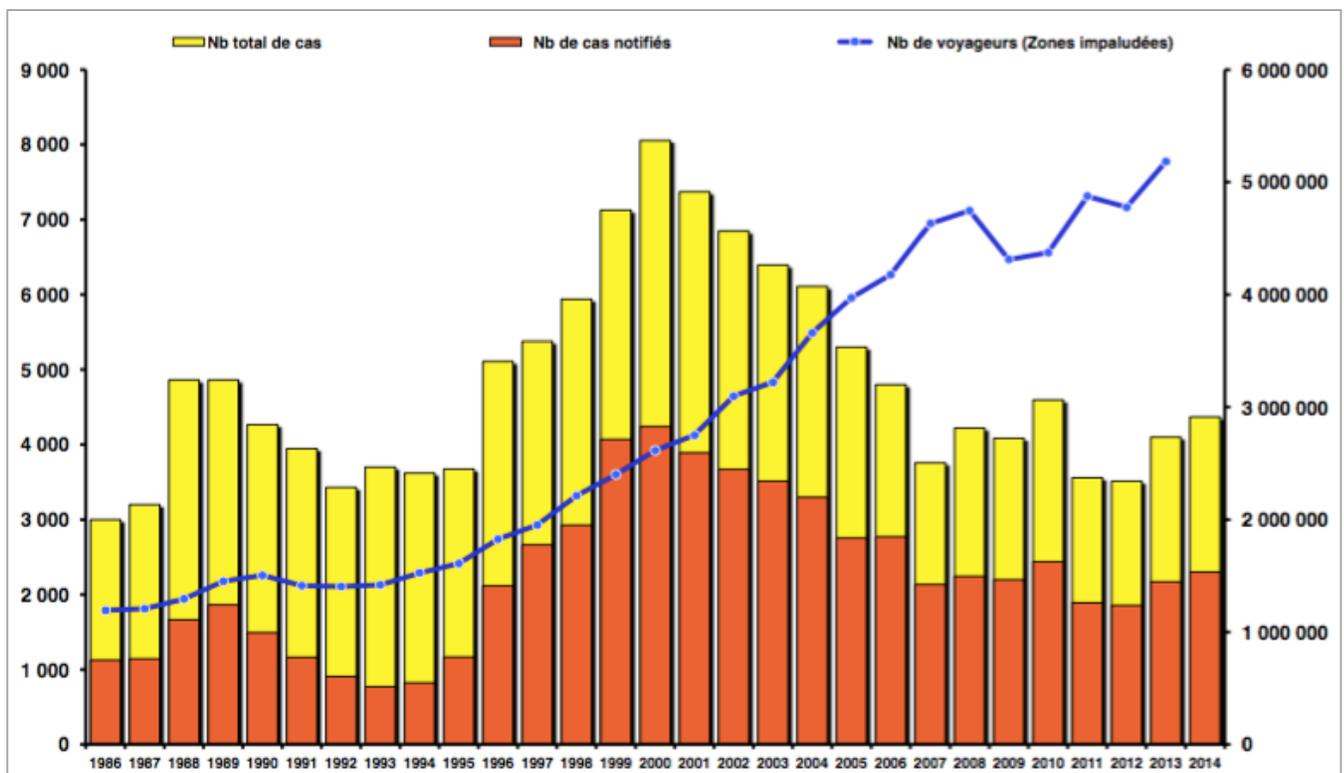


Figure 4: Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, en France métropolitaine de 1996 à 2014. (17)

Cependant, le nombre de cas de paludisme d'importation en France métropolitaine est en baisse depuis 2000 avec en revanche un nombre croissant de formes graves (18) : 311 (13,5%) en 2014 contre 267 (12,6 %) pour l'année 2013 et un total de 11 décès déclarés, soit une létalité de 0,48 % sur l'ensemble des cas et de 3,7 % sur les formes graves.

1.3.3. Réservoir des parasites

Le réservoir est humain, à l'exception de *P. knowlesi* pour lequel les singes macaques sont le réservoir naturel.

1.3.4. Transmission

Les hématozoaires sont transmis par la piqûre d'anophèle femelle, le soir et surtout la nuit. Une seule piqûre infectante suffit pour acquérir un paludisme.

La transmission par voie placentaire est possible.

Des transmissions suite à une transfusion (éventualité fréquente en Afrique) ou par greffon, par exposition au sang chez les soignants ou par toxicomanie, ont été rapportées dans des cas exceptionnels.

1.3.5. Progrès vers l'élimination

Conformément à l'objectif défini par l'Organisation mondiale de la Santé, (13) 57 pays ont réduit de 75 % le nombre de cas de paludisme au niveau national en 2015. La région Afrique paie encore le plus lourd tribut au paludisme ; elle aussi affiche cependant des progrès impressionnants : depuis 2000, la mortalité due au paludisme y a baissé de 66 % toutes tranches d'âge confondues et de 71 % chez les enfants de moins de 5 ans. Ces progrès ont été possibles grâce au déploiement massif d'outils préventifs et thérapeutiques efficaces. En Afrique subsaharienne, plus de 50 % de la population dort désormais sous moustiquaire imprégnée d'insecticide, alors que ce chiffre plafonnait à 2 % en 2000. L'intensification rapide des tests de diagnostic et une plus grande disponibilité des médicaments antipaludiques ont permis à une population bien plus nombreuse d'accéder, sans attendre, à un traitement approprié. Les efforts de prévention et de traitement du paludisme permettent d'économiser des millions de dollars en coûts de santé. Les moustiquaires tiennent une place essentielle dans les économies réalisées, suivies des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et de la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticides à effet rémanent.

Au total, 1,2 milliard de cas de paludisme et 6,2 millions de décès associés ont été évités au niveau mondial entre 2001 et 2015. En Afrique subsaharienne, les interventions antipaludiques expliquent 70 % des 943

millions de cas de paludisme en moins entre 2001 et 2015, soit un total de 663 millions de cas évités (plage comprise entre 542 et 753 millions).

Malheureusement, d'après l'Organisation mondiale de la Santé (13) les progrès en matière de lutte contre le paludisme sont plus limités dans les pays les plus durement touchés. En 2015, 80 % des cas de paludisme étaient concentrés dans 15 pays et 78 % des décès étaient enregistrés parmi une liste de pays tout aussi restreinte. Les pays d'Afrique subsaharienne paient le plus lourd tribut à la maladie, notamment la République démocratique du Congo et le Nigéria, qui représentent à eux seuls plus de 35 % des décès dus au paludisme dans le monde.

Cependant, de plus en plus de pays progressent vers l'élimination du paludisme. Alors que seuls 13 pays rapportaient moins de 1 000 cas de paludisme en 2000, ils sont 33 en 2015. Par ailleurs, en 2014, 16 pays ont recensé zéro cas de paludisme indigène (Argentine, Arménie, Azerbaïdjan, Costa Rica, Émirats arabes unis, Géorgie, Iraq, Kirghizistan, Maroc, Oman, Ouzbékistan, Paraguay, Sri Lanka, Tadjikistan, Turquie et Turkménistan). Trois autres pays et territoires ont rapporté moins de dix cas de paludisme indigène (Algérie, El Salvador et Mayotte [France]). La région Europe de l'OMS n'a signalé aucun cas de paludisme indigène pour la première fois en 2015, conformément à l'objectif de la Déclaration de Tachkent visant à éliminer le paludisme dans toute la région d'ici 2015.

En mai 2015, l'OMS a adopté la « Stratégie technique mondiale contre le paludisme », une nouvelle feuille de route sur 15 ans, pour la lutte antipaludique. Cette stratégie vise à une réduction supplémentaire de 90% de l'incidence du paludisme et de la mortalité mondiale d'ici 2030. (19)

La figure 5 témoigne de l'évolution vers l'élimination du paludisme dans certains pays d'Afrique :

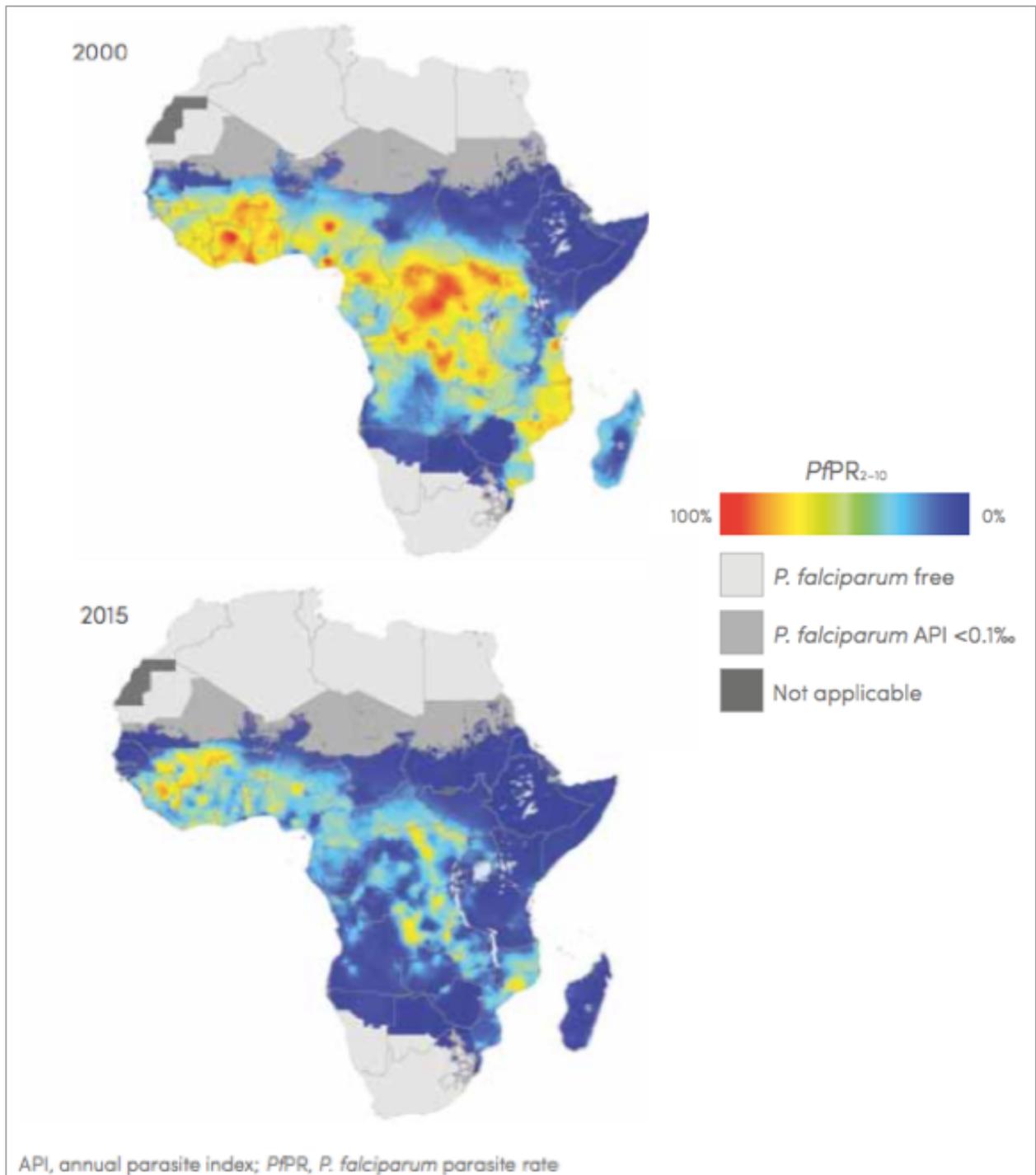


Figure 5: Prévalence du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, entre 2000 et 2015 (13)

1.4. Physiopathologie

Après inoculation par le moustique, le parasite intègre les hépatocytes dans une vacuole parasitaire. La présence des hématozoaires dans le foie est sans conséquence clinique. Cette phase dure au minimum une semaine pour *P. falciparum*, 10 à 15 jours pour les autres espèces plasmodiales. Cette phase définit une incubation minimale. Les symptômes débiteront plusieurs heures ou semaines après le début de la phase sanguine. Les signes cliniques apparaissent lorsque la parasitémie dépasse un seuil, variable selon les individus.

L'hémolyse est la principale cause de l'anémie et de l'ictère en cas de parasitisme intense. L'organisme réagit principalement par l'hyperplasie des cellules macrophagiques expliquant la splénomégalie et l'hépatomégalie. Il existe aussi une consommation périphérique des plaquettes.

P. falciparum est la seule espèce à assurer sa schizogonie érythrocytaire au niveau des capillaires viscéraux, cérébraux notamment, entraînant dans ses formes graves, des lésions tissulaires. Celles-ci sont liées à une production de cytokines et une hypoxie secondaire à la séquestration des érythrocytes parasités, qui adhèrent aux parois endothéliales et forment des « rosettes » (agglomérats d'hématies parasitées avec des hématies saines). Les perturbations métaboliques et hydro électrolytiques majorent la gravité de l'infection due à cette espèce plasmodiale. Il s'agit alors d'un syndrome de défaillance multiviscérale.

1.5. Notion de prémunition

Il n'y a pas d'immunité naturelle, mais l'homme vivant en zone d'endémie soumis à des réinfections périodiques peut développer progressivement une immunité partielle. (18) L'immunité contre le paludisme est complexe et soulève de nombreuses questions. Le paludisme stimule l'immunité innée et l'immunité adaptative (CD4 et CD8). C'est un état d'immunité relative ou prémunition : équilibre hôte-parasite après plusieurs années d'exposition si la transmission est constante, acquis progressivement en 5 à 10 ans au prix d'une mortalité infantile élevée. C'est une immunité labile, qui disparaît en 12 à 24 mois chez le sujet immun qui quitte la zone d'endémie, chez la femme enceinte au 2^e et 3^e trimestre de la grossesse et chez le splénectomisé.

L'acquisition lente et progressive de la prémunition est couplée avec l'acquisition d'anticorps protecteurs dont la spécificité reste inconnue (ceci permet cependant de comprendre la fréquence du paludisme chez les femmes enceintes primipares, l'immunité préexistante devenant inefficace).

Des facteurs génétiques confèrent une résistance, en particulier des facteurs de résistance érythrocytaire : modifications de la chaîne β de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE), modifications des taux de synthèse des chaînes de globine (thalassémies), modifications d'une enzyme érythrocytaire essentielle (G6PD), modifications des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire).

En Afrique subsaharienne, il est admis que le paludisme est dû à *P. falciparum* et à *P. ovale*, plus rarement à *P. malariae*, mais que les populations de cette région ne sont pas infectées par *P. vivax*, car ce paludisme nécessite la présence du sous groupe Duffy sur les hématies, l'antigène Duffy étant le récepteur de *P. vivax*. Or, dans cette région, les africains sont majoritairement Duffy négatifs. Cependant, une part croissante de patients d'Afrique et d'Amérique du sud est infectée par *P. vivax* bien que leurs globules rouges soient indemnes de la protéine de surface Duffy.

Le groupe sanguin O est protecteur contre *P. falciparum*. Ceci explique que ce groupe sanguin soit si commun dans les régions où sévit le paludisme (au Nigeria, plus de la moitié de la population appartient au groupe O, ce qui la protège du paludisme).

1.6. Clinique

1.6.1. Délai d'incubation

Il est de 7 jours minimum après la piqûre infectante (durée de la phase hépatique) et inférieur à 2 mois pour *P. falciparum* dans 95% des cas (des accès plus tardifs sont parfois observés chez les migrants ou les femmes enceintes). Pour *P. vivax*, *P. ovale*, et *P. malariae*, les premières manifestations cliniques surviennent souvent plusieurs mois ou années après le retour.

1.6.2. Notion d'exposition

Devant une fièvre, tout praticien doit rechercher la notion de séjour, même bref (escale de quelques heures) ou ancien, en zone d'endémie palustre. Une exposition présumée au risque doit faire rechercher un paludisme en urgence, quelques soit les symptômes associés à la fièvre et même si une chimioprophylaxie correcte a été suivie.

1.6.3. Forme commune

Il n'existe pas de signe pathognomonique de paludisme. Le tableau initial est souvent trompeur, avec une fièvre inconstante évoluant par pics, associée à des frissons et à un syndrome pseudo-grippal avec céphalée et myalgie. Il peut exister des troubles digestifs, souvent au premier plan chez l'enfant (anorexie, nausée, vomissement, douleurs abdominales et diarrhée). Une toux peut aussi être présente chez l'adulte. L'hépatomégalie et la splénomégalie sont décrites, mais rarement retrouvées.

Après quelques jours, la fièvre peut devenir récurrente. Ces accès se répètent tous les

- 1 jour pour *P. knowlesi*
- 2 jours pour *P. falciparum*, *vivax* et *ovale*
- 3 jours pour *P. malariae*

Leur périodicité n'est pas toujours régulière.

Le jeune enfant, la femme enceinte, la personne âgée, le sujet splénectomisé, immunodéprimé ou atteint de comorbidité, sont des populations à risque de formes graves.

A noter, l'existence de recrudescences tardives, dues à la présence d'hypnozoïtes au sein du parenchyme hépatique pour les formes à *P. vivax* et *P. ovale* ou de schizontes pour *P. malariae*. Elles ne s'observent jamais avec *P. falciparum*. Ces rechutes, qui se manifestent par des pics de fièvre avec sueurs et frissons, peuvent s'observer au maximum jusqu'à 4 ans pour *P. vivax*. 7 ans pour *P. ovale*, et 30 ans pour *P. malariae*.

1.6.4. Formes graves

Elles concernent essentiellement les infections à *P. falciparum*. Elles peuvent apparaître soit d'emblée, soit après des manifestations cliniques non reconnues comme palustre ou dont le traitement était inadapté ou tardif.

La présence d'un ou plusieurs des critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* chez un patient (figure 6) devrait justifier un avis réanimatoire. A noter que la thrombopénie, relevant de phénomènes immunitaires, n'est pas considérée à ce jour comme un signe de gravité si elle est isolée.

| Pronostic | Critères cliniques ou biologiques | Fréquence |
|-----------|--|-----------|
| +++ | Toute défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 | +++ |
| +++ | Toute défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/mn - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires | + |
| +++ | Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension | ++ |
| ++ | Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h | + |
| ++ | Hémorragie : définition clinique | + |
| + | Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l | +++ |
| + | Hémoglobinurie macroscopique | + |
| + | Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20 % | + |
| + | Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l | + |
| +++ | Acidose : - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l) | ++ |
| +++ | Toute hyperlactatémie : - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/l | ++ |
| + | Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %) | +++ |
| ++ | Insuffisance rénale : - créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine >17 mmol/l - et diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation | +++ |

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire

Figure 6: Critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* (tableau d'origine issu de la conférence de consensus de SPILF, 2007).(20)

Le paludisme viscéral évolutif est une forme rare, subaiguë ou chronique, qui s'observe :

- En zone d'endémie, chez l'enfant en cours d'acquisition de sa prémunition.
- Lors d'infections parasitaires répétées, chez les sujets expatriés se soumettant plus ou moins régulièrement à une chimioprophylaxie, ou prenant des traitements antipaludiques partiellement efficaces.
- Chez des migrants ne vivant plus en zone d'endémie.

Tout se passe comme si l'expression aiguë, bruyante du paludisme était atténuée pour laisser place à une infection subintrante.

Le tableau associe :

- une altération progressive de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement
- un fébricule irrégulier à 38°, parfois absent
- une anémie chronique
- un subictère, parfois
- une splénomégalie, constante, souvent importante avec risque d'infarctus ou de rupture splénique
- une élévation des IgG sériques
- une parasitémie très faible (parfois non détectable) et surtout une sérologie palustre très positive.

La splénomégalie palustre hyperimmune, d'origine dysimmunitaire, se différencie par :

- une forte élévation des IgM sériques
- un taux très augmenté d'anticorps antipaludiques
- un infiltrat lymphocytaire hépatique et splénique
- une parasitémie est en règle indétectable
- une régression très lente de la splénomégalie après traitement

Le traitement de ces deux entités est mal codifié, mais la tendance actuelle est de les traiter comme une forme commune.

1.6.5. Forme bilieuse hémoglobinurique

Cette complication du paludisme à *P. falciparum* reste exceptionnelle. Elle serait due à la prise d'antipaludiques. Cette urgence médicale est une hémoglobinurie (associée à des symptômes tels que fièvre, ictère, oligurie puis choc) consécutive à une hémolyse aiguë intravasculaire, pouvant aboutir à une

insuffisance rénale aiguë. Le mécanisme est de nature immuno-allergique. En dehors du traitement symptomatique, l'arrêt immédiat de l'antipaludique déclencheur s'impose et le recours à l'artésunate est indispensable pour traiter un paludisme avéré. Quinine, halofantrine et méfloquine sont à proscrire définitivement chez ces patients.

1.7. Biologie

1.7.1. Examens d'orientation

L'hémogramme montre :

- une hémoglobine souvent normale au début de l'accès
- une absence d'hyperleucocytose, ou une leuconéutropénie
- une thrombopénie
- un syndrome mononucléosique possible

La CRP peut être élevée dépassant parfois 100 mg/L. L'élévation de la PCT a une valeur pronostique et diagnostique modérée.

Il existe des signes biologiques d'hémolyse dont l'intensité est liée au délai d'évolution (hyperbilirubinémie libre, élévation des LDH, baisse de l'haptoglobine). Une cytolyse hépatique modérée (<10N) est souvent observée.

1.7.2. Examens de confirmation

L'OMS recommande que, dans tous les cas présumés, le paludisme soit confirmé par un diagnostic basé sur la recherche des plasmodies (par microscopie ou test diagnostique rapide) avant d'administrer un traitement. La confirmation parasitologique peut être obtenue en 30 minutes ou moins. Un traitement sur la seule base des symptômes ne doit être envisagé que si le diagnostic parasitologique n'est pas possible.

➤ **Goutte épaisse et frottis sanguin**

A réaliser en urgence sans attendre un pic fébrile. On en attend :

- le diagnostic positif de paludisme
- le diagnostic d'espèce
- la parasitémie (densité parasitaire exprimée en nombre d'hématies parasitées/ μ l ou en pourcentage)

Ces examens microscopiques doivent être lus en urgence par un biologiste qualifié et averti. La réponse doit être communiquée par le laboratoire dans les 2 heures suivant le prélèvement en indiquant la ou les espèces identifiées (association possibles) et la parasitémie. L'affirmation d'un frottis négatif ne peut se faire qu'après lecture prolongée des lames par plusieurs intervenants cet examen étant fortement opérateur-dépendant.

➤ **Tests de détection rapide (TDR) par détection antigénique**

Ces techniques immunologiques utilisant des bandelettes antigéniques permettent un diagnostic rapide sur sang total. Plusieurs TDR par immunochromatographie sont disponibles, classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. La plupart, à l'exception de la série OptiMal, permettent la mise en évidence de l'HRP2 (*Histidin Rich Protein 2*), spécifique de *P. falciparum* ; certains permettent la mise en évidence de la pLDH (*Plasmodium lactate deshydrogenase*) : Pf pour *P. falciparum*, Pv pour *P. vivax* ; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales.

La sensibilité et la spécificité revendiquées par les fabricants de ces tests sont comparables. Leur sensibilité est supérieure à 95% pour les parasitémies > 100/μl, mais de l'ordre de 70% pour des parasitémies les plus faibles, voire nettement moins pour *P. ovale*. Leur spécificité pour le paludisme est de 90 à 95%. Elles permettent parfois le diagnostic d'espèce quand l'examen microscopique ne le permet pas.

| | Palutop® | Kat-Quick Malaria® | ICT Malaria® | OptiMAL Pf®1 | Now ICT Malaria® | OptiMAL Pf®2 | Toda Malaria diag4+® | Palutop+4® | Core Malaria® |
|-----------------------------|----------------|--------------------|----------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Distributeur | All Diag | AES | Fumouze | Diagnostic laboratories | Fumouze | Diagnostic laboratories | Toda Pharma | All Diag | Core diagnostics |
| Nombre d'antigènes détectés | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Antigène (s) détecté (s) | HRP2 (1) | HRP2 | HRP2 | Pf-LDH (2) | HRP2 et Pan-LDH (3) | Pf-LDH et Pan-LDH | HRP2 et Pan-LDH | HRP2, Pv-LDH (4) et Pan-LDH | HRP2, Pv-LDH et Pan-LDH |
| Espèce (s) détectée (s) | Pi. falciparum | Pi. falciparum | Pi. falciparum | Pi. falciparum | Pi. falciparum + autres espèces (5) | Pi. falciparum + autres espèces (5) | Pi. falciparum + autres espèces (5) | Pi. falciparum + autres espèces (6) | Pi. falciparum + autres espèces (6) |

Figure 7: Caractéristiques des TDR du paludisme (18)

(1) HRP2 : spécifique de *Pi. falciparum* (2) Pf-LDH : LDH spécifique de *P. falciparum* (3) Pan-LDH : LDH commune aux quatre espèces plasmodiales (4) Pv-LDH : LDH spécifique de *Pi. vivax* (5) le test ne différencie pas les espèces *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* entre elles (6) le test différencie *P. vivax*.

Ces TDR sont de plus en plus utilisés (13). Le pourcentage de cas suspectés de paludisme sollicitant un traitement dans le secteur public et soumis à un test de diagnostic du paludisme a augmenté de façon constante, passant de 74 % en 2005 à 78 % en 2014. Cette tendance mondiale est plus prononcée dans les pays d'Asie du Sud-Est, notamment l'Inde, où un nombre très important de tests de diagnostic rapide sont utilisés (plus de 100 millions en 2014). La région Afrique de l'OMS a connu la hausse la plus forte, avec 36 % de cas suspectés ayant été soumis à un test en 2005, 41 % en 2010, puis 65 % en 2014.

Les TDR antigéniques sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Cependant, les tests rapides ont des limites : les faux négatifs sont dus à une faible parasitémie de l'ordre de 100 parasites par μL , soit 0.002% d'hématies infectées ; les faux positifs, moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés. De plus, la persistance de la circulation de l'HRP2 après disparition des parasites du sang circulant est trouvée jusqu'à 15 jours après négativité des tests microscopiques.

Il est vraisemblable qu'on accorde plus de place à l'avenir aux TDR qui, de sensibilité proche du frottis et avec la possibilité de distinguer *falciparum* de non *falciparum*, ont l'avantage d'être beaucoup moins

dépendants de l'expérience du biologiste. Cependant, de part leurs limites, ces tests ne doivent pas être employés seuls.

PALUTOP+4 OPTIMA, le test rapide utilisé au CHCB :

Utilisé au CHCB avant 2010, son intérêt réside dans la détection simultanée des 4 espèces de *Plasmodium* dans le sang : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

C'est un test rapide immunochromatographique réalisable sur sang total. Très simple en pratique, il est réalisé au moyen d'une savonnette contenant des anticorps monoclonaux spécifiques de *P. falciparum* et *P. vivax* ainsi qu'un anticorps commun aux quatre espèces. Le résultat très rapide (lisible au bout de 15 minutes) ne nécessite aucune instrumentation.

Détecter les antigènes spécifiques : Ce test consiste à détecter qualitativement certains antigènes spécifiques des deux espèces de *Plasmodium* ayant la plus forte prévalence, à savoir l'antigène Pf HRP-21 (histidine rich protin-2) pour *P. falciparum* et l'antigène pLDH spécifique de *P. vivax*. Un autre antigène dénommé pan-pLDH, commun aux 4 espèces de *Plasmodium*, est également détecté. Ce test peut donc être utilisé dans le diagnostic spécifique de *P. falciparum* et *P. vivax* ainsi que dans le diagnostic différentiel des deux autres espèces, *P. malariae* et *P. ovale*. D'autre part, comme la pLDH est une protéine sécrétée par les parasites viables, la pan-pLDH apporte une aide dans le suivi de l'efficacité d'un traitement antipaludéen.

Sensibilité et spécificité : Palutop+4 utilise le principe de l'immunochromatographie. Après, addition du tampon, l'échantillon sanguin du patient migre le long de la membrane où sont fixés les 3 anticorps HRP-2, pLDH et pan-pLDH. La capture des antigènes du patient correspondant aux anticorps présents sur la membrane conduit à la formation d'une ou plusieurs bandes colorées. La sensibilité et la spécificité de cette nouvelle technique ont été évaluées par une étude réalisée dans un service de l'Hôpital d'instruction des armées Laveran, à Marseille. 221 échantillons sanguins de patients soupçonnés d'être infectés par *Plasmodium* ont été analysés. Palutop+4 a ainsi pu être comparé au test de référence QBC et à un autre test d'immunochromatographie commercialisé en France. Palutop+4 montre une sensibilité de 98,6 % pour la détection de *P. falciparum*. Ce chiffre est de 100 % pour la détection de *P. malariae* et *P. vivax*. La spécificité est, elle, de 100 % pour l'ensemble des *Plasmodium* (21,22).

1.7.3. Biologie moléculaire

Le recherche de paludisme par amplification génomique (PCR) permet la détection de parasitémies très faibles et l'identification des espèces plasmodiales. Elle n'est pour l'instant pas adaptée au diagnostic d'urgence par manque de plateau technique, et est peu utilisée en routine.

1.8. Diagnostic différentiel

L'enquête étiologique d'une fièvre avec notion de séjour en zone tropicale impose la recherche urgente de paludisme, étant donné sa fréquence et sa gravité potentielle. Mais le praticien doit évoquer en parallèle d'autres infections tropicales ou cosmopolites. Le contexte épidémiologique ou épidémique actualisé de la zone de séjour doit être pris en compte en utilisant des sources fiables d'information en ligne. Enfin, les facteurs de risque d'exposition et les caractéristiques cliniques du patient permettent de compléter les hypothèses diagnostiques.

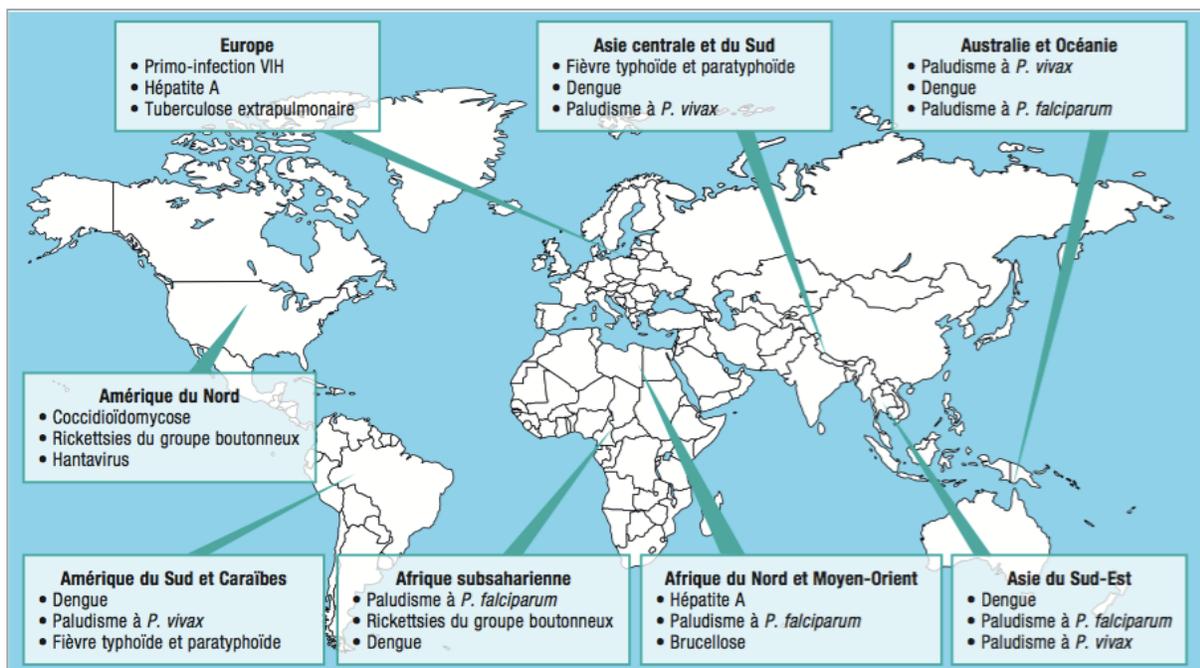


Figure 8: Top 3 des causes de syndrome fébrile les plus fréquentes au retour de voyage, d'après le réseau Géosentinel, entre 2007 et 2011 (issu de la revue du praticien, volume 65, avril 2015) (23)

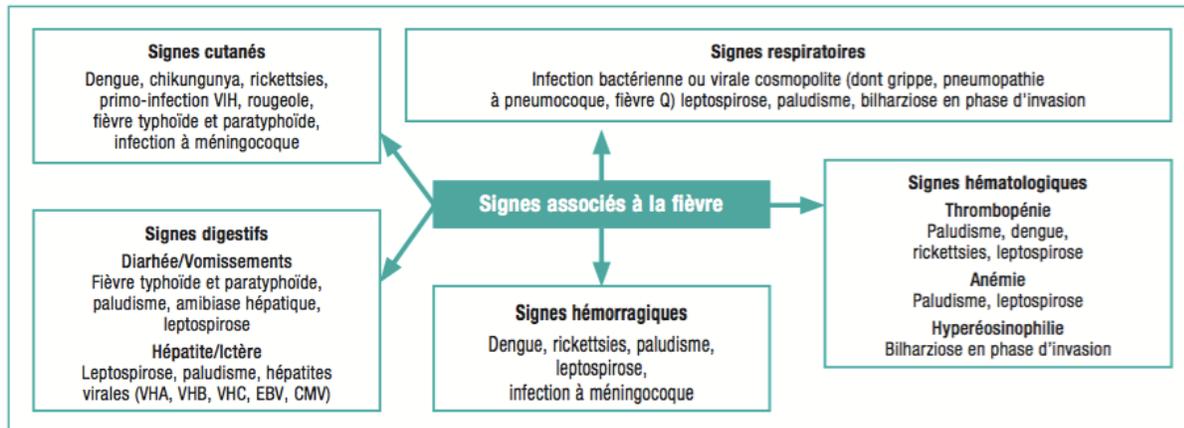


Figure 9: Diagnostics à évoquer en priorité en fonction des signes associés à la fièvre. CMV :
cytomégalo virus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VHA. VHB. VHC : virus de l'hépatite A. B. C (23)

1.9. Attitude thérapeutique

1.9.1. Description des antipaludiques

Il existe plusieurs classes d'antipaludiques en fonction de leur mode d'action au moment du cycle parasitaire : les schizonticides érythrocytaires (quinine, atovaquone...), les schizonticides intra hépatiques (primaquine, proguanil...), les gametocytocides (primaquine...).

L'association de molécules à effet synergique schizonticide a permis d'augmenter l'efficacité des médicaments antipaludiques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement à *P. falciparum*.

Disponibles depuis quelques années, les dérivés à base d'artémisinine s'avèrent des antipaludiques exceptionnels avec un mécanisme d'action différent de celui des anciens traitements (atovaquone-proguanil, quinine...), une rapidité et une intensité de l'activité antiparasitaire sur tous les stades intraérythrocytaires. Il est néanmoins nécessaire de leur associer un partenaire ayant un mode d'action différent et une demi-vie plus longue (les ACT, « artemisinin combination therapy » comme l'artémether-luméfantrine, la dihydroartémisinine-pipéraquine...). Leur activité antiparasitaire se manifeste dès le stade de trophozoïte jeune, alors que les autres antipaludiques n'agissent que sur les stades matures en division. Ils entravent la cytoadhérence des hématies parasitées à l'endothélium vasculaire responsable de la gravité des accès à *P. falciparum*. Ces mécanismes originaux rendent compte de la rapidité de la disparition des parasites du sang, en 36 à 48 heures.

Une description détaillée des anciens traitements (atovaquone-proguanil, quinine, chloroquine, méfloquine...) ainsi que des traitements plus récents (artéméther-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquline, artésunate) est présentée en annexe (classe thérapeutique, posologie, effets secondaires...)

1.9.2. Indication

Le choix du médicament dans le traitement du paludisme d'importation dépend de l'espèce en cause. Ils agissent essentiellement sur les formes érythrocytaires des parasites (schizonticides).

Le traitement a été bouleversé ces dernières années (12): les grands classiques (quinine, méfloquine, halofantrine) n'ont pratiquement plus d'indication chez l'adulte et ont été supplantés par les bithérapies et notamment celles comportant un dérivé de l'artémisinine (issue d'une plante traditionnelle chinoise, le qinghaosu). Outre une meilleure tolérance, l'avantage principal des thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT ou « *artemisinin based combination therapy* ») est une action extrêmement rapide. La figure 10 propose par ordre décroissant d'intérêt, un comparatif avantages/inconvénients des trois antipaludiques recommandés en 1^e ligne. La quinine reste le médicament de référence en cas de grossesse ou par voie intraveineuse si des vomissements répétés sont un obstacle à la prise orale. Si un traitement ambulatoire est possible, en l'absence de signe de gravité et selon certains critères cliniques et biologiques, une hospitalisation même brève est le plus souvent préférable (évolution imprévisible au début).

| DCI (nom commercial) | Avantages | Inconvénients | Posologie |
|--|--|--|--|
| Dihydro-artémisinine-pipéraquline (Eurartesim) Classe des ACT | <ul style="list-style-type: none"> • Rapidité d'efficacité • Bonne tolérance • Traitement court • Posologie simple • Prise en dehors des repas • Remboursement par la SS | <ul style="list-style-type: none"> • Allongement de QTc (contre-indication en cas de situation à risque d'allongement de QTc) | <ul style="list-style-type: none"> • 3 cp en 1 prise/jour, à jeun, pendant 3 jours consécutifs à 24 heures d'intervalle • 4 cp si > 75 kg |
| Artéméther-luméfantrine (Riamet) Classe des ACT | <ul style="list-style-type: none"> • Rapidité d'efficacité • Bonne tolérance • Remboursement par la SS | <ul style="list-style-type: none"> • Posologie plus complexe • Nécessité de prise avec des aliments • Allongement de QTc (contre-indication si situation à risque d'allongement de QTc) | <ul style="list-style-type: none"> • 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras |
| Atovaquone + proguanil (Malarone) Ne fait pas partie de la classe des ACT | <ul style="list-style-type: none"> • Traitement court • Posologie simple • Médicament générique | <ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Relative lenteur d'action • Nécessité de prise avec des aliments • Absorption faible et variable en cas de prise en dehors d'un repas • Non remboursé par la SS | <ul style="list-style-type: none"> • 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 heures d'intervalle au cours d'1 repas |

ACT : artemisinin combined therapy ; **DCI** : dénomination commune internationale ; **QTc** : intervalle QT corrigé à l'ECG ; **SS** : Sécurité sociale.

Figure 10: Avantages et inconvénients des antipaludiques de 1e ligne de l'accès palustre simple à *P. falciparum* de l'adulte (classement par ordre décroissant d'intérêt) (24)

Si la chloroquine reste l'antipaludique de référence des rares espèces non *falciparum*, les autres antipaludiques ACT sont efficaces. (25)

Le traitement de l'accès grave a été aussi bouleversé par l'artémisinine (sous forme d'artésunate intraveineux, disponible en ATU nominative à validation rétrospective et indispensable à tout service de réanimation) devenu la référence du fait de sa grande rapidité d'action (un tiers de mortalité en moins par rapport à la quinine jusqu'alors médicament de référence de l'accès grave).

1.9.3. Résistance aux nouveaux antipaludiques

La résistance du parasite *P. falciparum* à l'artémisinine a été détectée dans cinq pays de la sous-région du Grand Mékong (13), le Cambodge, le Myanmar, la République démocratique populaire Lao, la Thaïlande et le Viet Nam. On observe des changements en terme de sensibilité des parasites, avec un processus d'élimination plus long. Les patients continuent de répondre aux combinaisons thérapeutiques, dans la mesure où le médicament associé conserve son efficacité. L'artéméther-luméfantrine (AL) reste très efficace en Afrique et en Amérique du Sud, avec un taux d'échec du traitement généralement inférieur à

10 %. Des taux d'échec inférieurs à 10 % ont également été rapportés pour l'artésunate-amodiaquine (AS-AQ) dans les 25 pays d'Afrique où l'AS-AQ est utilisé comme traitement de première ou seconde intention. La combinaison artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine (AS-SP) a connu un fort taux d'échec du traitement au nord-est de l'Inde (entre 19 % et 25,9 %), en Somalie (22 %) et au Soudan (9,4 %). En Somalie, l'échec du traitement est lié à la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, étant donné l'absence de résistance à l'artémisinine. Pour le paludisme à *P. vivax*, au moins un cas avéré de résistance à la chloroquine (avec des concentrations sanguines de chloroquine et déséthylchloroquine supérieures à 100 ng/mL le jour de l'échec thérapeutique) a été confirmé dans 10 pays : Bolivie, Brésil, Éthiopie, Îles Salomon, Indonésie, Malaisie, Myanmar, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Pérou et Thaïlande.

Ainsi, la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine en Asie du sud-est a pour risque l'introduction de parasites pharmaco-résistants dans d'autres zones d'endémie dans le monde. Le remède est l'adjonction d'une monodose de primaquine par voie orale (0,75 mg base/kg pour une dose maximale de 45 mg base pour un adulte) au traitement pour accélérer l'élimination des gamétocytes. (25)

1.9.4. Suivi du traitement

La surveillance est à la fois clinique (température et fonctions vitales) et biologique (hématologie, biochimie).(20) Les formes compliquées doivent bénéficier d'un suivi parasitologique quotidien jusqu'à négativation. Pour tous les paludismes, un suivi parasitologique microscopique est recommandé à J3, J7 et J28 pour vérifier l'efficacité du traitement. Les patients traités par artésunate doivent bénéficier d'un suivi hématologique spécifique pendant un mois (hémogramme, réticulocytes, haptoglobine à J3, J7, J14, J28) pour dépister une possible anémie hémolytique retardée.

La chimioprophylaxie n'est pas reprise après un traitement curatif. Le patient est informé de la possibilité d'une rechute clinique.

En pratique, le suivi post thérapeutique est difficile et le CNR métropole estime que celle-ci reste incomplète (17) avec en 2014, 31,1 % de suivis parasitologiques et cliniques pour la détection des échecs précoces et seulement, 17,1% pour la détection des échecs tardifs. La mobilisation des équipes cliniques pour cette surveillance est difficile compte tenu de la bonne efficacité des traitements antipaludiques actuellement recommandés, mais dont la biodisponibilité est variable quelle que soit l'association thérapeutique considérée.

1.10. Prévention

1.10.1. Protection contre les piqûres d'anophèles

Pour se protéger des moustiques qui piquent la nuit, le mieux est l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) pour dormir (26).

La moustiquaire imprégnée d'insecticide assure la meilleure protection contre les piqûres de moustiques nocturnes par son effet à la fois insecticide et insectifuge. Elle est disponible en pharmacie ou dans des magasins spécialisés. Il est possible d'imprégner soi-même une moustiquaire avec un kit d'imprégnation vendu également en pharmacie. Le seul produit disponible est la perméthrine.

L'usage de répulsifs cutanés est fortement recommandé. Les vêtements et les toiles de tente peuvent également être imprégnés par spray ou trempage dans la perméthrine.

La picaridine (ou icaridine, Moskito Guard, Insect Ecran spécial tropiques, Moustidose lait répulsif) devient la référence, le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide ou diéthyltoluamide) étant relégué en 2e ligne.

1.10.2. Résistance aux insecticides

L'efficacité de la lutte antivectorielle basée sur les insecticides, est menacée par les moustiques porteurs du paludisme, qui développent une résistance aux insecticides utilisés pour les MII et la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide (PID). (13) Depuis 2010, sur les 78 pays fournissant des données de suivi, 60 ont signalé la résistance d'une population de vecteurs à au moins un insecticide, et 49 ont rapporté une résistance à au moins deux classes d'insecticides. La résistance aux pyréthoïdes a été détectée chez tous les principaux vecteurs du paludisme, et les trois quarts des pays ayant effectué un suivi de cette classe d'insecticides en 2014 ont fait état d'une résistance. Néanmoins, et malgré cette résistance, les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée (MILD) restent efficaces.

1.10.3. Protection médicamenteuse

La prévention tend à une diminution de prescription dans les zones à faible risque (principalement l'Asie et l'Amérique tropicale) et l'arrivée des génériques d'atovaquone-proguanil rend cette chimioprophylaxie confortable plus accessible. Hors d'Afrique, et notamment en Asie, le risque de paludisme devient comparable, voire inférieur à celui des effets secondaires graves de tout médicament même ceux réputés

bien tolérés. Dès lors, pour les voyageurs se rendant en Asie et en Amérique tropicale pour des séjours touristiques ou professionnels standard, soit moins d'un mois avec nuitées en ville (où le risque est nul ou quasi nul), le rapport bénéfice/risque n'est plus en faveur de la chimioprophylaxie et la logique voudrait qu'on s'en abstienne. Cela ne concerne pas ceux devant bivouaquer ou dormir chez l'habitant en zone rurale et en aucun cas les séjours en Afrique sauf situation très particulière.

Beaucoup de pays européens ont adopté cette tendance depuis plusieurs années et il serait logique que les recommandations françaises aillent également dans ce sens (figure 11).

| | Afrique subsaharienne | Amérique latine | Asie du Sud/Sud-Est et Océanie |
|--|---|---|--|
| OMS Canada Royaume-Uni Belgique | Partout du sud du Sahara au nord de l'Afrique du Sud | Tout le bassin de l'Amazone, Haïti et les régions rurales de l'Amérique centrale | Régions rurales/isolées de la plupart des pays/îles situés entre l'Afghanistan et la Papouasie/Nouvelle-Guinée (et au sud de la Chine) |
| CDC/ États-Unis | Partout du sud du Sahara au nord de l'Afrique du Sud | Tout le bassin de l'Amazone ; Amérique centrale (à l'exception de quelques villes) ; Haïti | Dans la plupart des pays/îles situés entre l'Afghanistan et la Papouasie/Nouvelle-Guinée (et au sud de la Chine), à l'exception de quelques villes |
| France | Partout du sud du Sahara au nord de l'Afrique du Sud | Tout le bassin de l'Amazone ; Haïti ; Amérique centrale (à l'exception de quelques villes), sauf en cas de séjour de moins de 7 jours | Dans la plupart des pays/îles situés entre l'Afghanistan et la Papouasie/Nouvelle-Guinée (et au sud de la Chine) sauf en cas de séjour de moins de 7 jours dans certains pays précis |
| Pays-Bas | Partout du sud du Sahara au nord de l'Afrique du Sud | Tout le bassin de l'Amazone ; Haïti ; Amérique centrale, sauf en cas de séjour de moins de 3 nuitées | Dans la plupart des pays/îles situés entre l'Afghanistan et la Papouasie/Nouvelle-Guinée (et au sud de la Chine) sauf en cas de séjour de moins de 3 nuitées |
| Italie | Partout du sud du Sahara au nord de l'Afrique du Sud (à l'exception de Zanzibar et Dar es Salam [Tanzanie]) | Régions rurales de Guyane française, Guyane et Surinam | Est de l'Inde, Bangladesh, Myanmar Est de l'Indonésie, Papouasie/Nouvelle-Guinée, îles Salomon |
| Allemagne/ Suisse/ Autriche | Partout du sud du Sahara au nord de l'Afrique du Sud (à l'exception de Zanzibar et Dar es Salam [Tanzanie]) | Régions rurales de Guyane française, Guyane et Surinam | Est de l'Indonésie, Papouasie/Nouvelle-Guinée, îles Salomon |

OMS : Organisation mondiale de la santé. CDC : center for disease control and prevention.

Figure 11: Lignes schématiques des indications géographiques de chimioprophylaxie antipaludique selon différents pays occidentaux (non exhaustif) (27)

Lorsqu'une abstention est décidée, il faut dire au voyageur de toujours signaler le séjour tropical en cas de fièvre au retour. Par ailleurs la prophylaxie d'exposition reste indispensable, car aucune chimioprophylaxie ne protège à 100%.

Le schéma prophylactique chez l'adulte en fonction des pays et de leur chimiorésistance est présenté ci-après (figure 12).

| <i>Pays de destination</i> | <i>Schémas prophylactiques</i> | <i>Durée</i> |
|----------------------------|--|---|
| Pays du groupe 1 | Chloroquine 100 mg (Nivaquine®) une prise par jour | Séjour + 4 semaines après |
| Pays du groupe 2 | Chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg (Nivaquine® + Paludrine®) ou Savarine® une prise par jour au cours d'un repas ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas | Séjour + 4 semaines après Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs |
| Pays du groupe 3 | Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas ou Méfloquine 250 mg (Lariam®) une prise par semaine ou Monohydrate de doxycycline 100 mg (Doxypalu® , Granudoxy®Gé) une prise par jour, le soir | Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs 10 j avant + séjour + 3 semaines après Séjour + 4 semaines après |

Figure 12: Schémas prophylactiques recommandés chez l'adulte (hors femme enceinte) en fonction des pays de destination (20)

Les recommandations sanitaires pour les voyageurs 2015 précisent, pour chaque pays visité, si une chimioprophylaxie est requise et si oui, laquelle (26).

1.10.4. Traitement présomptif d'urgence (ou de réserve)

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

C'est une solution « intermédiaire » : emporter dans les zones à faible transmission un traitement curatif oral, appelé « traitement de réserve » ou « de secours » (atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfantrine) en cas de fièvre due à un paludisme confirmé localement.

Cependant, l'abandon du traitement présomptif du paludisme au profit du traitement exclusif des cas confirmés est recommandé. La pratique des TDR de type HRP2 doit permettre l'application d'une politique de traitement exclusif des cas de paludisme confirmé (26).

1.10.5. Cas particulier de la femme enceinte

La chimioprophylaxie est particulièrement recommandée lors de la grossesse en raison des risques maternels et fœtaux en cas de paludisme. La chloroquine en zone 1 et l'association chloroquine-proguanil en zone 2 peuvent être utilisées sans réserve. En zone 3, les cyclines sont contre-indiquées mais la méfloquine reste utilisable, ainsi que l'association atovaquone-proguanil en l'absence d'autre alternative si le séjour est indispensable.

1.11. Prise en charge du paludisme et utilisation des ACT en France

En France, la prise en charge d'un paludisme peut se faire en ambulatoire, en respectant certains critères, alors que d'autres pays recommandent une hospitalisation systématique. L'étude européenne de Bouchaud et Al met en évidence une hétérogénéité dans la prise en charge du paludisme d'importation, en fonction des pays, présentée en annexe (Annexe 2).

Les dérivés de l'artémisinine (artéméther-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquline, artésunate) ont aujourd'hui supplanté les autres traitements antipaludiques (atovaquone-proguanil, quinine) dans le traitement des accès à *P. falciparum*.

Dans les accès à *P. falciparum* non compliqués de l'adulte (aucun signe de gravité clinique ou biologique, pas de vomissements répétés), il est recommandé actuellement en France (conférence de consensus sur le paludisme d'importation en France, révisée en 2007 (20)) au choix, l'artéméther-luméfantrine ou l'atovaquone-proguanil. La dihydroartémisinine-pipéraquline (disponible en France depuis Juin 2012) n'est pas citée dans ces recommandations, et pourtant prescrite en 1^e intention, devant son efficacité comparable à l'artéméther-luméfantrine, son schéma simple d'administration et sa bonne tolérance comme l'explique la Haute Autorité de Santé. (28)

Cependant, peu d'études existent sur l'efficacité et la tolérance des ACT en population de paludisme d'importation. Quelques unes s'en rapprochent : Une étude européenne (4) prospective, observationnelle, multicentrique, compare les prises en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum* non compliqué, chez des patients européens non immuns. Des dix huit traitements utilisés, c'est le traitement par artéméther-méfloquine (n= 20) qui présentait le plus court délai de clairance parasitaire soit 36 heures (alors que le plus long était retrouvé pour l'atovaquone-proguanil soit 72 heures) ainsi que le plus court délai d'apyrexie soit 16 heures. La durée d'hospitalisation était aussi la plus courte (3,5 jours)

et la plus longue pour la quinine, soit 6 jours. Cependant, malgré ces bons résultats, le traitement par artéméther-méfloquine n'est que rarement utilisé en France. Une autre étude Israélienne (29) rétrospective, compare l'artéméther-luméfantrine (n= 25) à l'atovaquone-proguanil (n= 44), avec respectivement, un délai d'apyrexie de 44 vs 77 heures, et une durée d'hospitalisation de 3,8 vs 5,1 jours, ces deux paramètres étant moins longs et donc meilleurs pour l'artéméther-luméfantrine.

Ces deux études semblent mettre en évidence un avantage quant à l'utilisation des ACT, avec un délai d'apyrexie (« fever clearance ») et une durée d'hospitalisation, tous deux raccourcis par rapport aux anciens traitements n'utilisant pas de dérivés d'artémisinine. Il n'existe pas à notre connaissance d'essai prospectif comparatif randomisé en aveugle comparant les anciens traitements aux ACT.

Un avis du Haut Conseil de la santé publique du 1^{er} février 2013 recommande l'artésunate parentéral en première intention pour les paludismes graves en France (30).

Cette thèse a donc pour objectif de décrire la prise en charge du paludisme d'importation, au Centre Hospitalier de la Côte Basque, entre 2010 et 2015, en déterminant l'apport des ACT dans le traitement du paludisme à *P. falciparum*, à la veille de la révision de la conférence de consensus et de l'actualisation des nouvelles recommandations du traitement du paludisme en France.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude

Etude rétrospective, descriptive, exhaustive, systématique, sur les cas de paludisme d'importation, diagnostiqués et traités au Centre Hospitalier de la côte Basque (CHCB) du 1^e Janvier 2010 au 31 Décembre 2015.

2.2. Objectif principal

Décrire la population de l'ensemble des cas de paludisme d'importation, entre 2010 et 2015, diagnostiqués et pris en charge au CHCB, puis, comparer les cas de *P. falciparum* en fonction des traitements reçus, en constituant 2 groupes :

- Non ACT : patients traités par atovaquone-proguanil (AP ou malarone®), chloroquine (CQ) ou quinine (Q)
- ACT * : patients traités par artéméther-luméfantrine (AL ou riamet®), dihydroartémisinine-pipéraquline (DHA-PQ ou eurartesim®), ou artésunate (As ou malacef®)

*par extrapolation, nous avons choisi de considérer l'artésunate comme un ACT, tout en gardant à l'esprit qu'il ne remplit pas la définition exact (ACT= *artemisinin-based combination therapy* ou thérapie combinée à base d'artémisinine). Dans notre étude, ACT sous entend donc « dérivé à base d'artémisinine ».

Remarque : l'arrivée et l'utilisation des ACT a été progressive à compter de 2012, sur le CHCB, et il est donc possible de distinguer deux périodes au cours de l'étude. Une première période jusqu'à 2012, avant l'arrivée des ACT où les traitements de référence étaient la quinine ou l'atovaquone-proguanil, est la période 2012-2015 où les ACT sont progressivement devenus les traitements de première intention en l'absence de contre-indication. Pour limiter les biais secondaires à ces 2 périodes, nous présentons la répartition de l'usage des traitements et des formes de gravité des cas de paludisme au cours du temps.

2.3. Population

2.3.1. Critères d'inclusion

Patients pris en charge entre le 01/01/10 et le 31/12/15 au CHCB

Diagnostic biologique de paludisme porté sur l'association :

- Examen microscopique : Frottis sanguin, goutte épaisse (FGE)
- Test de diagnostic rapide antigénique (TDR) en particulier au CHCB, le test PALUTOP+4 de la société Alldiag.

2.3.2. Critères de jugement

Concernant la comparaison entre les groupes Non ACT et ACT, le critère de jugement principal était la durée d'hospitalisation en jours. Le critère de jugement secondaire était le délai d'apyrexie en heures (soit le délai ou nombre d'heures entre l'administration du traitement et l'apyrexie ($T^{\circ} < 37,5$) mesurée par les infirmières lors du tour systématique réalisée dans le service).

2.4. Recueil de données

Identification des cas de paludisme : les cas inclus ont été identifiés à partir des données du laboratoire hospitalier durant la période de l'étude. Les dossiers de tous les patients identifiés par les laboratoires ont ensuite été consultés et les variables d'intérêts ont été recueillies à partir du système informatique hospitalier et dans les dossiers papiers des patients permettant d'obtenir les données sociodémographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

2.4.1. Données individuelles sociodémographiques, et clinique

- L'âge
- Le genre
- La nationalité
- Lieu de naissance
- Lieu de résidence
- La statut immun (Par extrapolation, en fonction de la nationalité, du lieu de naissance, lieu de résidence, et nom de famille)
- Le pays visité supposé à l'origine de la transmission palustre
- La durée de séjour dans le pays visité
- Le motif de séjour :

- Voyageur touriste : les sujets non immuns, non originaires de la zone supposée à l'origine de la contamination et qui ont effectué un séjour (moins de 6 mois dans les 12 derniers mois) pour des raisons touristiques.
- Voyageur professionnel : les sujets non immuns, non originaires de la zone supposée à l'origine de la contamination et qui ont effectué un séjour (moins de 6 mois dans les 12 derniers mois) pour des raisons professionnelles.
- VFR : « Visiting Friends and Relatives » patients considérés comme sujets semi immuns, immigrants, de retour d'un séjour dans leur pays d'origine pour visiter la famille ou les amis.
- Résident : les sujets immuns, originaires de la zone d'endémie à l'origine supposée de la transmission palustre, de passage en France métropolitaine pour des raisons touristiques ou professionnelles.

- Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic d'accès palustre
- L'utilisation de mesure anti vectorielles : moustiquaires, répulsifs antimoustiques
- Le recours à une chimioprophylaxie antipalustre
- L'observance de la chimioprophylaxie antipalustre
- Les antécédents d'accès palustre
- La durée d'hospitalisation en jours
- Les symptômes inauguraux
- Le degré de gravité a été déterminé en fonction des critères retenus par la conférence de consensus de 2007 de la Spilf
- L'instauration du traitement Non ACT ou ACT
- L'horaire d'administration de la première dose de traitement
- Le délai d'apyrexie en heures par rapport à l'horaire d'administration du traitement
- La présence à une consultation de contrôle à J28
- Les patients traités par primaquine

2.4.2. Données biologiques

- La parasitémie exprimée en pourcentage d'hématies parasitées
- L'espèce parasitaire
- Le résultat du test de diagnostic rapide

- Le taux d'hémoglobine inaugural exprimé en g/dL
- Le nombre de plaquettes exprimé en G/L
- Le nombre de leucocytes totaux, exprimé en G/L
- Le nombre de PNN, exprimé en G/L
- La CRP en mg/L
- La créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/L}$
- L'urémie exprimée en mmol/L
- La natrémie et la kaliémie, exprimées en mmol/L
- Les enzymes hépatiques, ASAT, ALAT, GGT exprimées en UI, et la bilirubine exprimée en $\mu\text{mol/L}$
- La sérologie VIH
- La présence d'une infection concomitante (hémoculture, ECBU, autres prélèvements si nécessaire)
- Le taux d'hémoglobine, le nombre de plaquettes et la parasitémie à J7 et J28
- Les données biologiques du suivi ont été récupérées à J3, J7 et J28.
- En cas de données manquantes les résultats biologiques les plus proches ont été récupérés

2.5. Analyse statistique

2.5.1. Principes

Objectif principal : description des cas de paludisme

La description de la population de l'étude est faite en effectif et pourcentage pour les variables qualitative et médiane (ou moyenne si plus appropriée) et espace interquartile pour les variables quantitatives. Les tests de comparaison seront en fonction des variables étudiées le test de Student pour les variables quantitatives ou test du CHI-2 ou de Fisher pour les variables qualitatives.

Objectif secondaire : comparaison du groupe ACT et non ACT

Pour l'analyse comparative en fonction des groupes ACT et non ACT, seuls les cas de *Plasmodium falciparum* ont été étudiés.

Des interactions entre les variables sont recherchées en analyse multivariée. L'analyse principale est faite en uni et multivariée sur le critère de jugement « durée d'hospitalisation ».

De plus, 3 critères de jugements secondaires ont été choisis en analyse de sensibilité :

- Délai d'apyrexie en heures entre le début du traitement et la première prise de $T^{\circ} < 37,5$ mesurée par les infirmières (soit le délai ou nombre d'heures entre l'administration du traitement et l'apyrexie ($T^{\circ} < 37,5$) mesurée par les infirmières lors du tour systématique réalisée dans le service).
- Pourcentage de patients ayant quitté l'hôpital à J3.
- Pourcentage de patients apyrétique à la 24^e heure après le début du traitement.

Pour comparer l'effet des 2 groupes de traitement sur les variables biologiques à J3, nous avons déterminé la variation des variables biologiques entre l'inclusion et J3 (ex : taux d'hémoglobine J0 – taux d'hémoglobine J3) est comparer la différence entre les 2 groupes par un test de student. Les patients avec des données manquantes ont été exclus.

2.5.2. Analyse univariée

Les variables recueillies sont analysées en univariée.

Les variables significativement associées à une différence dans la durée d'hospitalisation et le délai d'apyrexie des patients en univariée au seuil de 15% seront conservées après sélection pas à pas, pour l'analyse multivariée.

Pour déterminer des biais systématiques dans cette étude, des analyses dans les sous-groupes « paludisme non compliqué » et « paludisme avec signe de gravité » seront présentés.

2.5.3. Analyse multivariée

Pour les variables quantitatives continues : l'âge, la parasitémie, le taux d'hémoglobine, la thrombopénie, le nombre de leucocyte, la créatininémie, l'urémie, la CRP, le taux d'ASAT, le taux d'ALAT, la bilirubine, et le délai d'apyrexie. L'analyse sera conduite par dichotomisation des variables. Les valeurs seuils ont été déterminées soit en fonction de la distribution des variables recueillies (médiane), soit en fonction des critères de gravité reconnus soit lorsque ce seuil paraissait le plus pertinent.

Les seuils choisis sont respectivement :

- Pour l'âge : 40 ans
- Le taux d'hémoglobine < 13 g/dL
- Le nombre de plaquettes < 50 000 G /L
- Le nombre de leucocytes < 5000 G/L
- La créatininémie \leq 80 μ mol/L
- L'urémie < 6 mmol/L
- La CRP < 120 mg/L
- Le taux d'ASAT < 60 UI
- Le taux d'ALAT < 60 UI
- La bilirubine < 25 μ mol/L

Les variables retenues au terme de l'analyse univariée seront introduites dans un modèle de régression logistique multivariée.

Une sélection des variables significativement associées au critère de jugement qu'est la durée d'hospitalisation, sera réalisée par une stratégie de régression pas à pas descendante

A chaque pas, la variable présentant le degré d'association le moins élevé sera retirée du modèle et la procédure sera répétée jusqu'à ce que toutes les variables présentes dans le modèle final soient significativement associées au critère de jugement principal.

La variable groupe de traitement est forcée dans le modèle.

Des recherches d'interaction entre les variables sont recherchées en analyse multivariée.

Seul le modèle final est présenté.

2.5.4. Gestion des données manquantes

Les patients avec des données manquantes ne seront pas inclus en analyse uni et multivariée. En cas de données manquantes pour les variables biologiques à J3, les valeurs les plus proches -1 jour et + 2 jour ont été utilisées.

Réalisation de l'analyse : la préparation des fichiers et des tables de données ont été réalisées sous Excel (Microsoft) et les analyses statistiques seront effectuées à l'aide du logiciel SAS® version 9.1 (sas Institute Inc., Cary, Inc.).

3. RESULTATS

3.1. Analyse descriptive de la population de tous les cas de paludisme au CHCB

3.1.1. Incidence annuelle des cas de paludisme

Le nombre de paludisme d'importation à Bayonne de 2010 à 2015 est resté stable, avec un maximum de 17 cas en 2015.

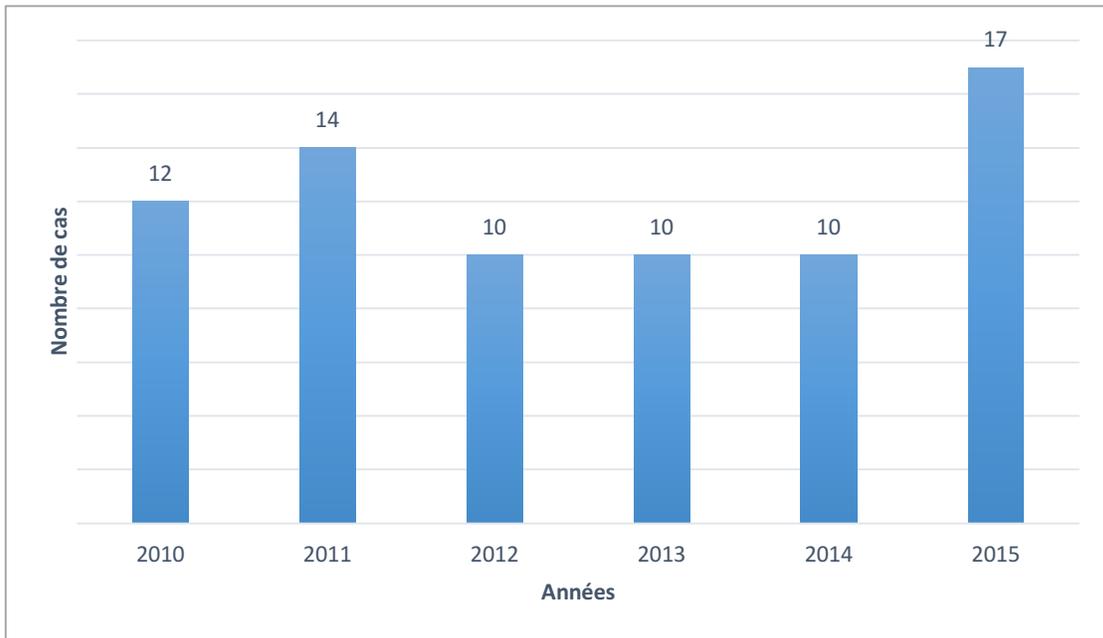


Figure 13: Nombre de cas de paludisme d'importation au CHCB, de 2010 à 2015

3.1.2. Répartition mensuelle des cas de paludisme

La répartition des cas de paludisme diagnostiqués au cours de l'année reste constante, avec quelques pics, en Janvier, Juillet-Août, et Octobre, probablement en rapport avec la période des vacances et l'augmentation des voyages, comme il est souvent décrit dans la littérature.

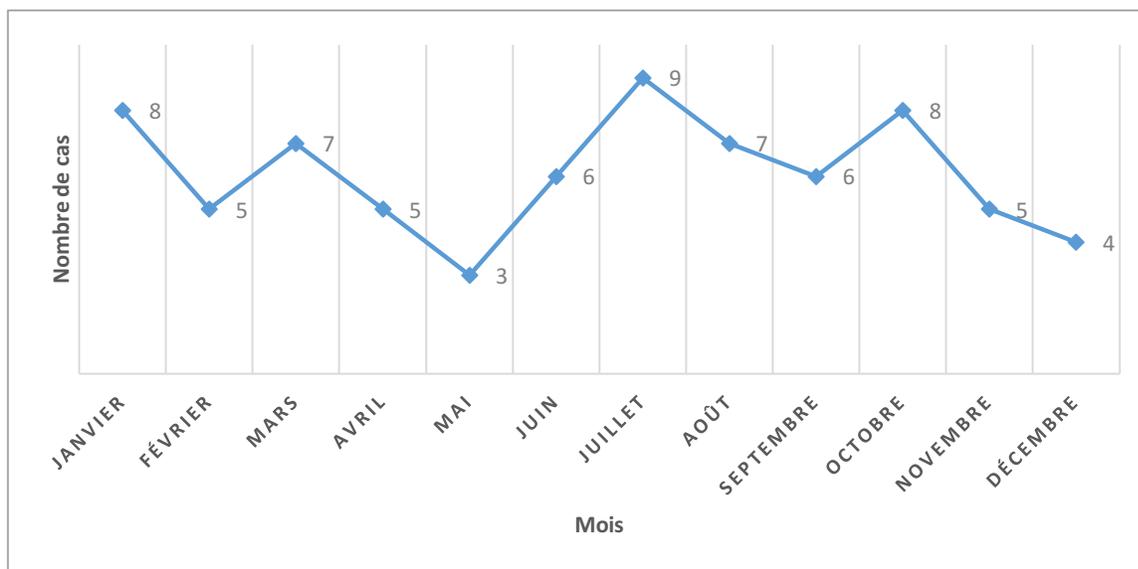


Figure 14: Nombre mensuel de cas de paludisme d'importation au CHCB, de 2010 à 2015

3.1.3. Espèces à l'origine des cas de paludisme

L'espèce plasmodiale la plus retrouvée, quelles que soient les années, est *P. falciparum*. (Figure 15).

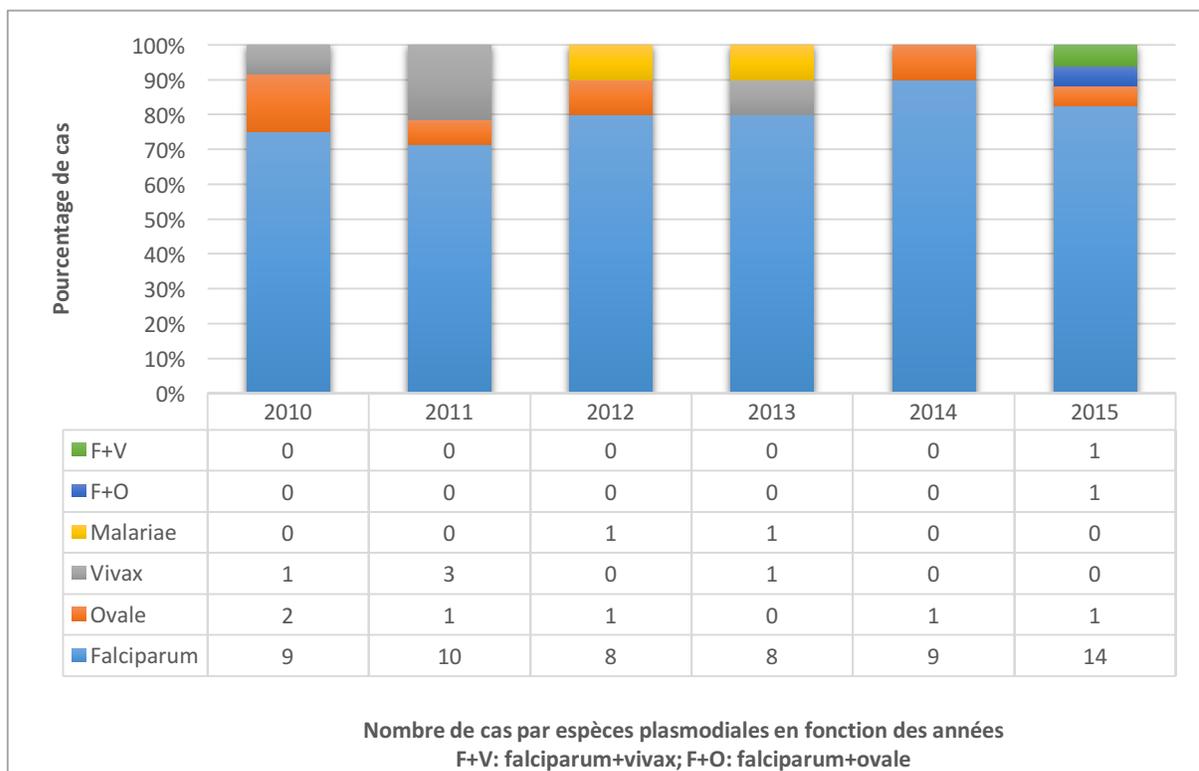


Figure 15: Répartition annuelle des espèces plasmodiales au CHCB

La proportion de *P. falciparum* est restée globalement stable sur toute la durée de l'étude oscillant autour des 80%.

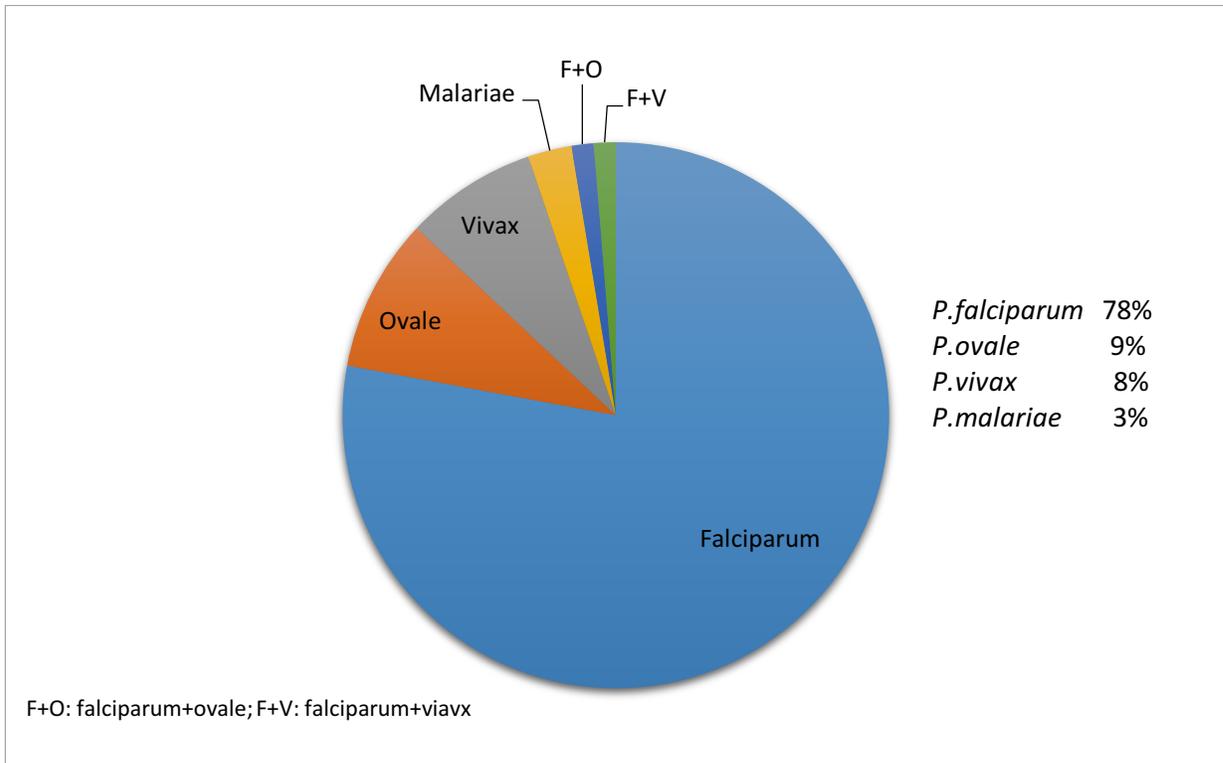


Figure 16: Proportion des espèces plasmodiales au CHCB, de 2010 à 2015

Pour 71 patients, un seul parasite a été mis en évidence : *P. falciparum* a été retrouvé dans 78 % des cas, *P. ovale* dans 9 % des cas, *P. vivax* dans 8 % des cas, et *P. malariae* dans 3 % des cas. Une biparasitémie a été découverte chez deux patients : un *P. falciparum* associé à *P. ovale*, et un *P. falciparum* associé à *P. vivax* (soit au total 60 *P. falciparum*, sept *P. ovale*, six *P. vivax* et deux *P. malariae*). (Figure 16)

3.1.4. Origine des cas de paludisme

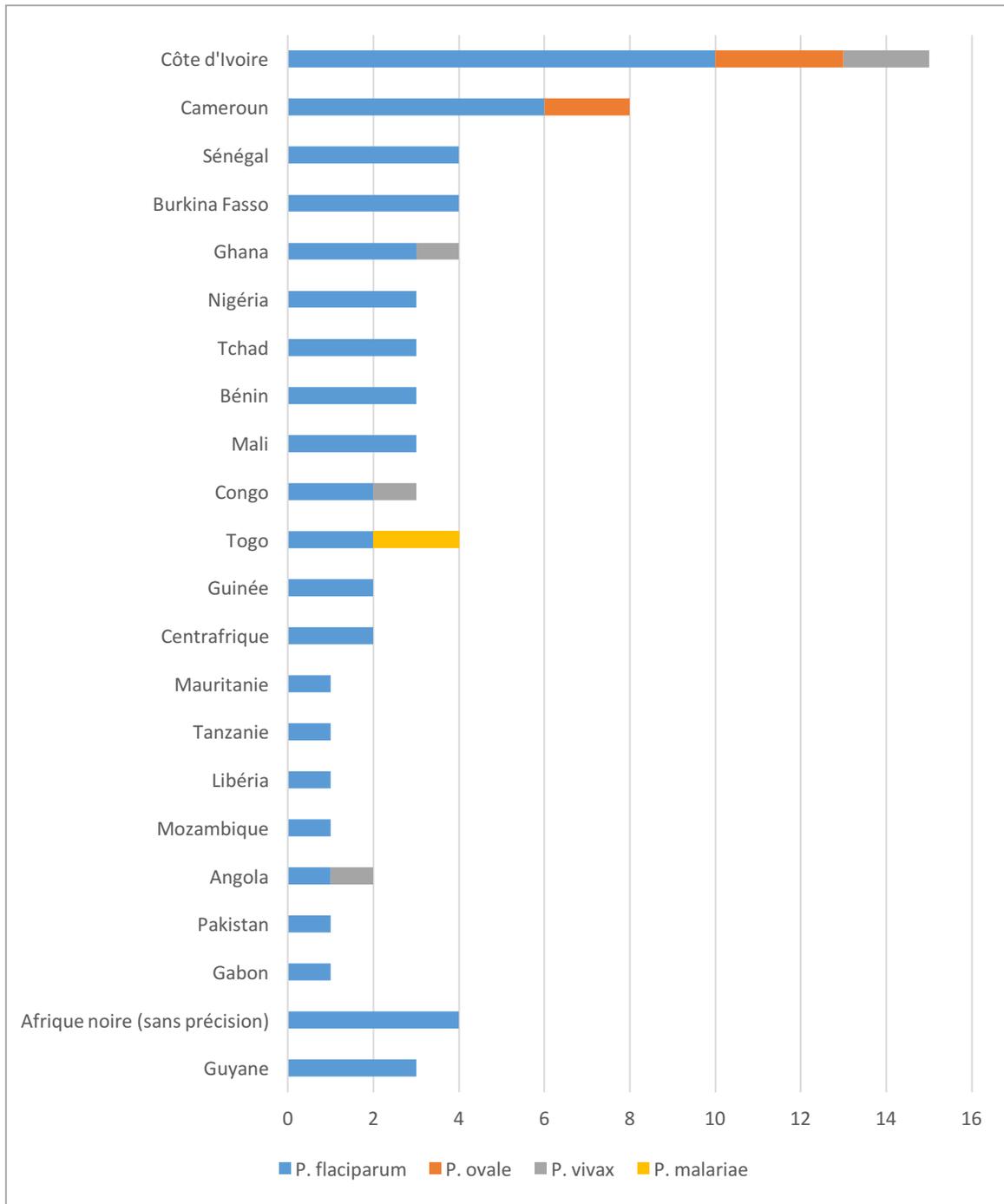


Figure 17: Pays d'acquisition du paludisme en fonction des différentes espèces plasmodiales

La majorité des cas de paludisme diagnostiquée à Bayonne sur cinq ans, sont des paludismes d'importation pour 92 % d'Afrique de l'Ouest, à *P. falciparum* dans l'ensemble, avec en tête des pays tels que, la Côte

d'Ivoire (n=15 soit 21 % dont 3 cas de *P. ovale* et 2 cas de *P. vivax*), le Cameroun (n=8 soit 11 % dont 2 cas de *P. ovale*) suivi par le Sénégal et le Burkina Faso. A noter 4 cas de paludisme au Togo dont deux à *P. malariae*, espèce non retrouvée ailleurs. Trois cas provenaient de Guyane.

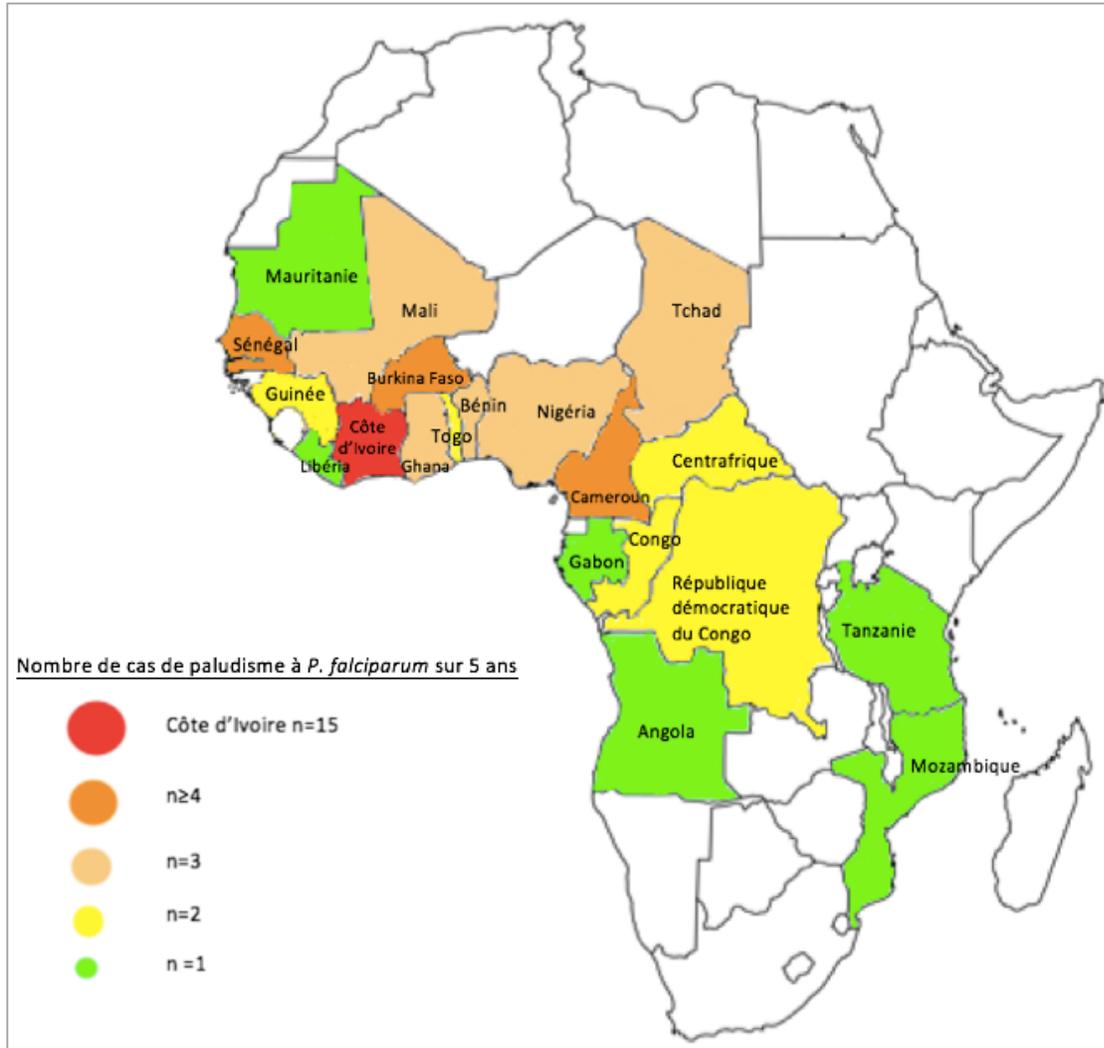


Figure 18: Pays d'acquisition et nombre de cas de paludisme à *P. falciparum* en Afrique hospitalisés au CHCB, de 2010 à 2015.

3.1.5. Description des traitements utilisés pour traiter les cas de paludisme au CHCB, toutes espèces confondues, de 2010 à 2015

➤ Evolution des traitements

L'évolution des traitements utilisés en 1^e ligne au CHCB, de 2010 à 2015, (à l'exclusion de la chloroquine) pour les accès à *P. falciparum*, est résumée sur les figures 19, 20 et 21. On constate une diminution progressive de l'utilisation de l'atovaquone-proguanil et de la quinine, au profit des ACT, introduit pour la première fois en 2012.

L'atovaquone-proguanil disparaît en 2014, puis est de nouveau prescrit en 2015, en traitement probabiliste instauré par les urgentistes avant l'avis de l'infectiologue, ou à cause de contre-indication aux ACT.

La quinine disparaît complètement en 2015 devant l'arrivée de l'artésunate par voie intraveineuse cette même année, utilisé dorénavant pour les accès grave à *P. falciparum*.

Le premier ACT introduit au CHCB était l'artéméther-luméfantrine en 2012, laissant place progressivement à partir de 2014 à la dihydroartémisinine-pipéraquline (utilisé 6 fois en 2015 contre 1 fois seulement pour l'artéméther-luméfantrine).

Ainsi, au total, de 2010 à 2015, 36 patients ont reçu en traitements de 1^e ligne par atovaquone-proguanil ou quinine (traitements Non ACT) et 24 patients ont reçu artéméther-luméfantrine ou dihydroartémisinine-pipéraquline ou artésunate (traitements ACT).

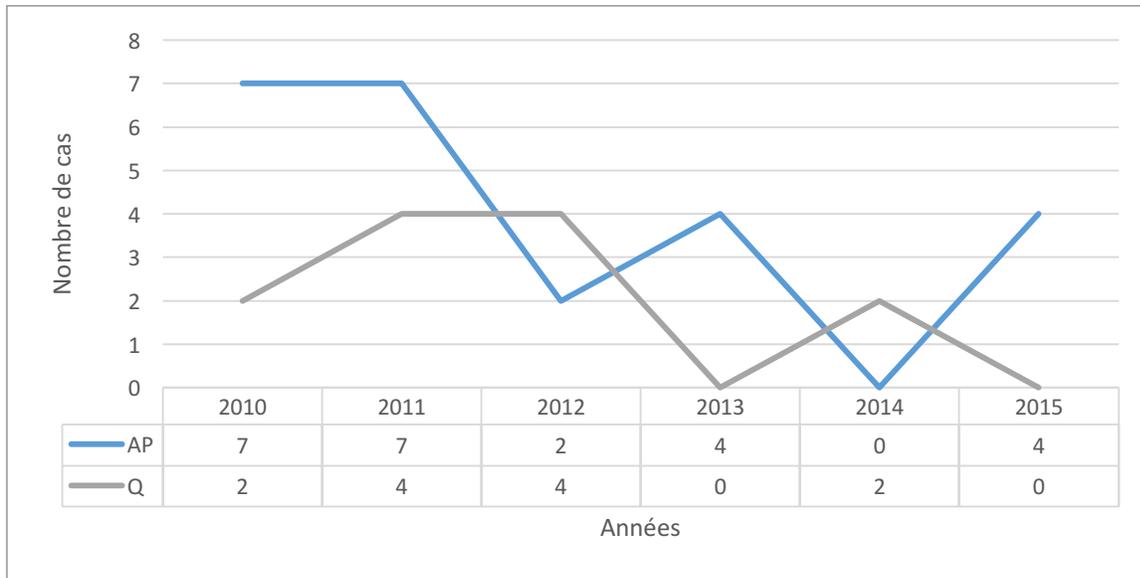


Figure 19: Evolution de l'utilisation des Non ACT, dans le traitement des paludisme à *P. falciparum* entre 2010 et 2015

AP= atovaquone-proguanil ; Q= quinine

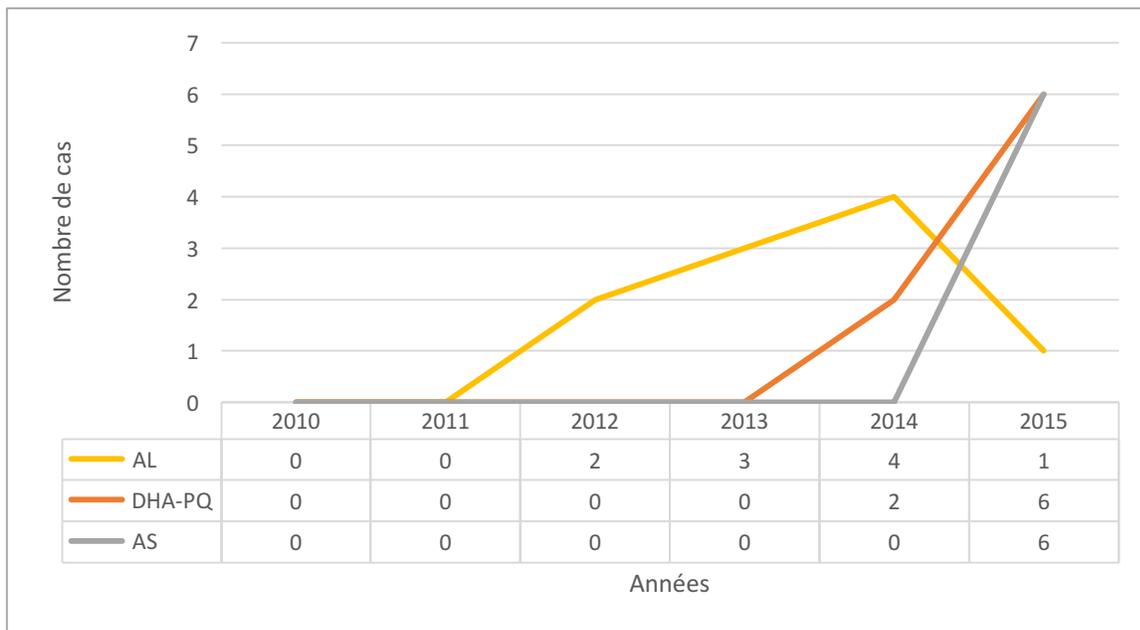


Figure 20: Evolution de l'utilisation des ACT, dans le traitement des paludismes à *P. falciparum*, entre 2010 et 2015

AL= artéméther-luméfantrine ; DHA-PQ= dihydroartémisinine-pipéraquine ; AS= artésunate

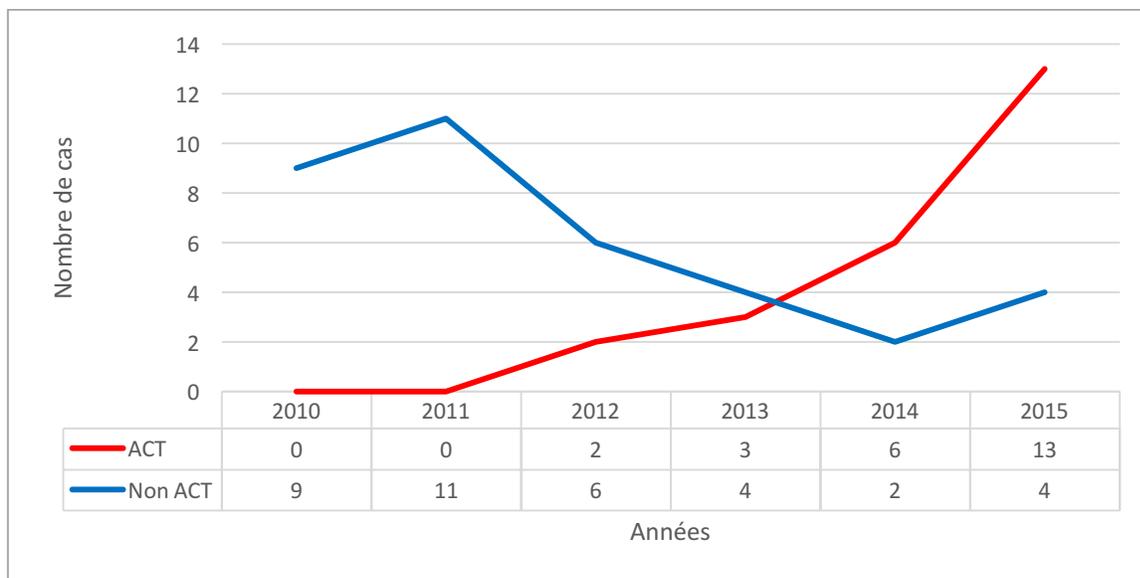


Figure 21: Evolution de l'utilisation des ACT versus Non ACT, dans le traitement des paludismes à *P. falciparum*, entre 2010 et 2015

ACT= artéméther-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquline, artésunate ; Non ACT= atovaquone-proguanil, quinine

➤ **Traitements de 1^e et 2^e ligne et voie d'administration**

Sur 73 dossiers de patients analysés, 57 personnes ont été traitées par voie orale, et 16 personnes ont reçu un traitement par voie intraveineuse au début de la prise en charge. Dans 43,8 % des cas, la voie IV avait été instaurée pour cause de vomissements, et pour le reste, dans le cadre de la prise en charge de formes graves. En revanche, il est à noter que 41,2 % des formes graves ont été traitées per os. En effet la gravité avait été jugée sur des critères biologiques (souvent une parasitémie > 4 %). Ainsi certains patients ont été étiquetés « forme grave » malgré des constantes et un examen clinique rassurants, et traités per os, avec une évolution satisfaisante.

Dix-neuf patients ont reçu un traitement de 2^e ligne : 10 pour relais oral après traitement IV, sept après avis d'un infectiologue sur des traitements instaurés par des urgentistes initialement, deux pour cause d'effets secondaires des premiers traitements. Au total, les traitements initiaux ont été relayés par atovaquone-proguanil (11.1%), artéméther-luméfantrine (4.2%), dihydroartémisinine-pipéraquline (6.9%), chloroquine (2.8%) ou artésunate (1.4%).

Sur les 16 patients traités par voie intraveineuse initiale, 7 ont eu un relais par atovaquone-proguanil, 4

par dihydroartémisinine-pipéraquline, un par artésunate en IV.

A noter, que 9 patients avaient reçu un traitement pré-hospitalier. Quatre patients avait pris un traitement par quinine, instauré par le médecin traitant, après FGE positive en ville. Trois d'entre eux ont eu un relais par atovaquone-proguanil à l'hôpital, et un est resté sous quinine. Les cinq autres patients avaient bénéficié d'un traitement de réserve : 3 d'entre eux avaient reçu un traitement par chloroquine et relayé par dihydroartémisinine-pipéraquline à l'hôpital, et les deux autres par atovaquone-proguanil, inchangé lors de l'hospitalisation.

➤ **Durée des traitements**

La durée du traitement en jours a été en moyenne de 3,2 avec une médiane de 3 (EIQ (3 ;3)). Dans 18,1% des cas, cette durée était supérieure à 3 jours, à cause d'un traitement initial par quinine, artésunate ou chloroquine, avec la nécessité un relais par la suite, et donc une durée de traitement plus longue.

Tableau 1: Durée en jours des traitements de 1^e ligne, toutes espèces confondues

| Variabes | N (%) | Moyenne | Médiane (EIQ) |
|---|--------------|----------------|----------------------|
| Durée des traitements en jours, tous traitements confondus | 73 | 3,2 | 3 (3 ; 3) |
| Nombre de durée de traitement >3 jours | 13 (18,3) | | |
| En fonction des traitements : | | | |
| Atovaquone-proguanil | | 3 | 3 (3 ; 3) |
| Artéméther-luméfantine | | 3 | 3 (3 ; 4) |
| Dihydroartémisinine-pipéraquine | | 3 | 3 (3 ; 3) |
| Quinine | | 4,3 | 4 (3 ; 5) |
| Chloroquine | | 3,4 | 3 (3 ; 3) |
| Artésunate | | 3,2 | 3 (3 ; 4) |

N= effectif ; EIQ= espace interquartile

➤ **Délai d'apyrexie**

Le délai d'apyrexie en heures, par rapport à la prise du traitement de 1^e ligne, tous traitements confondus, a été en moyenne de 21,9 heures avec une médiane de 16 heures (EIQ (6 ; 26,5)).

Tableau 2: Distribution des délais d'apyrexie pour chaque traitement antipaludique, toutes espèces confondues

| Variabes | N | Moyenne | Médiane (EIQ) |
|-----------------------------------|----------|----------------|----------------------|
| Délai d'apyrexie en heures | | | |
| Tous traitements confondus | 73 | 21,9 | 16 (6 ; 26,5) |
| Atovaquone-proguanil | 23 | 22,2 | 16 (2 ; 28) |
| Artéméther-luméfantrine | 10 | 16,3 | 14 (8 ; 23) |
| Dihydroartémisinine-pipéraqune | 9 | 18,3 | 17 (12 ; 22) |
| Quinine | 13 | 33,2 | 16 (5 ; 56) |
| Chloroquine | 11 | 18 | 16 (6 ; 18) |
| Artésunate | 6 | 18,3 | 11,5 (0 ; 23) |

N= effectif ; EIQ= espace interquartile

Les dérivés de l'artémisinine, artéméther-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraqune et artésunate, ont un délai d'apyrexie inférieur à 20 heures, comparé à atovaquone-proguanil qui a une moyenne de 22,2 heures, et de 33,2 heures pour quinine. Le traitement par chloroquine a pour sa part une moyenne de 18 heures de délai d'apyrexie.

3.1.6. Description de la population de tous les cas de paludisme

➤ **Caractéristiques démographiques**

Au total, 73 cas de paludisme ont été diagnostiqués au CHCB, sur cinq ans, de 2010 à 2015.

Tableau 3: Caractéristiques démographiques des cas de paludisme au CHCB de 2010 à 2015 sur les 73 cas identifiés

| Variabes, N | N (% ou ET ou EIQ) |
|---------------------------|---------------------------|
| Age (1 enfant) | |
| Moyenne (ET) | 40,9 (3 ; 75) |
| Médiane (EIQ) | 38 (32 ; 49) |
| Sexe, homme, n (%) | 57 (78) |
| Origine, n (%) | |
| Française | 65 (89) |
| Europe hors France | 3 (1,3) |
| Afrique | 4 (5,5) |
| Né ou résidant en Afrique | 12 (16,4) |
| Asie | 0 |
| Type de voyageurs | |
| Touristes | 15 (20,6) |
| Professionnels | 33 (45,2) |
| VFR | 13 (17,8) |
| Résidents en Afrique | 12 (16,4) |

N= effectif total ; n= effectif ; ET= écart type ; EIQ= espace interquartile ; VFR= « visiting friends and relatives » ; NSP= ne sait pas

La majorité des cas était de sexe masculin, avec 57 hommes, soit 78 %. L'âge moyen pour le diagnostic de paludisme était de 40,9 ans, dont le plus jeune patient était un enfant de 3 ans, et le plus âgé avait 75 ans.

La majorité des patients était de nationalité française, soit 89 %. Trois patients étaient européens (hors France), et cinq étaient africains. Parmi eux, 12 étaient nés ou résidaient en Afrique (soit 16.4 %) et donc considérés comme semi-immun vis-à-vis du paludisme (à noter qu'un patient provenait du Pakistan). Vingt et un patients avaient des antécédents de paludisme (soit 29 %).

➤ **Caractéristiques épidémiologiques et biologiques**

Tableau 4: Caractéristiques épidémiologiques et biologiques des cas de paludisme au CHCB de 2010 à 2015

| Variabes | N= 73 (%) |
|---|-----------------------------|
| Pays d'acquisition, n (%) | |
| Afrique de l'Ouest | 66 (90,4) |
| Autres Afriques | 3 (4,1) |
| Amérique | 3 (4,1) |
| Asie | 0 |
| Chimioprophylaxie oui, n=17 | |
| Chloroquine+proguanil | 2/17 |
| Doxycycline | 11/17 |
| NSP | 4/17 |
| Observance correcte | 2/17 (11,8) |
| Observance incorrecte | 15/17 (88,2) |
| Effet secondaire de la chimioprophylaxie | 0 |
| Absence de chimioprophylaxie | 56 (77) |
| Durée du séjour en jours | |
| <15 | 17 (23) |
| 15-30 | 11 (15) |
| >30 | 39 (54) |
| NSP | 6 (8) |
| Sérologie VIH positive | 2 (2,7) |
| Parasitémie en % Moyenne - Med (EIQ) | 2,4 - 0,24 (0,1 ; 2) |

N= effectif total ; n=effectif ; NSP= ne sait pas ; Moy= moyenne ; Med= médiane ; EIQ= espace interquartile ; VIH= virus de l'immunodéficience humaine

Le motif de voyage était touristique pour 15 patients, professionnel pour 33 autres (souvent des militaires). Douze vivaient en Afrique et étaient de passage en Métropole, et treize étaient des migrants vivant en France, partis visiter leur famille restée au pays (VFR).

Dans 77% des cas, aucune chimioprophylaxie n'a été prise. Onze patients prenaient de la doxycycline, deux patients de la Savarine® (chloroquine+proguanil), et quatre autres une chimioprophylaxie sans précision. Parmi ces 17 patients, 88,2 % ont eu une observance insuffisante, et 11,8 % auraient pris leur prophylaxie correctement. L'arrêt ou la mauvaise observance de la chimioprophylaxie n'a pas été imputable à un effet secondaire des traitements.

Dans la majorité des cas, la durée de séjour dans le pays d'acquisition était de plus de 30 jours pour 39 patients, entre 15 et 30 jours pour 11 patients, et moins de 15 jours pour les autres.

Le diagnostic de paludisme chez tous les patients a été réalisé par Frottis sanguin goutte épaisse (FGE). Un TDR y était associé (sauf pour 3 patients pour qui le TDR n'a pas été retrouvé), et était positif dans 86,3 % des cas. Les hémocultures toujours prélevées à l'arrivée ont toutes été négatives. Concernant la parasitémie (pourcentage de globules rouges parasités), la moyenne était à 2,4 % avec une médiane à 0,24 % (EIQ (0,1 ; 2)).

Tableau 5: Distribution en jours, des délais entre le retour de voyage et l'hospitalisation, les premiers symptômes et l'hospitalisation, et la durée d'hospitalisation, des cas de paludisme au CHCB toutes espèces confondues, entre 2010 et 2015

| Variables | n (%) | Moyenne | Médiane (EIQ) |
|--|--------------|----------------|----------------------|
| Délai entre le retour et l'hospitalisation en jours | | | 7 (6 ; 12) |
| < 8 | 42 (57,5) | | |
| 8-30 | 23 (31,5) | | |
| > 30 | 8 (11) | | |
| Délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation | | 4 | 3 (2 ; 4) |
| Durée d'hospitalisation en jours | | 2,7 | 2 (1 ; 4) |

n= effectif ; EIQ= espace interquartile

La médiane du nombre de jours entre le retour de voyage et l'hospitalisation était de 7 jours (EIQ (6 ; 12)) et la médiane du nombre de jours entre les premiers symptômes et la première consultation était de 3 jours (EIQ (2 ; 4) avec une moyenne à 4 jours). La durée d'hospitalisation, tous traitements et toutes espèces confondues, était en moyenne de 2,7 jours.

➤ **Caractéristiques cliniques**

A l'arrivée à l'hôpital, tous les patients étaient fébriles (Température > 38° 3 C), 65 % ont présenté des céphalées, 71 % un état de malaise (asthénie, malaise sans perte de connaissance). Des symptômes digestifs étaient souvent présents: 20,5 % se sont plaints de vomissements, 13,7% de douleurs abdominales, et 23,3 % de diarrhées. Une toux a été retrouvée dans 12,3 % des cas, et aucune hépatomégalie ni splénomégalie n'ont été décelées à l'examen clinique.

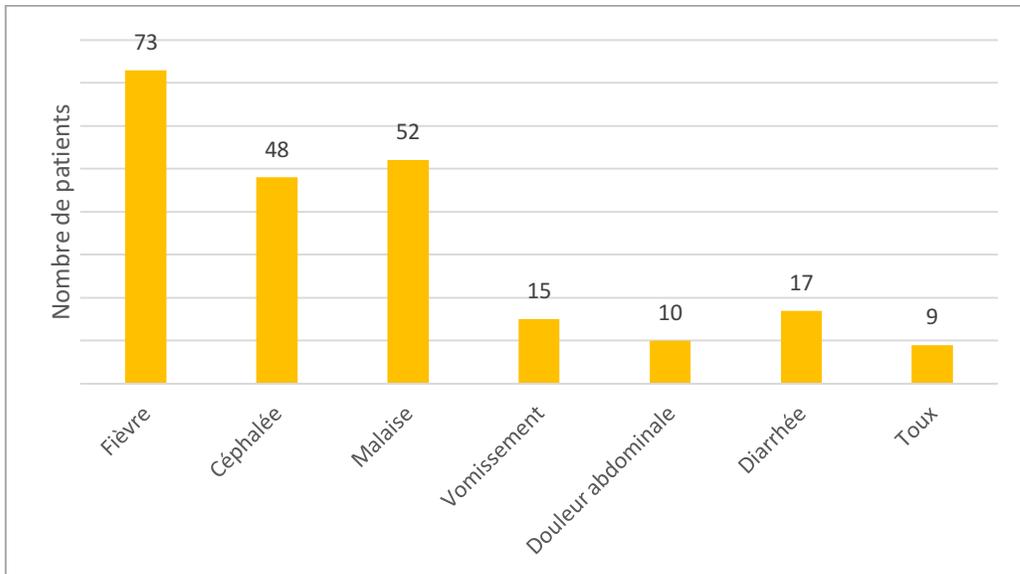


Figure 22: Fréquence des symptômes à l'admission sur les 73 cas de paludisme au CHCB entre 2010 et 2015.

Sur les 73 patients, 17 avaient au moins un des signes de gravité clinique et/ou biologique énoncés dans la conférence de consensus sur le paludisme d'importation par la Spilf (20), et on été considérés comme des formes graves. Tous n'ont pas été hospitalisés en réanimation (seulement 5 d'emblée et 1 en cours de traitement) mais surveillés de près dans le service de maladie infectieuse (en cas de parasitémie > 4 % bien tolérée, épisode d'hypotension résolutif par exemple). Quatorze avaient une hyperparasitémie > 4%, parfois associée à d'autres signes cliniques ou biologiques. Parmi les cas graves, deux sont décédés.

➤ **Particularité des patients séropositifs pour le VIH**

Deux patients avaient une sérologie VIH positive déjà connue. Tous deux VFR, avec des antécédents d'accès palustres, et sans chimioprophylaxie, ont été hospitalisés pour le traitement d'un accès palustre à *P. falciparum*.

L'un pris en charge en 2012, n'avait pas de traitement anti-VIH (séropositivité connue depuis 4 ans mais refus de traitement par le patient) et revenait du Gabon. Avec une parasitémie à 0,9%, il a été traité par quinine, mais s'est aggravé sur le plan respiratoire (pneumopathie associée) et admis en service de réanimation, où un traitement par artésunate a été mis en place suivi d'un relais par artéméter-luméfantine. A l'arrivée, la charge virale s'élevait à 7800 copies/ml, le taux de lymphocytes à 1,7 G/L et le taux de CD4 à 0,5 G/L. L'hospitalisation aura duré 10 jours.

L'autre patient, pris en charge en 2015, avait un traitement anti-VIH par Prezista®, Truvada®, et Norvir® ainsi qu'une prophylaxie par Bactrim®. Il revenait du Bénin et avait pour autres antécédents une insuffisance rénale chronique stade III et une co-infection VHC. Hospitalisé dans le service de maladie infectieuse avec une parasitémie à 2,1%, il a été traité par artésunate relayé par dihydroartémisinine-pipéraquline. A l'arrivée la charge virale était à 34 copies/ml, le taux de lymphocytes à 0,3 G/L, et le taux de CD4 à 0,2 G/L. L'hospitalisation aura duré 4 jours.

3.2. Comparaison des deux groupes ACT et Non ACT pour les cas *P. falciparum*

3.2.1. Description socio-démographique et clinique de la population des groupes ACT et Non ACT

Après exclusion des cas *non falciparum*, 60 dossiers de patients ont été analysés et répartis en deux groupes par rapport au traitement antipaludique administré. Le groupe ACT (par extrapolation, les patients ayant reçu artéméther-luméfantine, dihydroartémisinine-pipéraquline ou artésunate) et le groupe Non ACT (patients ayant reçu atovaquone-proguanil ou quinine). 40 % composaient le groupe ACT et 60 % le groupe Non ACT. Les groupes ACT (n=24) et Non ACT (n=36) étaient comparables en ce qui concerne l'âge (p=0,63) le sexe (p=0,55 avec 70,8 vs 77,8% d'hommes), les antécédents de paludisme (p=0,56), la prise d'une chimioprophylaxie (p=0,73), le nombre de jours entre le retour de voyage et l'hospitalisation (p=0,95 ; EIQ (6 ;10) vs (6 ;11)), le nombre de jours entre les premiers symptômes et l'hospitalisation (p=0,18 ; EIQ (3 ; 4.5) vs (2 ;4)).

La seule différence significative a été le type de voyageurs (p= 0,04). En effet, on constate qu'il y avait plus de professionnels dans le groupe ACT.

Tableau 6: Description de tous les cas de paludisme à *P. falciparum* à l'inclusion, entre le groupe ACT et Non ACT, de 2010 à 2015

| VARIABLES | Non ACT N= 36 (%) | ACT = 24 (%) | p |
|--|-------------------|-----------------|-------------|
| Age (années) moy (ET) | 42,4 (14,9) | 40,5 (14,6) | 0,63 |
| Sexe homme n (%) | 28 (77,8) | 17 (70,8) | 0,55 |
| Type de voyageurs n (%) | | | <u>0,04</u> |
| Touristes | 6 (16,6) | 7 (29,2) | |
| Professionnels | 19 (52,8) | 4 (16,7) | |
| VFR | 5 (14) | 5 (20,8) | |
| Résidents | 6 (16,6) | 8 (33,3) | |
| Antécédent palu, oui | 9 (25) | 8 (33,3) | 0,56 |
| Chimioprophylaxie, n (%) | 6 (16,6) | 3 (12,5) | 0,73 |
| Délai entre le retour et l'hospitalisation en jours | | | |
| Moyenne | 8,54 | 8,62 | 0,95 |
| Médiane (EIQ) | 7 (6 ; 11) | 7 (6 ; 10) | |
| Délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation en jours | | | 0,18 |
| Moyenne | 3,11 | 3,91 | |
| Médiane (EIQ) | 3 (2 ; 4) | 3 (3 ; 4,5) | |
| Délai d'apyrexie en heures | | | 0,10 |
| Moyenne | 28,4 | 17,5 | |
| Médiane (EIQ) | 17 (6 ; 41) | 14,5 (7,5 ; 23) | |
| Durée d'hospitalisation en jours | | | 0,11 |
| Moyenne | 3,14 | 2,38 | |
| Médiane (EIQ) | 3 (2 ; 4) | 2 (2 ; 3) | |
| Hospitalisation en réanimation | 3 (8,3) | 3 (12,5) | 0,67 |
| Signes de gravité cliniques | 3 (8,3) | 4 (16,6) | 0,42 |
| Signes de gravité biologiques | 6 (16,6) | 8 (33,3) | 0,21 |
| Formes graves totales | 8 (22,2) | 8 (33,3) | 0,38 |

ACT= artéméther-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquline/ artésunate ; Non ACT= atovaquone-proguanil/ quinine ; N= effectif ; Moy= moyenne ; Med= médiane ; ET= écart type ; ElQ= espace interquartile

Les deux groupes étaient aussi comparables sur le nombre de formes graves ($p=0,38$), le nombre d'hospitalisation en réanimation ($p=0,67$), la présence de signes de gravité cliniques ($p=0,42$) et les signes de gravité biologiques ($p= 0,21$). Ainsi, on comptait 8 formes graves dans chaque groupe, soit 33,3 % dans le groupe ACT et 22,2 % dans le groupe Non ACT.

Cependant, le pourcentage de formes graves semble avoir été plus important les dernières années mais sans différence statistiquement significative entre les années ($p=0,07$) (figure 23).

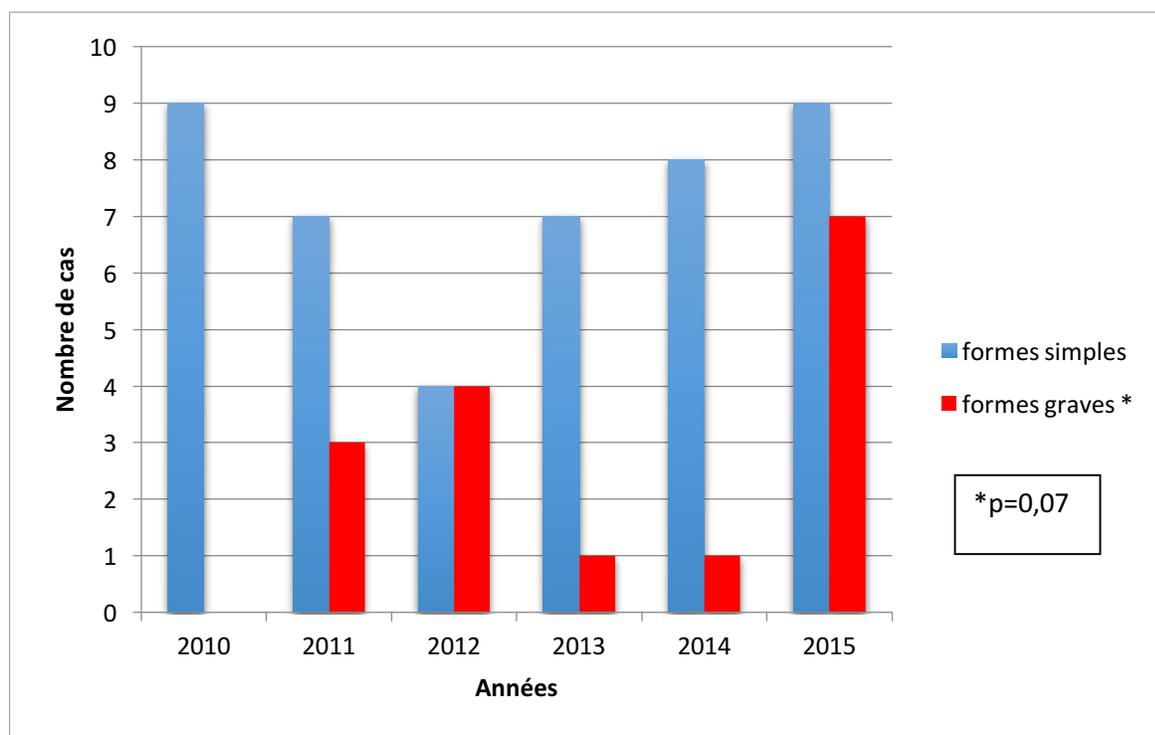


Figure 23: Répartition des formes simples et graves des cas *P. falciparum* au CHCB, entre 2010 et 2015.

3.2.2. Caractéristiques biologiques à l'inclusion des groupes ACT et Non ACT

Sur les critères biologiques à l'entrée, les groupes ACT et Non ACT étaient comparables en ce qui concerne le taux d'hémoglobine, le nombre de lymphocytes et plaquettes, les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, bilirubine), la CRP et la parasitémie. Ils différaient par contre sur le nombre de leucocytes ($p=0,03$) et de PNN ($p=0,04$).

Tableau 7: Comparaison des paramètres biologiques à l'inclusion entre les groupe ACT et Non ACT.

| Variables | Non ACT = 36 | | ACT = 24 | | p |
|-------------------------------------|--------------|--------------------|----------|--------------------|-------------|
| | Moy | Med (EIQ) | Moy | Med (EIQ) | |
| Hémoglobine (g/dl) | 13,2 | 13,7 (12,1 ; 14,6) | 12,9 | 13 (12 ; 15) | 0,71 |
| Leucocytes (G/L) | 4,8 | 4,7 (3,6 ; 5,2) | 6,2 | 5,5 (4,4 ; 7,2) | <u>0,03</u> |
| PNN (G/L) | 3,7 | 3,8 (2,6 ; 4,3) | 4,8 | 4,2 3,8 ; 5,4) | <u>0,04</u> |
| Lymphocytes (G/L) | 0,65 | 0,59 (0,4 ; 0,8) | 0,9 | 0,6 (0,5 ; 1,1) | 0,11 |
| Plaquettes (G/L) | 97 | 98 (51 ; 134) | 102 | 78 (35 ; 144) | 0,80 |
| Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) | 81 | 80 (68 ; 87) | 99 | 91 (76 ; 102) | <u>0,05</u> |
| Urée (mmol/L) | 5,0 | 5,2 (3,6 ; 6,4) | 7,4 | 6,3 (5,2 ; 8,3) | <u>0,03</u> |
| ASAT (UI) | 63 | 49 (31 ; 80) | 65 | 51 (39 ; 71) | 0,91 |
| ALAT (UI) | 64 | 43 (28 ; 100) | 63 | 51 (35 ; 81) | 0,90 |
| Bilirubine (UI) | 25 | 20 (11 ; 29) | 24 | 22 (12 ; 33) | 0,81 |
| CRP (mg/L) | 110 | 66 (48 ; 163) | 138 | 72 (52 ; 262) | 0,32 |
| Parasitémie (%) | 2,3 | 0,39 (0,1 ; 1,6) | 3,56 | 0,85 (0,07 ; 4,10) | 0,38 |

Moy= moyenne ; Med= médiane ; EIQ= espace interquartile ; p= significativité ; ACT= artéméthér-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquline/ artésunate ; Non ACT= atovaquone-proguanil/ quinine

3.2.3. Comparaisons des délais d'apyrexie et des durées d'hospitalisation entre les groupes ACT et Non ACT

Tableau 8: Délai d'apyrexie et durée d'hospitalisation pour les cas *P. falciparum* entre les groupes ACT et Non ACT

| Variables | N (%) | Moyenne | Médiane (EIQ) | p |
|---|---------|---------|----------------|------|
| Délai d'apyrexie en heures | | | | |
| ACT | 24 (40) | 17,5 | 14,5 (7,5; 23) | 0,10 |
| Non ACT | 36 (60) | 28,4 | 17 (6 ; 41) | |
| Durée d'hospitalisation en jours | | | | |
| ACT | 24 (40) | 2,38 | 2 (2 ; 3) | 0,11 |
| Non ACT | 36 (60) | 3,14 | 3 (2 ; 4) | |

N= effectif ; EIQ= espace interquartile ; ACT= groupe artéméther-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquline/ artésunate ; Non ACT= groupe atovaquone-proguanil/ quinine ; p=significativité

Le délai d'obtention de l'apyrexie en heures par rapport à l'administration du traitement, ainsi que la durée d'hospitalisation en jours ont été comparés entre les groupes ACT vs Non ACT.

Ces deux paramètres semblaient plus intéressants dans le groupe ACT, avec une moyenne pour la durée d'apyrexie de 17,5 vs 28,4 heures (EIQ (7,5 ; 23) vs (6 ; 41) et une médiane de 14,5 vs 17 heures) et pour la durée d'hospitalisation, une moyenne de 2,38 vs 3,14 jours (EIQ (2 ; 3) vs (2 ; 4) avec une médiane de 2 vs 3 jours). Ces deux paramètres restaient comparables entre les groupes avec, pour le délai d'apyrexie, $p= 0,10$ et pour la durée d'hospitalisation, $p= 0,11$.

Les comparaisons des délais d'apyrexie entre les différents traitements ont été réalisées : ACT vs atovaquone-proguanil ($p=0,44$), ACT vs quinine ($p=0,43$), ACT vs Non ACT ($p=0,14$), qui semblaient en faveur du groupe ACT mais qui après analyse statistique, n'ont pas montraient de différence significative. Au sein du groupe ACT, artéméther-luméfantrine vs dihydroartémisinine-pipéraquline étaient comparables ($p=0,72$) mais l'effectif pour chaque traitement étant trop juste, les résultats n'ont pas étaient présentés.

Tableau 9: Comparaison des délais d'apyrexie en heures entre les différents traitements

| Comparaison des traitements | N | Moyenne | Médiane | p |
|------------------------------------|----------|----------------|------------------------------|----------|
| AP vs ACT | 24 vs 24 | 22,2 vs 17,5 | 16 (8 ; 28) vs 15 (8 ; 23) | 0,44 |
| (AP+ Q) vs ACT | 36 vs 24 | 26,1 vs 17,5 | 16 (4,5 ; 37) vs 15 (8 ; 23) | 0,14 |

N= effectif ; p=significativité ; AP= atovaquone-proguanil ; Q= quinine ; AL= artéméther-luméfantrine ; DHA-PQ= dihydroartémisinine-pipéraquline ; ACT= groupe artéméther-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquline/ artésunate

3.2.4. Synthèse de l'histoire naturelle des cas de paludisme à *P. falciparum* en fonction des groupes ACT et Non ACT

En comparant les groupes ACT et Non ACT sur les cas de paludisme à *P. falciparum*, on constate que les patients ont été hospitalisés respectivement, en moyenne 4 vs 3 jours après le début des symptômes pouvant peut être expliquer une proportion plus importante de formes graves dans le groupe ACT, et sont sortis 2,2 vs 3,1 jours après leurs hospitalisation (avec un délai d'apyrexie à 0,7 vs 1,1 jours après le début du traitement antipaludique).

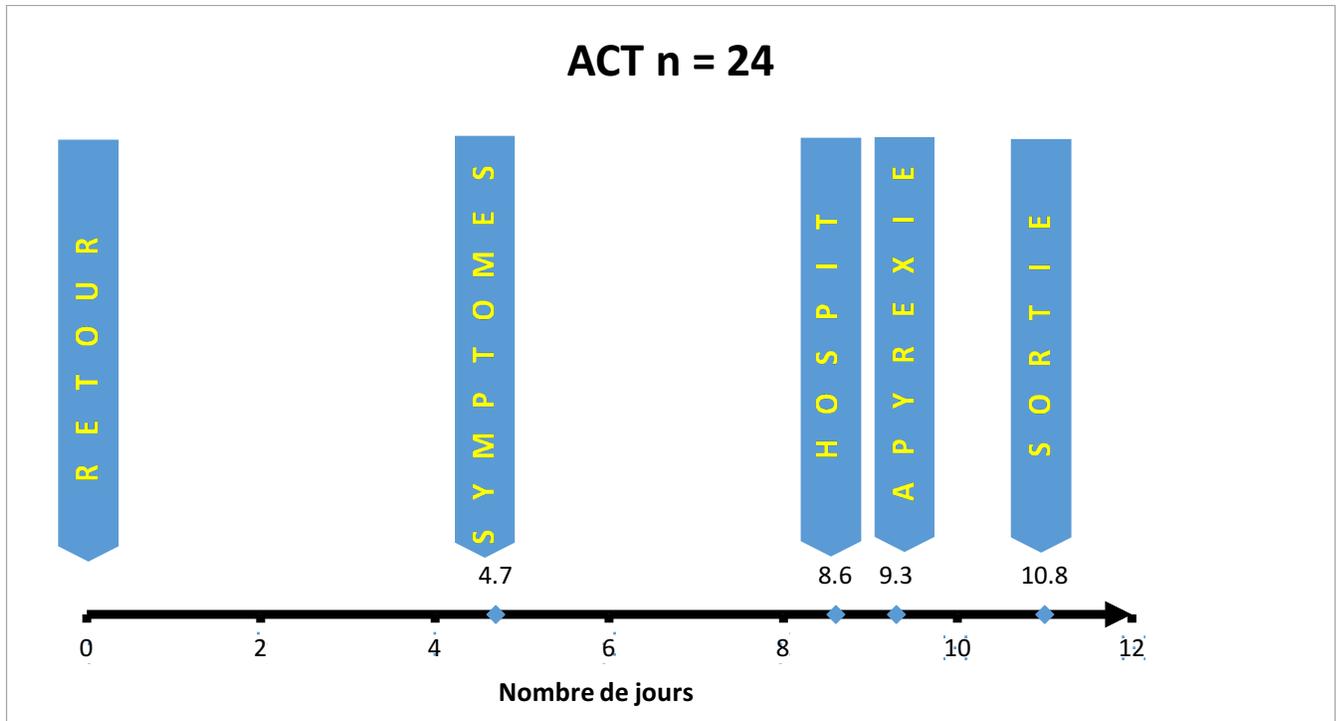


Figure 24: Histoire des accès palustres à *P. falciparum* dans le groupe ACT.

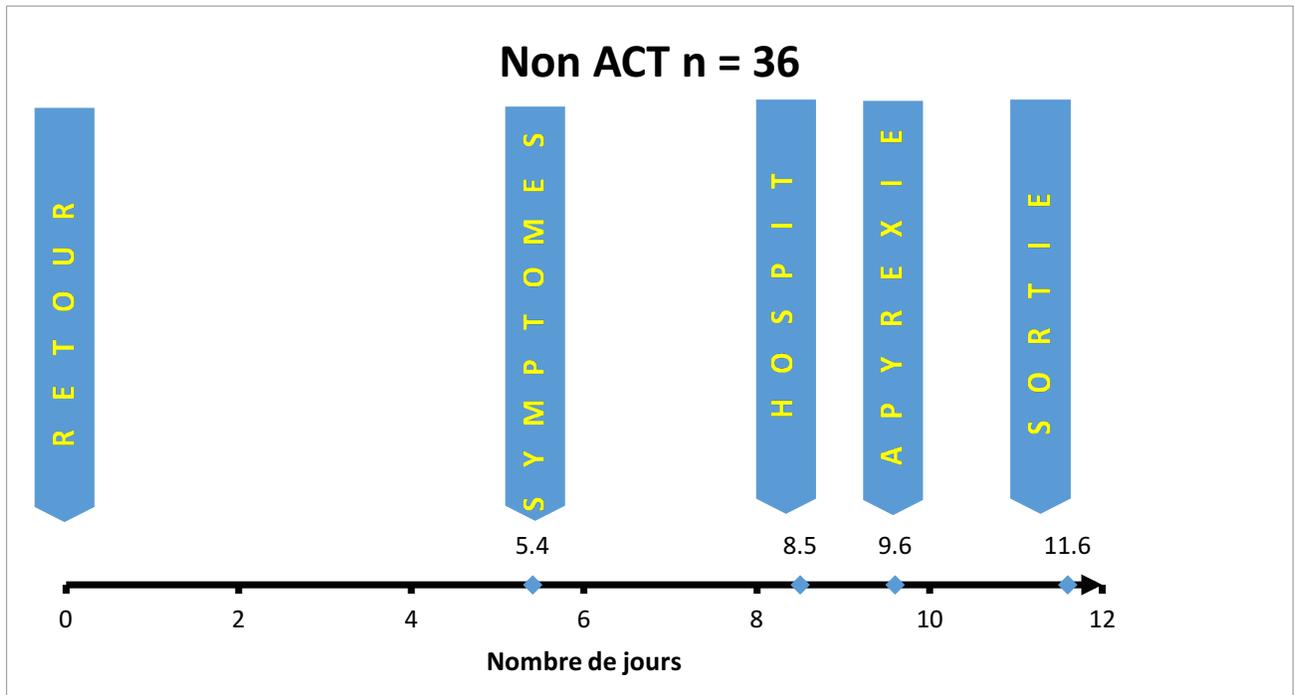


Figure 25: Histoire des accès palustres à *P. falciparum* dans le groupe Non ACT

3.2.5. Critère de jugement principal : comparaison des durées d'hospitalisation pour les cas *P. falciparum*

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier comparant la durée d'hospitalisation en jours entre les deux groupes était proche mais semblait en faveur du groupe ACT, sans différence statistiquement significative ($p=0,26$) cependant.

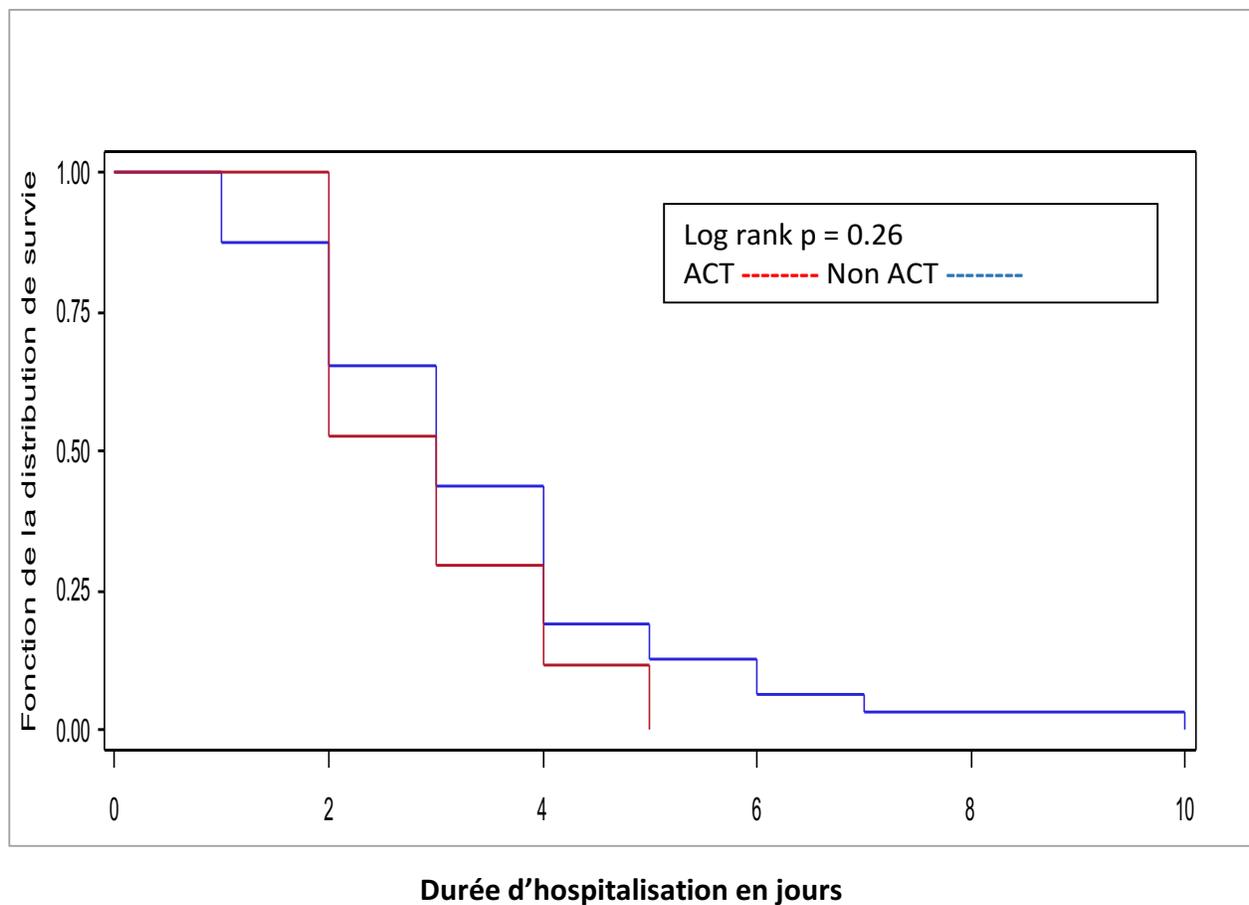


Figure 26: Courbes de Kaplan-Meier représentant la durée d'hospitalisation en jours entre les groupes ACT et Non ACT pour les cas *P. falciparum*

3.2.6. Critères de jugement secondaires : comparaison des délais d'apyrexie, et comparaison de la probabilité d'apyrexie à J1 après administration du traitement antipaludique, et de la probabilité d'être sorti à J3, pour les cas *P. falciparum*

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier comparant les délais d'obtention de l'apyrexie en heures par rapport à l'administration du traitement semblait en faveur du groupe ACT, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,17$), figure 16 ;

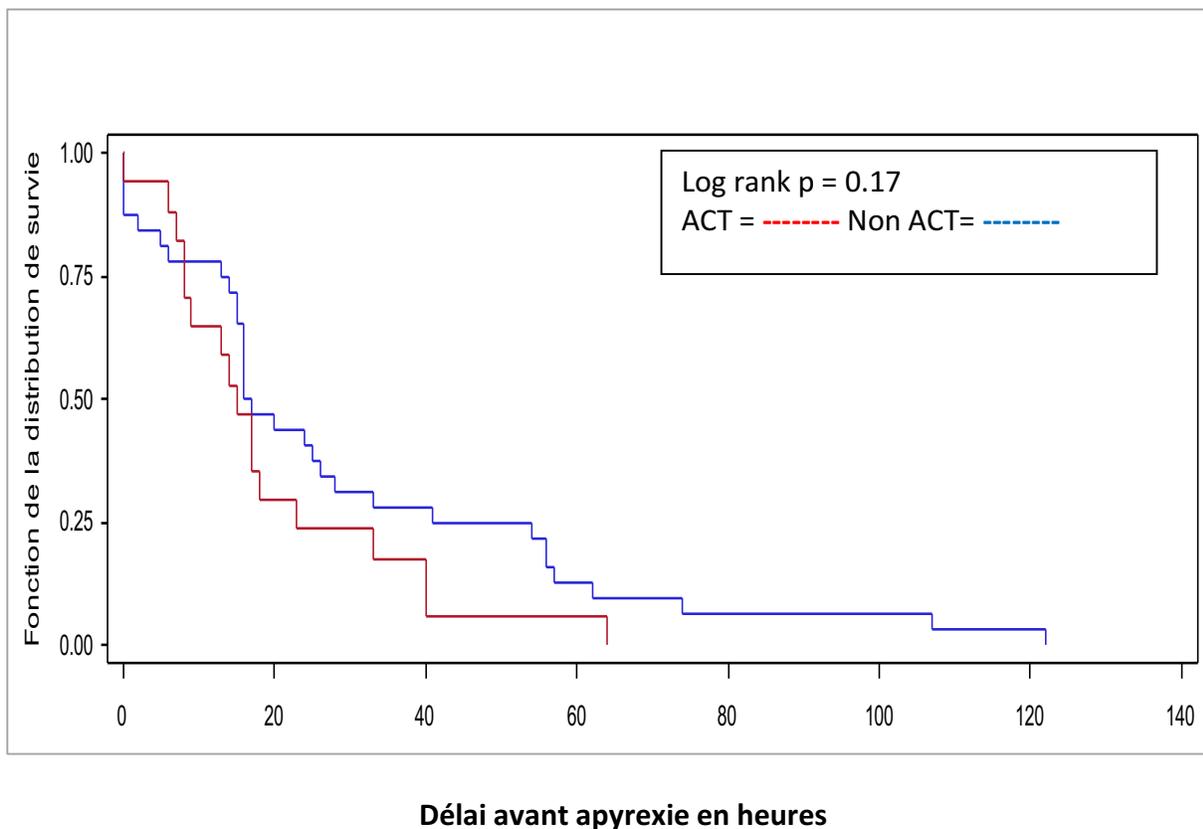


Figure 27: Courbes de Kaplan-Meier représentant le délai d'apyrexie en heures, entre les groupes ACT et non ACT pour les cas *P. falciparum*

Analyse des critères de jugement secondaire :

La différence n'était pas significative en ce qui concerne la probabilité d'être sorti à J3 ($p=0,20$; 58,3 vs 41,7%) ni la probabilité d'être apyrétique au 1^e jour ($p=0,21$; 79,1 vs 63,9%), même s'il semble exister une

tendance à une apyrexie plus précoce et une probabilité de sortie de l'hôpital à J3 plus grande dans le groupe ACT

Tableau 10: Comparaison des critères secondaires entre les groupes ACT et Non ACT, en fonction de la gravité, pour les cas *P. falciparum*

| Variables | Non ACT % | ACT % | | |
|---|---------------|---------------|----------------------------|----------|
| Total des cas graves et non graves | N = 36 | N = 24 | Différence en % | p |
| Probabilité de sortie à J3 | 41,7 | 58,3 | + 16,6 | 0,20 |
| Probabilité d'apyrexie <24h | 63,9 | 79,1 | + 15,2 | 0,21 |
| Cas graves | 22,2 | 33,3 | + 11,1 | 0,34 |
| Après exclusion des cas graves | N = 28 | N= 16 | | |
| Probabilité de sortie à J3 | 46,4 | 68,7 | + 22,3 | 0,15 |
| Probabilité d'apyrexie <24h | 71,4 | 81,2 | + 9,8 | 0,47 |
| Après exclusion des cas non graves | N = 8 | N = 8 | | |
| Probabilité de sortie à J3 | 25 | 37,5 | + 12,5 | 0,36 |
| Probabilité d'apyrexie <24h | 37,5 | 75 | + 37,5 | 0,13 |

N= effectif ; p= significativité ; ACT= artéméther-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquine/ artésunate ; Non ACT= atovaquone-proguanil/ quinine

La même analyse a été menée après exclusion des formes graves. Les deux variables (probabilité d'être sorti à J3 et probabilité d'être apyrétique à J1) ne présentaient pas de différence significative (respectivement $p=0,15$ et $p=0,47$) entre les deux groupes, même après exclusion cette fois des formes simples, (respectivement $p=0,36$ et $p=0,13$). Néanmoins, on peut penser que les ACT présentent un avantage sur ces deux variables malgré l'absence de différence statistiquement significative.

3.2.7. Variation des paramètres biologiques entre J0 et J3 pour les cas *P. falciparum* entre les deux groupes ACT et Non ACT

Les deux groupes étaient comparables sur les données existantes à J3 (32 données existaient pour le groupe Non ACT, et 17 pour le groupes ACT).

Tableau 11: Variation des données biologiques existantes entre J0 et J3 pour les groupe ACT et Non ACT, après exclusion des données manquantes.

| Variables | Non ACT, n= 32 | | ACT, n= 17 | | p |
|------------------------------|----------------|-------------------------|------------|-------------------------|------|
| | Moy | Med (EIQ) | Moy | Med (EIQ) | |
| Δ Hémoglobine (g/dl) | + 0,9 | + 0,8 (+ 0,4 ; + 1,4) | + 0,5 | + 0,6 (0 ; + 1) | 0,20 |
| Δ Leucocytes (G/L) | - 0,30 | + 0,2 (- 0,8 ; 1,2) | + 0,22 | + 0,9 (- 0,6 ; + 1,1) | 0,50 |
| Δ PNN (G/L) | + 0,5 | + 0,9 (+ 0,15 ; + 1,9) | + 0,5 | + 1,2 (- 0,8 ; + 1,7) | 0,99 |
| Δ Lymphocytes (G/L) | - 0,4 | - 0,5 (- 0,63 ; - 0,15) | + 0,5 | - 0,4 (- 0,9 ; - 0,1) | 0,58 |
| Δ Plaquettes (G/L) | + 13 | + 6,5 (- 16 ; - 31) | + 8,3 | - 3 (- 26 ; + 62) | 0,79 |
| Δ Créatinine (mmol/L) | 0 | 0 (- 11 ; + 4) | - 10 | - 9 (- 17 ; - 2) | 0,05 |
| Δ Parasitémie (%) | - 1,86 | - 0,13 (0 ; - 0,90) | - 2,09 | - 0,90 (- 0,23 ; - 3,3) | 0,84 |

Δ= différence J1 et J3 ; Moy= moyenne ; Med= médiane ; EIQ= espace interquartile ; p= significativité ; ACT= artéméther-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquine/ artésunate ; Non ACT= atovaquone-proguanil/ quinine

Au 3e jour, il n'existe pas de différence significative sur les paramètres biologiques entre les 2 groupes de traitements, à l'exception de la créatinine.

Néanmoins cette diminution de la créatinine dans le groupe ACT au 3e jour, provient d'un taux de créatinine qui était plus élevé à l'inclusion et qui s'est corrigé à J3.

Il n'existe pas, dans cette étude, de différences pertinentes sur les principaux paramètres avec l'apport des ACT.

3.3. Analyses univariée et multivariée

En analyse univariée, certaines variables étaient associées au seuil $p = 0,05$ % à une différence dans la durée d'hospitalisation. Parmi elles, un traitement par ACT, un âge > 40 ans, une hospitalisation dans le service de maladie infectieuse, et le plus important, le délai d'apyrexie ($p < 0,001$).

Tableau 12: Analyse univariée en régression linéaire des variables socio-démographiques et cliniques

| Variables | β | IC 95% | | p |
|--|---------|--------|-------|------------------|
| | | Inf. | Sup. | |
| ACT | - 0,76 | -1,70 | 0,18 | <u>0,11</u> |
| Age < 40 ans | 0,89 | -0,02 | 1,80 | <u>0,05</u> |
| Sexe F/H | - 0,304 | -1,39 | 0,78 | 0,57 |
| Antécédents de paludisme | 0,50 | -0,54 | 1,54 | 0,34 |
| Type de voyageurs | - 0,07 | -0,51 | 0,35 | 0,72 |
| Délai entre le retour et l'hospitalisation en jours | - 0,03 | -0,12 | 0,06 | 0,53 |
| Délai entre les symptômes et l'hospitalisation en jours | - 0,002 | -0,23 | 0,19 | 0,85 |
| Hospitalisation en maladies infectieuses | - 0,73 | -1,41 | -0,04 | <u>0,04</u> |
| Hospitalisation en réanimation | 1,10 | -0,44 | 2,64 | 0,16 |
| Symptômes à l'entrée | | | | |
| Vomissements | 0,78 | -0,35 | 1,91 | 0,17 |
| Céphalées | - 0,73 | -1,73 | 0,28 | 0,16 |
| Toux | - 1,12 | -2,47 | 0,23 | <u>0,10</u> |
| Diarrhées | 0,59 | -0,47 | 1,64 | 0,27 |
| Parasitémie | 0,02 | -0,07 | 0,10 | 0,69 |
| Gravité | 0,99 | -0,04 | 2,03 | <u>0,06</u> |
| 2010-2012 vs 2013-2015 | - 0,89 | -1,81 | 0,02 | <u>0,06</u> |
| Délai d'apyrexie en jours | 0,95 | 0,58 | 1,33 | <u><0,001</u> |

β = coefficient; IC 95%= intervalle de confiance à 95% ; p= significativité ; ACT= artéméter-luméfantrine/ dihydroartémisinine-pipéraquine/ artésunate ; F/H= femme/ homme.

Tableau 13: Analyse univariée en régression linéaire des variables biologiques

| Variables | β | IC 95% | | p |
|----------------------------------|---------|--------|------|-------------|
| | | Inf. | Sup. | |
| Parasitémie > 4% | 0,50 | -0,61 | 1,60 | 0,37 |
| Parasitémie >2% | 0,55 | -0,46 | 1,57 | 0,28 |
| Leucocytes < 5 G/L | -0,66 | -1,59 | 0,27 | 0,16 |
| Hémoglobine < 13 g/dL | -0,35 | -1,33 | 0,61 | 0,47 |
| Plaquettes < 50 G/L | 1,06 | 0,08 | 2,06 | <u>0,03</u> |
| Créatinine \leq 80 μ mol/L | -0,85 | -1,77 | 0,08 | <u>0,07</u> |
| Urée < 6 mmol/L | -0,01 | -0,97 | 0,95 | 0,98 |
| CRP mg/L | 0,03 | -0,91 | 0,90 | 0,94 |
| ASAT < 60 UI | 0,66 | -0,28 | 1,61 | 0,16 |
| ALAT < 60 UI | 0,21 | -0,80 | 1,22 | 0,68 |
| Bilirubine < 25 μ mol/L | 0,67 | -0,34 | 1,68 | 0,19 |

β = coefficient ; IC 95%= intervalle de confiance à 95% ; p= significativité

Certaines variables biologiques étaient aussi associées en analyse univariée au seuil $p= 0,05$ % à une différence dans la durée d'hospitalisation. Parmi elles, le taux de leucocytes < 5 G/L, le taux de plaquettes < 50 G/L, une créatininémie \leq 80 μ mol/L, ASAT < 60 UI, et une bilirubinémie < 25 μ mol/L.

Tableau 14: Analyse multivariée en régression linéaire des variables statistiquement associées à la durée d'hospitalisation

| Variables | β | IC 95% | | p |
|-------------------------------|---------|--------|------|-------------|
| | | Inf. | Sup. | |
| ACT | -0,91 | -1,82 | 0,01 | <u>0,05</u> |
| Plaquettes < 50 G/L | 1,2 | 0,22 | 2,17 | <u>0,02</u> |

β = coefficient ; IC 95%= intervalle de confiance à 95% ; p= significativité

En analyse multivariée, seules les variables < 0,15 ont été conservées après sélection pas à pas.

Le coefficient de corrélation de Pearson qui s'élève à 0,56 confirme qu'il existe une corrélation forte entre le délai d'apyrexie et la durée d'hospitalisation. La variable délai d'apyrexie a donc été éliminée de l'analyse multivariée.

Cette étude semblait présenter un biais temporel avec deux périodes distinctes : de 2010 à 2012, période où les ACT n'étaient pas encore utilisés ou disponibles, et de 2013 à 2015, période où ces traitements sont devenus des traitements de première intention supplantant la quinine ou la malarone. Par ailleurs, à compter de 2014, l'équipe médicale du service des maladies infectieuses du CHCB a changé. Pour cette raison, la variable période a été ajoutée au modèle pour vérifier s'il existait un biais temporel.

Cependant ce qui ressort en analyse multivariée, c'est bien le fait de recevoir un traitement par ACT, et non la période d'administration qui est associée à une moindre durée d'hospitalisation.

Ainsi, les seules variables statistiquement associées à la durée d'hospitalisation en analyse multivariée étaient de recevoir un traitement par ACT, et un taux de plaquettes < 50 G/L à l'admission, avec une durée plus courte pour les ACT et plus longue en cas de thrombopénie < 50 G/L.

4. DISCUSSION

Le paludisme est la plus fréquente des causes de fièvre et d'hospitalisation chez le voyageur de retour de pays tropicaux et en particulier d'Afrique sub-saharienne. A Bayonne, sur 5 ans, 6 formes de traitements ont été utilisées pour traiter ces patients : l'atovaquone-proguanil (AP), la quinine (Q), la chloroquine (CQ) et plus récemment, sont apparues les combinaisons à base de dérivé d'artémisinine : l'artéméther-luméfantrine (AL), la dihydroartémisinine-pipéraquline (DHA-PQ), et l'artésunate (As) par voie veineuse pour les formes sévères. L'efficacité du traitement antipaludique était déjà connue, avec pour l'atovaquone-proguanil, l'artéméther-luméfantrine et la dihydroartémisinine-pipéraquline, une durée de traitement courte, une bonne tolérance, et peu d'effet secondaire. Cette étude se propose de décrire la population des cas de paludisme d'importation diagnostiqués et traités au CHCB.

La plupart des études sur les traitements antipaludiques sont réalisées sur des populations immunes, en zone d'endémie, ou semi immunes (VFR : visiting friends and relatives) ayant vécu en zone d'endémie. Peu d'études existent sur le traitement des populations non immunes, c'est à dire des sujets vivant en zones non endémiques, du fait probablement d'un effectif trop réduit. L'étude israélienne de Grynberg et Al (29) est une des rares ayant inclus des sujets non immuns. Notre étude a été menée sur les cas de paludisme d'importation, diagnostiqués et traités à l'hôpital de Bayonne. Ainsi, on a pu constater que la population différait des études habituelles avec 89 % de patients français (extrapolation avec le nom de famille, le lieu de naissance et le lieu de résidence) et 1,4 % de patients nés ou résidant en Afrique (donc immuns ou semi immuns), et pouvait être assimilée à une population non immune au vu des proportions. L'étude de Pistone et Al retrouvait déjà cette tendance à Bordeaux avec 69 % d'européens contre 31 % de VFR (1,31). Cela contraste avec le rapport annuel 2015 du Centre National de Référence du paludisme, qui indique que les cas de paludisme surviennent principalement chez les sujets d'origine africaine, soit 76,5 % des cas répertoriés en métropole. Le genre et l'âge des sujets étudiés semblent similaires aux autres études faite en Europe (3) avec une majorité d'hommes et un âge moyen de 40 ans. Chez nous le plus jeune patient et seul enfant, avait 3 ans et le plus âgé 75 ans.

La tendance à l'augmentation des cas de paludisme d'importation en France (17) avec notamment 96 % des sujets en provenance d'Afrique subsaharienne (en particulier du Cameroun et de Côte d'Ivoire), se confirme dans notre étude. En effet, sur les 73 patients, seulement 3 revenaient de Guyane, 1 du Pakistan, et aucun patient d'Asie.

Trente trois cas avaient séjourné dans le pays d'acquisition pour le travail, dont 25 militaires, soit 34% de la cohorte. Ceci s'explique par le nombre de militaires français déployés dans les pays d'Afrique.

➤ Chimio prophylaxie

Près de 77 % de nos patients n'ont pris aucune chimio prophylaxie et lorsque celle ci était prise, elle l'était de manière incorrecte dans 88,2 % des cas. Ces données mettant en évidence une absence ou une mauvaise utilisation de la chimio prophylaxie ont confirmé celles du CNR métropole (17) et des études menées en Europe et en France (4,31,32). Un effort important dans les conseils aux voyageurs semble devoir être réalisé plus spécifiquement pour les départs à destination d'Afrique de l'ouest, qui représente 95 % de notre cohorte. Les mesures de prophylaxie mécanique n'ont pas pu être étudiées, car l'information était trop souvent manquante dans le recueil de données. Il est à noter que les immigrants nouvellement arrivés et les VFR semblent avoir une croyance erronée concernant leur immunité palustre et annonce à tort, l'inutilité de la prophylaxie mécanique et médicamenteuse (31,33). La fréquence du paludisme importé consécutive au niveau élevé de transmission dans les régions visitées semble ainsi davantage tributaire de la mauvaise observance des mesures de prévention que de leur inadéquation. Un effort sur le prix et le remboursement de ces chimio prophylaxies pourrait en améliorer l'observance. (34)

➤ Méthodes diagnostiques utilisées dans l'étude

Concernant les espèces plasmodiales retrouvées, 78 % des cas étaient des *P. falciparum*. Cette proportion était tout à fait comparable aux données de la littérature et aux données nationales. Le diagnostic biologique reposait sur le couple frottis-goutte épaisse associé à un test rapide antigénique (le test PATLUTOP+4 Alldiag®) qui lui, était positif dans 86,3 % des cas (3 patients ont eu un TDR mais le résultat était non disponible). Ainsi on constate que malgré une sensibilité et une spécificité acceptable, la méthode diagnostique par TDR présente un risque d'erreur non négligeable. Différentes marques de tests rapides sont disponibles (18). Pour l'espèce *P. falciparum*, les tests qui détectent l'antigène HRP2 ont une sensibilité de 96 %, une VPP de 90 % et une VPN de 98 % (35), alors que les tests détectant l'antigène LDH n'ont qu'une sensibilité de 83 %, une VPN de 80 % malgré une bonne VPP 98 %. Pour les espèces non *falciparum*, en particulier pour *P. vivax*, des faux négatifs seraient retrouvés dans 5 % des cas (35,36). Certains faux négatifs sont aussi dus à une faible parasitémie de l'ordre de 100 parasites par μL , soit 0,002% d'hématies infectées. Or, il est fréquent de mettre en évidence en pathologie d'importation, ou chez le voyageur non immun en zone d'endémie sous chimio prophylaxie non ou mal adaptée, des parasitémies

très faibles, comme dans notre étude. Certains faux positifs, moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés. De plus, la persistance dans la circulation sanguine, de l'antigène HRP2 alors même que les parasites ont disparu du sang circulant, est trouvée jusqu'à 15 jours après la négativité des tests microscopiques, ceci expliquant pourquoi le TDR n'est pas utilisé pour le suivi post thérapeutique (18).

L'examen par frottis goutte épaisse reste l'examen de référence selon la Spilf (20). Le TDR ne peut donc pas être employé comme unique méthode diagnostique, mais bien couplé à un examen microscopique. comme le suggère l'Organisation mondiale de la Santé (25).

A noter que cet examen microscopique de frottis-goutte épaisse étant fortement « opérateur dépendant », les parasitémies réalisées en laboratoire de ville sont parfois excessivement élevées ou non détectées (par manque d'expérience du microscopiste) (37) à l'arrivée du patient à l'hôpital, d'où la nécessité de refaire un prélèvement de base à l'admission avant traitement. Dans notre étude, 14 patients avaient fait un premier bilan biologique en externe, avec un résultat de parasitémie supérieure à 4 % dans 5 cas, dont 2 s'étaient révélés inférieurs à 4 % à l'admission, avant traitement antipaludique.

➤ Détermination des cas de paludisme graves

La gravité était établie selon les critères du consensus 2007 sur le paludisme d'importation à *P. falciparum*. Ainsi, sur les 60 cas de *P. falciparum* étudiés, 16 cas ont été considérés comme graves (sur la clinique et/ou la biologie) soit 26,7 % des patients. Quatorze patients avaient une parasitémie au delà de 4 %. Le nombre de cas graves selon les années était différent, et augmenté en 2015 (sur les 16 patients de 2015, 7 avaient des critères de gravité) mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Cependant le CNR métropole (17) indique que le nombre et la proportion des formes graves sont en augmentation par rapport à l'année 2013 (13,5 % en 2014 contre 12,5 % en 2013). Ceci est probablement dû au fait que les patients non VFR, non immuns, sont vraisemblablement plus à risque de paludisme grave que les VFR, souvent semi-immuns (31,38,39). Concernant les critères de gravité, une thèse sur le paludisme grave au CHU de Bordeaux (2) menée sur une population de paludisme d'importation, avec 70% de patient non immuns, montre qu'une parasitémie > 2%, ainsi qu'une thrombopénie < 50 G/L, sont significativement associées à un risque de paludisme grave ou compliqué, chez les patients non immuns.

➤ Choix des traitements de première intention dans l'étude

La population une fois décrite, il a paru intéressant d'analyser la prise en charge des patients et de comparer les traitements disponibles au CHCB, en particulier sur les cas de paludisme à *P. falciparum*, qui représentaient presque 80% de notre cohorte. Les traitements Non ACT (atovaquone-proguanil et quinine) et ACT (artéméther-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquline et artésunate par extrapolation) sont tous reconnus et efficaces dans le traitement des accès palustres à *P. falciparum* (12). A l'hôpital de Bayonne, l'artéméther-luméfantrine a été utilisé pour la première fois en janvier 2012, la dihydroartémisinine-pipéraquline en Novembre 2014 et l'artésunate en janvier 2015. L'effectif des deux groupes était proche, avec sur 60 cas de paludisme à *P. falciparum*, 36 dans le groupe non ACT, contre 24 dans le groupe ACT. Le choix du traitement dans cette étude a donc davantage reposé sur la disponibilité des différentes spécialités plutôt que sur des choix au cas par cas ou la conformité avec les recommandations qui n'ont pas évolué durant la période de l'étude. La même remarque avait été faite dans l'étude européenne multicentrique, où l'artéméther-luméfantrine avait été utilisée seulement dans 8% des cas du fait de sa non disponibilité dans certains pays au moment de l'étude (4). On peut donc distinguer 2 périodes distinctes dans cette étude, une première de 2010 à 2012 où les ACT ne sont pas disponibles et où les traitements de première intention ont reposé sur l'atovaquone-proguanil ou la quinine, et une période, allant de 2013 à 2015, où une fois disponibles les ACT se sont imposés comme les traitements de première intention. Ainsi bien qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, les 2 groupes peuvent être considérés comme comparables, le choix du traitement des patients reposant sur la disponibilité des traitements et non sur des caractéristiques des patients ou des choix médicaux, permettant de limiter un biais d'allocation de traitement.

Les traitements administrés varient selon les centres et les habitudes ainsi que les recommandations de chaque pays. Au Royaume Uni, les recommandations de 2007 préconisaient l'atovaquone-proguanil en 1^{er} intention (40) alors que celles de 2016 recommandent l'artéméther-luméfantrine en 1^{er} intention, suivi de la dihydroartémisinine (41). A Bayonne, on utilise depuis plus d'un an la dihydroartémisinine-pipéraquline en première intention, basé sur son efficacité, sa simplicité d'administration, et sa bonne tolérance (28) devant l'association artéméther-luméfantrine, depuis que cette association est disponible et recommandée par la HAS en 2014.

➤ La durée d'hospitalisation des patients

Dans cette étude, l'année 2015 a été marquée par un nombre de formes graves de paludisme inhabituellement élevé (43,8 %). La parasitémie était souvent le critère classant les cas de paludisme en tant que formes graves. Nous ne revenons pas sur la pertinence des critères dans cette étude (cf. supra : méthodes diagnostiques utilisées dans l'étude). Or, c'est lors de la même année que l'utilisation des ACT a été la plus forte, et en particulier l'association dihydroartémisinine-pipéraquline. Il est possible que cette surreprésentation de formes graves sur l'année 2015, combiné à l'usage préférentiel des ACT sur la même période ait pu diminuer l'impact de la probable supériorité des ACT sur les critères de jugement dans cette étude.

Toutefois, bien que les patients du groupe ACT soient restés moins longtemps hospitalisés que ceux du groupe Non ACT (2,38 vs 3,14 jours), cela n'était pas statistiquement significatif, alors qu'en analyse multivariée, le fait de recevoir un traitement par ACT était significativement associé à une différence dans la durée d'hospitalisation (en l'occurrence, plus courte pour les patients traités par ACT).

➤ Cas des patients pris en charge en ambulatoire

Sur la durée de l'étude, 5 patients ont consulté aux urgences sans être hospitalisés, et sont repartis avec un traitement antipaludique et un suivi post thérapeutique (bilan à J3, J7 et J28 et une consultation de contrôle prévue à J28) après avis de l'infectiologue de garde. Les espèces retrouvées pour ces 5 cas d'accès palustre simple étaient : trois *P. ovale* (2 traités par chloroquine et un par dihydroartémisinine-pipéraquline), un à *P. vivax* (traité par chloroquine) et un de *P. falciparum* traité par artéméthérum-luméfántrine. Dans l'étude multicentrique européenne, (4) une majorité de patients (81 %) avait été hospitalisés : de 71 % en France à 100 % en Belgique. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les recommandations diffèrent considérablement entre les pays, et les critères de prise en charge d'un paludisme en ambulatoire restent controversés (20,40,42,43). Ces différences sont résumées dans l'annexe 2 issue de l'étude européenne de Bouchaud et Al (4).

➤ Modifications et tolérance des traitements en cours de prise en charge

Les longues durées d'hospitalisation étaient observées avec un traitement par quinine (4) avec ses effets secondaires à type de vomissements principalement et son protocole de traitement plus long (7 jours). A Bayonne, aucun effet secondaire n'a été répertorié chez les patients traités par quinine, mais trois des 8

patients hospitalisés 5 jours ou plus, étaient sous quinine (relayé ensuite : un par atovaquone-proguanil, un par chloroquine, un par artéméther-luméfantrine, et deux par dihydroartémisinine-pipéraquline). Les patients qui présentaient des vomissements à l'arrivée ont été traités par voie IV et au début de l'étude, par quinine (première utilisation de l'artésunate au CHCB en 2015). Dans notre étude, concernant les deux seuls cas d'effets secondaires après initiation du traitement, un patient a présenté des vomissements sous atovaquone-proguanil et un relais par artéméther-luméfantrine a été effectué. L'autre patient était sous dihydroartémisinine-pipéraquline et a présenté un ECG pathologique avec un allongement de l'espace QTc. Un relais par atovaquone-proguanil a été effectué dans son cas.

Alors que les vomissements sous atovaquone-proguanil sont bien connus, l'allongement de l'espace QTc apparaissant surtout au deuxième jour d'un traitement par dihydroartémisinine-pipéraquline reste controversé. Sa survenue est corrélée au pic plasmatique de pipéraquline. Actuellement, aucune donnée ne montre que ce traitement conduise à des événements cliniques significatifs d'arythmie (44,45). Néanmoins, en l'absence de recul suffisant, l'AMM en Europe recommande de contre-indiquer l'association de dihydroartémisinine-pipéraquline en cas d'antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement de l'intervalle QTc, ou en cas d'antécédents personnels de QTc long, de prédispositions cardiaques d'arythmie, de désordres électrolytiques, d'association avec d'autres médicaments connus pour augmenter l'intervalle QTc ou de leur utilisation récente. D'autre part, un ECG est recommandé chez les patients à haut risque de développer une arythmie associée à l'allongement de l'espace QTc ou en cas d'interaction médicamenteuse consécutive à l'association à un inhibiteur du CYP3A4 pouvant augmenter les effets de la pipéraquline. A Bayonne, tous les patients bénéficiaient d'un ECG à l'arrivée, puis à J2 du traitement s'ils étaient encore hospitalisés.

➤ Echec du traitement

Dans notre étude, 2 patients ont présenté un échec du traitement : le premier cas en 2011, était un homme qui revenait de Guyane, avec un accès palustre à *P. vivax* et 0,1 % de parasitémie à l'arrivée, négative à J3. Il avait reçu un traitement par chloroquine. Un mois plus tard, il présentait un nouvel accès avec une parasitémie à 0,1 % sans nouveau voyage. Le traitement avait consisté cette fois en l'administration de chloroquine suivi en l'absence de contre indication d'un traitement par primaquine. Le deuxième cas en 2015, était une femme qui revenait du Congo, avec un accès palustre à *P. falciparum* et une parasitémie initiale à 0,9 %, et 0,01 % à J3. Elle avait été traitée par dihydroartémisinine-pipéraquline et ré-hospitalisée 15 jours plus tard pour un nouvel accès avec une parasitémie à 0,1 %, traitée cette fois par artéméther-

luméfantrine. Les deux patients avaient reçu un traitement complet (posologie et durée en adéquation avec chaque traitement). Pour le cas *P. falciparum*, la cause de l'échec n'a pas été identifiée, alors que pour *P. vivax*, les recrudescences ne sont pas rares, dues aux hypnozoïtes au niveau des cellules hépatiques après un accès palustre. Il n'a pas été observé d'échec sous atovaquone-proguanil (sous réserve des perdus de vue). Certaines études comparant atovaquone-proguanil vs artéméther-luméfantrine rapportent un taux d'échec plus important sous atovaquone-proguanil (4,29) sans différence statistiquement significative. Plusieurs études ont ainsi rapporté une résistance à l'atovaquone-proguanil, confirmée en laboratoire (46). D'après la littérature, quelques échecs avec AL ont été répertoriés, dus à priori à un sous dosage (dose inadéquate par rapport au poids, traitement pris à jeun alors qu'ils nécessitaient un repas gras pour une bonne absorption, ou durée de traitement incomplète) (47,48). La dihydroartémisinine-pipéraquline a montré sa supériorité sur l'artéméther-luméfantrine avec moins d'échec thérapeutique en Afrique (49).

➤ Taux de perdus de vue

Un bilan de contrôle minimal était systématiquement prescrit à J7 et J28 (hémoglobine, plaquettes, et FGE) associé en cas d'anomalie au cours de l'hospitalisation à un bilan rénal et hépatique. Les patients étaient revus en consultation seulement en cas de complication initialement puis de manière systématique à J28 (dès fin 2014). Malheureusement quand les bilans biologiques n'étaient pas réalisés à l'hôpital, les résultats étaient rarement disponibles : soit parce que le patient ne l'avait tout simplement pas fait, soit parce que les laboratoires de ville n'avaient pas fait suivre les résultats. Ce taux de perdus de vue, qui s'élève à 82% (proportion de patients ne s'étant pas présentés à la consultation de contrôle dans le cadre du suivi post thérapeutique à J28, idem sur le plan national) s'est amélioré en 2015 (rendez vous pris systématiquement pour le patient à sa sortie) avec 50 % des patients revus cette année là. Le pôle métropole du Centre Nationale de Référence du paludisme (17) souligne la difficulté de suivi post thérapeutique, tel que recommandé dans la conférence de consensus 2007 (20), avec pour l'année 2014, seulement 31 % de suivi parasitologique et clinique pour la détection des échecs précoces, et seulement 17 % pour la détection des échecs tardifs. Dans l'étude européenne multicentrique, le taux de patients perdus de vue à J28 était de 45% (4). La rapide efficacité des traitements actuels, leur bonne tolérance, et la méconnaissance des risques de récurrences précoces par les patients pourraient expliquer ce faible taux de suivi. Malheureusement, ceci représente aussi un biais quant à l'estimation de la guérison réelle et rend difficiles la comparaison des échecs thérapeutiques ou de la tolérance globale des choix thérapeutiques.

➤ Taux de guérison

A priori, après exclusion des perdus de vue (et si on considère qu'ils n'ont pas reconsulté car leur état s'est amélioré), en considérant les patients qui se sont présentés à la consultation à J28, et ceux dont les résultats à cette date étaient normaux (taux d'hémoglobine et plaquettes normaux, et FGE négative), 97 % des patients ont été guéris (2 cas d'échec de traitement avec ré-hospitalisation) après administration d'un premier traitement, et les 2 cas d'échec, après ré-hospitalisation ont eux aussi été guéris. Ceci était comparable à l'étude européenne, où le taux de guérison était de 99 % (si exclusion des perdus de vue) ainsi qu'à celui observé dans la littérature concernant les paludismes d'importation dans de petites études, et au minimum équivalent aux études menées en zones d'endémie (4).

Deux patients sont décédés. Dans les deux cas, *P. falciparum* était en cause. Le premier revenait de Mauritanie, avec une parasitémie à 26 %, et est décédé aux urgences sans pouvoir passer en réanimation. L'autre revenait de Côte d'Ivoire, avec une parasitémie à 8%, et avait reçu un traitement IV par quinine. Il est décédé à J2 de son hospitalisation en réanimation.

➤ Délai de clairance parasitaire et délai d'apyrexie

Dans notre étude la clairance parasitaire n'a pas été établie, les bilans sanguins n'étant pas prélevés tous les jours. Un contrôle FGE était fait à J3 quand les patients étaient encore hospitalisés, et le contrôle à J7 prévu en externe n'a que rarement été disponible. Le délai d'apyrexie, dans la population des *P. falciparum*, était en moyenne de 17,5 heures pour les ACT contre 28,4 heures pour les Non ACT, mais statistiquement non significatif ($p=0,10$). Dans l'étude israélienne, comparant l'artéméther-luméfántrine à l'atovaquone-proguanil, et dont la population était comparable à la notre (29), le délai d'apyrexie sous AL était de $44 \pm 22,7$ heures contre 77 ± 28 heures sous AP. D'autres études chez les populations non immunes suggéraient que AL avait une clairance parasitaire comprise entre 32 et 41,5 heures et un délai d'apyrexie compris entre 24 et 36,8 heures (3,50) alors que pour les traitements par AP, la clairance parasitaire était plus importante, entre 63 et 79,2 heures, et le délai d'apyrexie entre 60,3 et 88,8 heures (51,52). D'un autre côté, dans une étude multicentrique européenne (4), AP et AL ont montré le même délai de clairance parasitaire et le même délai d'apyrexie (respectivement de 72 et 48 heures) qui restait compatible avec la littérature (bien que leur population était composée d'une majorité d'immigrant et de VRF, qui ne peuvent pas constituer une population non immune). Dans d'autres études sur les ACT, c'est l'artéméther-méfloquine (AM) qui avait le délai de clairance parasitaire et le délai d'apyrexie le plus court, par rapport à AL, alors que ce traitement n'est que rarement utilisé même dans les zones d'endémie

(53,54). L'explication donnée était que la dose d'artémether à J0 était de 300 mg pour AM vs 180mg pour AL.

Cependant, les comparaisons directes ne sont pas faciles, puisque la méthodologie pour mesurer ces deux données, peut différer entre les études. Ainsi, dans notre étude, le délai d'apyrexie apparaît plus court que dans la littérature, mais reste cohérent, avec un meilleur résultat dans le groupe ACT.

➤ Comparaison de l'évolution des variations biologiques à J3

Les deux groupes étaient comparables sur les données hématologiques à l'inclusion, et il n'y avait pas de différence non plus sur les données existantes à J3. Aucune anémie n'a été répertoriée pour les données disponibles à J7. Des cas d'hémolyse sous traitement ACT ont été signalés mais aucun dans notre cohorte, même sous artésunate (55,56). Toutefois la recherche d'hémolyse retardée systématique n'a pas été réalisée.

La créatininémie était plus élevée à l'inclusion dans le groupe ACT, et l'amélioration était plus importante dans ce même groupe à la fin du traitement. En fait à J3, le taux de créatinine était identique dans les 2 groupes alors qu'il était supérieur initialement dans le groupe ACT. Cette différence bien que statistiquement significative ne semble pas être due directement à l'effet des ACT mais plus liée au hasard.

➤ L'utilisation de la dihydroartémisinine-pipéraquline en première intention

Dans notre étude, l'artémether-luméfantrine avait un délai d'apyrexie plus court que la dihydroartémisinine-pipéraquline, mais sans différence significative ($p=0.72$). Les faibles effectifs pour ces deux traitements ne permettaient pas d'étudier précisément un bénéfice d'une combinaison ACT par rapport à l'autre. Dans une récente étude de phase 4 (57), l'Organisation mondiale de la Santé souligne les mérites de l'association dihydroartémisinine-pipéraquline qui présente un compromis efficacité/tolérance avantageux et un schéma thérapeutique simple (une prise par jour à jeun pendant 3 jours consécutifs) qui favoriserait l'observance. De plus l'association avec la pipéraquline, molécule ayant une longue demi vie (21 à 28 jours) (58,59) comparée aux autres associations (3 à 5 jours pour la luméfantrine (60), 7 à 12 jours pour l'amiodaquine (61), 17 à 24 jours pour la méfloquine (62)) prévient les récurrences et les réinfections avec un effet prophylactique plus long, post traitement. Ainsi les différentes études et l'Organisation mondiale de la Santé conclue que la dihydroartémisinine-pipéraquline est une bonne alternative par rapport à l'artémether-luméfantrine, dans le traitement des accès palustres

en Afrique sub-saharienne ainsi que chez les voyageurs qui en reviennent (25,49,57). La HAS suggère la possibilité de l'utiliser en première intention (28), pour les accès simples à *P. falciparum*, même s'il n'apparaît pas dans les recommandations de 2007 (20). Toutefois, l'association dihydroartémisinine-pipéraquline favoriserait l'apparition de gamétocytes et pourrait faciliter la propagation de la maladie, faisant discuter de la meilleure stratégie sur le choix du traitement de première intention des accès de paludisme sans signe de gravité en zone d'endémie (63). Dans les zones non endémiques, cette limite paraît donc secondaire et le profil de l'association dihydroartémisinine-pipéraquline semble donc le plus favorable (64).

➤ Particularité des cas non *falciparum*

C'est un fait, contrairement à *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, présentent des formes hypnozoïtes, « dormantes » au niveau des cellules du foie, persistant après la guérison de l'accès initial. C'est pourquoi, pour les espèces *P. vivax* et *ovale*, l'éradication des schizontes dans le sang n'est pas suffisante, et nécessite l'éradication des hypnozoïtes (« radical cure ») pour prévenir les rechutes. Dans cette étude, un des deux échecs de traitement, était une recrudescence à *P. vivax*. Un traitement par chloroquine et une cure de primaquine (après vérification de l'absence de déficit en G6PD, car risque d'anémie hémolytique auto-immune) ont ainsi été instaurés. Dans 8 cas, la primaquine a été envisagée comme traitement d'éradication de *P. vivax* ou *ovale*, et administrée seulement dans 3 cas. Bien qu'aucun déficit en G6PD n'ait été identifié, la connaissance de la nécessité de ces patients de retourner en zone impaludée et donc d'être réinfecté, n'a pas fait retenir l'indication d'un traitement radical. Bien que le traitement par chloroquine de l'accès palustre soit encore la référence, il a été montré que les ACT avec des molécules à demi vie longue, comme la pipéraquline (PQ) avec un demi vie de 21 à 28 jours (20 à 60 jours pour la chloroquine) étaient plus efficaces pour prévenir les récurrences de parasitémie après J28 et jusqu'à J42 et J63 (11). La dihydroartémisinine-pipéraquline semble donc bien adaptée au traitement de l'accès palustre à *P. vivax* ou *ovale* (45,65).

Dans un article publié en 2012 qui résume les principaux résultats à propos de la prise en charge du paludisme d'importation en Europe (5), les ACT sont considérés comme un traitement de seconde intention pour les cas de paludisme autre que *falciparum* en cas de risque d'échec de la chloroquine. Cependant ni les ACT ni la chloroquine ne sont actifs sur les hypnozoïtes, et le traitement doit quand même être suivi d'une cure de primaquine, le seul traitement à permettre l'éradication totale de *P. vivax* et *ovale* (11). Le schéma de traitement selon l'Organisation mondiale de la Santé est de 14 jours (67). A noter

qu'une nouvelle molécule, la tafénoquine (analogue de la primaquine), aussi efficace voire meilleure que la primaquine sur la clairance des hypnozoïtes, présente l'avantage d'une meilleure compliance par l'administration d'une dose unique (66–68).

La primaquine a aussi fait l'objet de recommandations récentes, dans les zones de faible transmission. L'administration d'une dose unique 0,25 mg/kg de primaquine en même temps que le traitement ACT réduit la transmission par son action gamétocytocide et n'a vraisemblablement pas d'effet toxique sur les sujets carencés en G6PD quel que soit les variants génotypiques en cause (69,70), cette stratégie n'est pas encore adoptée dans tous les pays. Cette stratégie n'est pas encore adoptée dans tous les pays.

En ce qui concerne *P. malariae* et *P. knowlesi* (un cas de *P. malariae* et aucun de *P. knowlesi* dans notre cohorte), l'Organisation mondiale de la Santé se positionne et recommande un traitement par chloroquine ou ACT en cas de sensibilité à la chloroquine, et un traitement par ACT en cas de chloroquinorésistance (25).

➤ Uniformiser le traitement antipaludique au CHCB

Les ACT fonctionnent sur toutes les formes de paludismes, *falciparum* et non *falciparum*, sous réserve d'éventuelles résistances. En effet, la résistance médicamenteuse continue à apparaître à une échelle mondiale, notamment en Asie incluant aussi l'artémisinine (18,71,72), et risquant de compromettre les résultats de traitement favorables observés chez la plupart des voyageurs. Cependant, aucun patient de notre cohorte n'avait séjourné en Asie, notre population étant composée de 95 % de patients de retour d'Afrique sub-saharienne. Cette étude a pu aboutir à un nouveau protocole au CHCB afin d'uniformiser le traitement des accès palustres.

➤ Avantages et limites de notre étude

L'étude était observationnelle et rétrospective. Cependant, le fait que l'allocation du traitement change selon le traitement disponible à l'hôpital en fonction des années rend peu probable le biais de sélection. De plus on a pu montrer que les groupes étaient similaires sur le plan socio-démographique et clinique à l'inclusion, excepté pour le choix du traitement. Le fait que l'étude soit rétrospective amène toujours un biais d'information. En effet il était par exemple, impossible de standardiser le moment de prise de température ou des examens biologiques pour vérifier le délai de clairance parasitaire ou le délai d'apyrexie. Le recueil de données, non standardisé (pas de questionnaire à remplir) était souvent

incomplet en ce qui concerne les mesures anti vectorielles mécaniques (moustiquaires, vêtements longs, répulsifs) et parfois imprécise pour les chimioprophylaxies ou le motif de voyage. Le petit effectif de patients ne nous a pas permis de mettre en évidence certaines différences statistiquement significatives alors qu'elles semblaient exister sur les courbes et les graphiques (avantage du groupe ACT sur la durée d'hospitalisation et le délai d'apyrexie, plus de cas graves ces dernières années). Le grand nombre de perdus de vue pour le suivi post thérapeutique ne nous a pas permis d'établir l'évolution des paramètres biologiques de manière satisfaisante. Cependant, cela peut aussi montrer l'efficacité des nouveaux traitements si on considère que les patients n'ont pas consulté car ils allaient bien. Notre population, composée de paludisme d'importation, essentiellement non VFR, non immuns, reste intéressante, puisque la plupart des études sur les traitements antipaludiques sont menées en zone d'endémie palustre. L'efficacité de ces traitements sur ce genre de population doit être étudiée car le nombre de voyageurs non immuns en zones d'endémie ne cesse d'augmenter.

5. CONCLUSION

Le paludisme reste la première cause de fièvre à évoquer au retour de voyage d'une zone d'endémie, de part l'évolution parfois fatale des accès à *P. falciparum*, nécessitant un diagnostic et un traitement antipaludique adapté.

En analyse multivariée, un traitement par ACT et un taux de plaquette < 50 G/L ont été significativement associés à une différence dans la durée d'hospitalisation (respectivement $p= 0,05$ et $p= 0,02$). La durée d'hospitalisation était plus courte pour les patients traités par ACT, ce qui représente une économie si on considère le montant d'une journée d'hospitalisation. Ceci était logiquement, fortement associé au délai d'apyrexie, aussi plus court dans le groupe ACT. Cette durée d'hospitalisation était plus longue en cas de thrombopénie < 50 G/L à l'admission. Cependant, le manque de puissance de notre étude n'a pas permis de montrer la supériorité des nouveaux antipaludiques dérivés à base d'artémisinine (artéméthér-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquline et artésunate) par rapport aux anciens (atovaquone-proguanil, quinine), pour les cas à *P. falciparum* en ce qui concerne le délai d'apyrexie, la probabilité d'être sorti à J3 et la probabilité d'être apyrétique à 24 heures de l'administration du traitement antipaludique. Une tendance semble toutefois se dégager dans le groupe ACT.

Tout comme l'artésunate a remplacé la quinine pour les accès graves, le traitement par dihydroartémisinine-pipéraquline au CHCB, a progressivement supplanté les autres traitements antipaludiques pour les accès simples. Il ne présentait pas de différence significative par rapport à l'artéméthér-luméfantrine quant au délai d'apyrexie, cependant son schéma d'administration plus simple (une prise quotidienne pendant 3 jours, sans nécessité de prise en cours de repas) et sa bonne tolérance, présente un avantage pour le patient.

Une étude randomisée contrôlée pourrait permettre de confirmer les bénéfices des ACT sur les traitements plus anciens et notamment l'association atovaquone-proguanil dans le traitement de première intention des cas de paludisme d'importation chez des sujets non immuns résidant en zones non endémiques y compris en cas de paludisme autre qu'à *P. falciparum*.

Enfin, cette étude a contribué à l'actualisation du protocole de prise en charge des cas de paludisme d'importation au CHCB.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pistone T, Diallo A, Mechain M, Receveur M-C, Malvy D. Epidemiology of imported malaria give support to the hypothesis of “long-term” semi-immunity to malaria in sub-Saharan African migrants living in France. *Travel Med Infect Dis.* 2014 Jan;12(1):48–53.
2. Vareil M-O. Paludisme grave au CHU de Bordeaux de 2000 à 2007: déterminants et revue de littérature [Thèse d’exercice]. [France]: Université de Bordeaux II; 2012.
3. Van Agtmael M, Bouchaud O, Malvy D, Delmont J, Danis M, Barette S, et al. The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether+lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the Tropics to The Netherlands and France. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 Jul;12(2):159–69.
4. Bouchaud O, Mühlberger N, Parola P, Calleri G, Matteelli A, Peyerl-Hoffmann G, et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER – a prospective observational multicentre study. *Malar J.* 2012;11(1):212.
5. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012;11(1):328.
6. Keating GM. Dihydroartemisinin/Piperaquine: A Review of its Use in the Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria. *Drugs.* 2012 May;72(7):937–61.
7. Group SEAQUAMAT. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *The Lancet.* 2005 Sep 2;366(9487):717–25.
8. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *The Lancet.* 2010 Nov 19;376(9753):1647–57.
9. Zoller T, Junghanss T, Kapaun A, Gjørup I, Richter J, Hugo-Persson M, et al. Intravenous Artesunate for Severe Malaria in Travelers, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2011 May;17(5):771–7.
10. Malvy D, Djossou F, Thiebaut R, Le Bras M. Plasmodies-Malaria. Formes cliniques, diagnostic. *Encycl Méd Chir.* 2000;8(507-NaN-20):1–16.
11. Visser BJ, Wieten RW, Kroon D, Nagel IM, Bélard S, van Vugt M, et al. Efficacy and safety of artemisinin combination therapy (ACT) for non-falciparum malaria: a systematic review. *Malar J.* 2014;13(1):463.
12. Danis M, Jauréguiberry S. The artemisinin derivatives must be in France the first-line treatment of all P. falciparum malaria cases simple or severe. *Rev Prat.* 2013 Sep;63(7):896–8.

13. World Health Organisation. World malaria report 2015 [Internet]. [cited 2016 Mar 12]. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1
14. Winzeler EA, Manary MJ. Drug resistance genomics of the antimalarial drug artemisinin. *Genome Biol.* 2014;15:544.
15. Ebischoff. Qu'est-ce que le Paludisme? [Internet]. [cited 2016 Mar 29]. Available from:
<http://ebischoff.free.fr/Palu/palu2.html>
16. Carte du paludisme dans le monde [Internet]. Vigilance - Moustiques. [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://vigilance-moustiques.com/moustiques-dangereux-dans-le-monde/la-carte-du-paludisme-dans-le-monde/>
17. Centre National de Référence du paludisme- Rapport d'activités 2015 [Internet]. [cited 2016 Mar 24]. Available from: http://www.pasteur-cayenne.fr/wp-content/uploads/2015/06/2015-04-20-RA_CNR_Paludisme_2014.pdf
18. Aubry P, Gaüzère B-A. Paludisme- Acutalité 2015. *Médecine tropicale* [Internet]. [cited 2016 Apr 14]. Available from: <http://medecinetroropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
19. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 [Internet]. [cited 2016 Mar 12]. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176720/1/9789242564990_fre.pdf?ua=1&ua=1
20. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française: Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la conférence de consensus 1999). [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-court.pdf
21. Alldiag.com. PALUTOP+4 présente deux intérêts notoires en pratique clinique. 2004. *Revue de presse* [Internet]. [cited 2016 May 3]. Available from:
<http://www.alldiag.com/vfr/presse/041217palutopplus4/index.html>
22. Alldiag.com. PALUTOP+4 OPTIMA PALUTOP+ Pf [Internet]. [cited 2016 May 3]. Available from: <http://www.alldiag.com/vfr/produits/tdr/parasitologie/palutoppluspf4optima/index.html>
23. Eldin C, Gautret P, Parola P. Conduite à tenir devant une fièvre de retour de voyage en zone tropicale. *Rev Prat.* 2015 Apr;65:491–4.
24. Bouchaud O. Diagnostiquer et traiter un paludisme. *Rev Prat.* 2015 Apr;65:495–6.
25. World Health Organisation. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. 2015

- [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 12]. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1
26. Inves. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015 [Internet]. [cited 2016 Mar 25]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/pdf/2015_reco.pdf
27. Bottieau E. Chimio prophylaxie du paludisme: vers une harmonisation européenne. *Rev Prat*. 2015 Apr;65:485–9.
28. Haute Autorité de Santé. EURARTESIM. Commission de transparence. Février 2014 [Internet]. [cited 2016 May 3]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13375_EURARTESIM_PIC_INS_Avis2_CT13375.pdf
29. Grynberg S, Lachish T, Kopel E, Meltzer E, Schwartz E. Artemether-lumefantrine compared to atovaquone-proguanil as a treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Jan;92(1):13–7.
30. Haut conseil de la Santé Publique. Place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant. Février 2013 [Internet]. [cited 2016 May 3]. Available from: <zotero://attachment/288/>
31. Pistone T, Diallo A, Receveur MC, Mansour R, Roger-Schmeltz J, Millet P, et al. Imported malaria in University Hospital Center of Bordeaux, France, 2000-2007. A comparison study with the French national epidemiological data. *Bull Société Pathol Exot* 1990. 2010 May;103(2):104–10.
32. Vatan R, Pistone T, Millet P, Etienne G, Mercié P, Longy-Boursier M, et al. Retrospective analysis of 107 imported adult cases of malaria. Experience report of uncomplicated *falciparum* malaria treatment in adults with oral atovaquone-proguanil. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2006 Apr;35(4 Pt 1):571–7.
33. Pistone T, Guibert P, Gay F, Malvy D, Ezzedine K, Receveur MC, et al. Malaria risk perception, knowledge and prophylaxis practices among travellers of African ethnicity living in Paris and visiting their country of origin in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 Oct;101(10):990–5.
34. Pistone T, Schwarzingler M, Chauvin P, Ezzedine K, Receveur M-C, Djossou F, et al. Reimbursement of malaria chemoprophylaxis for travellers from Europe to Sub-Saharan Africa: Cost-effectiveness analysis from the perspective of the French national health insurance system. *Health Policy Amst Neth*. 2008 Dec;88(2–3):186–99.
35. Houzé S, Boutron I, Marmorat A, Dalichampt M, Choquet C, Poilane I, et al. Performance of Rapid Diagnostic Tests for Imported Malaria in Clinical Practice: Results of a National Multicenter Study. *Schallig HDFH*, editor. *PLoS ONE*. 2013 Sep 30;8(9):e75486.

36. Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL, Deeks JJ, Donegan S, Garner P, et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Apr 14]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011431>
37. Organisation mondiale de la Santé-Techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme- 2e edition. Guide du stagiaire [Internet]. [cited 2016 Apr 17]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164472/1/9789242547825_fre.pdf
38. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Jan;72(1):21–5.
39. Bunn A, Escombe R, Armstrong M, Whitty CJM, Doherty JF. Falciparum malaria in malaria-naive travellers and African visitors. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2004 Oct;97(10):645–9.
40. Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, Chiodini PL, Whitty CJ, Beeching NJ, et al. UK malaria treatment guidelines. *J Infect.* 2007 Feb;54(2):111–21.
41. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL, et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016 Feb 12;
42. Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van den Enden E, Wouters R, Demey H, et al. Selective ambulatory management of imported falciparum malaria: a 5-year prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2007 Mar;26(3):181–8.
43. D’Acremont V, Landry P, Darioli R, Stuerchler D, Pécoud A, Genton B. Treatment of imported malaria in an ambulatory setting: prospective study. *BMJ.* 2002 Apr 13;324(7342):875–7.
44. European public assessment reports of Eurartesim « résumé des caractéristiques du produit » London : European Medicines Agency 2011 [Internet]. [cited 2016 Apr 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001199/WC500118116.pdf
45. Le Garlantezec P, Richard C, Broto H, Rapp C. Treatment of imported Plasmodium falciparum malaria: role of the combination of dihydroartemisinin and piperazine. *Médecine Santé Trop.* 2015 Jun;25(2):136–40.
46. Schwartz E, Bujanover S, Kain KC. Genetic confirmation of atovaquone-proguanil-resistant Plasmodium falciparum malaria acquired by a nonimmune traveler to East Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003 Aug 1;37(3):450–1.

47. Mizuno Y, Kato Y, Kudo K, Kano S. First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. *Jpn J Infect Dis*. 2009 Mar;62(2):139–41.
48. Denis MB, Tsuyuoka R, Lim P, Lindegardh N, Yi P, Top SN, et al. Efficacy of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in northwest Cambodia. *Trop Med Int Health TM IH*. 2006 Dec;11(12):1800–7.
49. Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. Dihydroartemisinin-piperaquine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Mar 24]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010927>
50. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):241–7.
51. Bouchaud O, Monlun E, Muanza K, Fontanet A, Scott T, Goetschel A, et al. Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 Dec;63(5–6):274–9.
52. Hitani A, Nakamura T, Ohtomo H, Nawa Y, Kimura M. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Japan. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2006 Oct;12(5):277–82.
53. Karbwang J, Na-Bangchang K, Thanavibul A, Laothavorn P, Ditta-in M, Harinasuta T. A comparative clinical trial of artemether and the sequential regimen of artemether-mefloquine in multidrug resistant falciparum malaria. *J Antimicrob Chemother*. 1995 Dec;36(6):1079–83.
54. Bunnag D, Kanda T, Karbwang J, Thimasarn K, Pungpak S, Harinasuta T. Artemether-mefloquine combination in multidrug resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995 Apr;89(2):213–5.
55. Rehman K, Lötsch F, Kremsner PG, Ramharter M. Haemolysis associated with the treatment of malaria with artemisinin derivatives: a systematic review of current evidence. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014 Dec;29:268–73.
56. Raffray L, Receveur M-C, Beguet M, Lauroua P, Pistone T, Malvy D. Severe delayed autoimmune haemolytic anaemia following artesunate administration in severe malaria: a case report. *Malar J*. 2014;13:398.
57. Adjei A, Narh-Bana S, Amu A, Kukula V, Nagai RA, Owusu-Agyei S, et al. Treatment

outcomes in a safety observational study of dihydroartemisinin/piperaquine (Eurartesim[®]) in the treatment of uncomplicated malaria at public health facilities in four African countries. *Malar J.* 2016;15(1):43.

58. Gargano N, Cenci F, Bassat Q. Antimalarial efficacy of piperaquine-based antimalarial combination therapies: facts and uncertainties. *Trop Med Int Health TM IH.* 2011 Dec;16(12):1466–73.

59. Rijken MJ, McGready R, Phyo AP, Lindegardh N, Tarning J, Laochan N, et al. Pharmacokinetics of dihydroartemisinin and piperaquine in pregnant and nonpregnant women with uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Dec;55(12):5500–6.

60. Tarning J, McGready R, Lindegardh N, Ashley EA, Pimanpanarak M, Kamanikom B, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Sep;53(9):3837–46.

61. Stepniewska K, Taylor W, Sirima SB, Ouedraogo EB, Ouedraogo A, Gansané A, et al. Population pharmacokinetics of artesunate and amodiaquine in African children. *Malar J.* 2009;8:200.

62. Reuter SE, Upton RN, Evans AM, Navaratnam V, Olliaro PL. Population pharmacokinetics of orally administered mefloquine in healthy volunteers and patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Mar;70(3):868–76.

63. Ndeffo Mbah ML, Parikh S, Galvani AP. Comparing the impact of artemisinin-based combination therapies on malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Mar;92(3):555–60.

64. Yavo W, Faye B, Kuete T, Djohan V, Oga SA, Kassi RR, et al. Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2011;10(1):198.

65. Sutanto I, Tjahjono B, Basri H, Taylor WR, Putri FA, Meilia RA, et al. Randomized, open-label trial of primaquine against vivax malaria relapse in Indonesia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Mar;57(3):1128–35.

66. Li Q, O'Neil M, Xie L, Caridha D, Zeng Q, Zhang J, et al. Assessment of the prophylactic activity and pharmacokinetic profile of oral tafenoquine compared to primaquine for inhibition of liver stage malaria infections. *Malar J.* 2014;13:141.

67. Thomas D, Tazerouni H, Sundararaj KGS, Cooper JC. Therapeutic failure of primaquine

and need for new medicines in radical cure of Plasmodium vivax. Acta Trop. 2016 Apr 21;160:35–8.

68. Rajapakse S, Rodrigo C, Fernando SD. Tafenoquine for preventing relapse in people with Plasmodium vivax malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD010458.

69. Organisation mondiale de la santé. Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à Plasmodium falciparum. Janvier 2015 [Internet]. [cited 2016 Apr 17]. Available from: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_htm_gmp_2015.1_fre.pdf

70. Graves PM, Gelband H, Garner P. Primaquine or other 8-aminoquinoline for reducing Plasmodium falciparum transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2:CD008152.

71. Zhang Y, Pan W. [Research Progress on Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum]. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi. 2015 Dec;33(6):418–24.

72. Witkowski B, Khim N, Kim S, Domergue A, Duru V, Menard D. [Multiple and successive treatment failures in a patient infected by Plasmodium falciparum in Cambodia and treated by dihydroartemisinin-piperaquine]. Bull Soc Pathol Exot 1990. 2016 May;109(2):87–90.

ANNEXES

Annexe 1: Description des traitements antipaludiques

CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES

➤ Schizonticides érythrocytaires

- **Amino-4-quinoléines** : chloroquine (Nivaquine®), amodiaquine (Flavoquine®), pipéraquline.
- **Amino-alcools**: quinine (Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®), méfloquine (Lariam®), halofantrine (Halfan®), luméfantine.
- **Sesquiterpènes** : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméthe, artésunate.
- **Antimétabolites** :
 - Antifoliques : sulfadoxine, dapsonne.
 - Antifoliniques : proguanil (Paludrine®), pyriméthamine (Malocide®).
 - Antibiotiques : cyclines (Doxypalu®, Granudoxy®Gé, Vibraveineuse®), clindamycine (Dalacine®, Zindacine®).
 - Analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

➤ Schizonticides intra hépatiques

- **Amino 8 quinoléines** : primaquine (Primaquine®), tafénoquine.
- **Antimétabolites** : proguanil, cyclines.

➤ Gamétocytocides :

- **Amino 8 quinoléines** : primaquine (Primaquine®), tafénoquine.

➤ Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antimalariques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *P. falciparum*. Certaines de ces associations sont déjà anciennes :

- Quinine + tétracyclines en zones de quininorésistance (forêts d'Asie du sud-est et Amazonie)

- Sulfadoxine + pyriméthamine (Fansidar®)
- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine (Fansimef®, utilisé en Asie du sud-est)
- Chloroquine + proguanil (Savarine®, utilisée en chimioprophylaxie seulement)

Les « nouveaux » antimalariques sont tous associés, au moins en bithérapie :

-soit en associations libres (2 sortes de comprimés) :

- artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine (Arsudar®)
- artésunate + amodiaquine (Arsucam®)
- artésunate + méfloquine (Artequin®)

- soit en associations fixes (FDC : fixed dose combination) :

- atovaquone + proguanil (Malarone®)
- chlorproguanil + dapsone (Lapdap®)
- artéméter + luméfantrine (Coartem®/Riamet®)
- artésunate + amodiaquine (AS-AQ®, Coarsucam®)
- artésunate + méfloquine (AS-MQ®)
- dihydroartémisinine + pipéraquline (Eurartesim®.)

DESCRIPTION DES ANTIPALUDIQUES PRINCIPAUX LES PLUS UTILISES EN FRANCE

➤ **Association atovaquone-proguanil (AP)**

Présentation : Malarone® comprimé à 250 mg/100 mg

- Posologie : 1 prise de 4 comprimés à 24 heures d'intervalle pendant 3 jours consécutifs, avec un repas ou une boisson lactée (chez l'adulte et l'enfant > 12 ans ou > 40 kg). Chez l'enfant de 5 à 40 kg, on utilise une formulation moins dosée (62.5 mg/25 mg) dont la posologie est à adaptée en fonction du poids.
- Effets secondaires : troubles digestifs, nausée, vomissements
- Contre-indications : aucune, sauf allergie à l'un des constituants
- Grossesse : l'atovaquone-proguanil est réservée au traitement des formes simples en cas de suspicion de chloroquinorésistance ou de multirésistance et en l'absence d'autres alternatives.

➤ Association artéméther-luméfantrine (AL)

Présentation : Riamet®, Coartem® : comprimé à 20 mg/120 mg

Cet antipaludique a une efficacité rapide, y compris sur les souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes ou multirésistantes.

- Posologie : 1 prise de 4 comprimés à H0. H8. H24. H36. H48. H60. avec un repas ou une boisson lactée (soit 1 prise 2 fois par jour pendant 3 jours, chez l'adulte et l'enfant > 12 ans, soit > 35 kg). Chez l'enfant entre 5 et 35 kg, la posologie est à adapter en fonction du poids.
- Effets secondaires : céphalées, vertiges, troubles digestifs
- Contre-indication : allongement congénital ou circonstanciel du QTc, prise de médicaments allongeant cet intervalle ou antécédents de cardiopathie.
- Grossesse : Par manque de donnée, cet antipaludique ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse lorsque d'autres antipaludiques sont disponibles.

➤ Association dihydroartémisinine-pipéraquline (DHA-PQ)

Présentation : Eurartesim® comprimé à 40 mg/320 mg)

Autorisée en France pour le traitement curatif du paludisme à *P. falciparum* de l'adulte et de l'enfant, depuis son AMM européenne en 2012. Il a une efficacité rapide, y compris sur les souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes ou multirésistantes.

- Posologie : 1 prise à heure fixe pendant 3 jours, adaptée au poids :
Adulte > 75 kg : 4cp/jour pendant 3 jours
Adulte 36-75 kg : 3 cp/jour pendant 3 jours
Entre 5 et 35 kg, posologie à adapter en fonction du poids.
- Effets secondaires : céphalées, allongement de l'intervalles QTc, tachycardie
- Contre-indications : allongement congénital ou circonstanciel du QTc, prise de médicaments allongeant cet intervalle ou antécédents de cardiopathie.
- Grossesse : Cet antipaludique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte lorsque d'autres antipaludiques sont disponibles.

Cette molécule nécessite une surveillance ECG avec mesure du QTc lorsque cela est pertinent. Un ECG doit être pratiqué avant la 3^e dose pour dépister un allongement du QTc > 500ms, c'est à dire associé à un risque notable de tachyarythmie ventriculaire. Ce constat interdit l'administration de la 3^e prise et impose une surveillance ECG pendant 24-48 heures ainsi que le recours à un autre anti paludique non cardiotrope.

➤ Quinine (Q)

Présentation : Quinimax®, Quinine Lafran®, Surquina® : comprimé à 125, 250 et 500 mg

Utilisée sous forme orale ou intraveineuse, elle reste active face à la chimiorésistance mais elle peut manquer d'efficacité sur quelques souches de *P. falciparum* en provenance d'Asie du Sud-Est (zone frontalière Thaïlande-Myanmar-Laos-Cambodge) et d'Amazonie.

- Posologie : 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500 mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j)

Perfusion IV si forme grave ou accès avec vomissements (même posologie) avec apport contemporain de sérum glucosé isotonique. Une dose de charge est recommandée dans les paludismes graves, en l'absence de contre-indication. L'administration de quinine se fait soit en diluant dans les perfusions intraveineuses de sérum glucosé sur au moins quatre heures (avec intervalle libre de 4 heures entre chaque perfusion), soit en continu à la seringue électrique.

- Effets secondaires : Des signes d'imprégnation en quinine ou cinchonisme (céphalées, vertiges, nausées, acouphènes, hyperacousie, amaurose) surviennent fréquemment après deux jours de traitement. Un surdosage, notamment par administration trop rapide, peut entraîner une hypoglycémie, des troubles visuels, une hypotension artérielle, des troubles de la conduction intra cardiaque, voire la mort.

Dans les formes graves, ou en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ou lors de poids extrêmes, il est utile de doser la quinine (objectif 10-12 mg/l). La voie intramusculaire est à proscrire (risque de nécrose).

- Contre-indications : Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobininurique ou allergie, troubles de conduction de haut degré.
- Grossesse : La quinine n'est pas contre-indiquée.

➤ Méfloquine

Présentation : Lariam® comprimé à 250 mg

Sa demi-vie est longue. Cet antipaludique est actif sur les souches résistantes à la chloroquine.

- Posologie du traitement curatif : 25 mg/kg en 3 prises, sur un seul jour. Pour un adulte, le schéma est de 3 cp en 1 prise, puis 8 heures après 2 cp, et à nouveau 8 heures après, si poids > 60 kg, 1 cp.

- Effets secondaires : parfois gênants en prophylaxie (sensation vertigineuses, nausées) peuvent être plus graves au cours de traitement curatif, allant jusqu'à de rares manifestations neurologiques (dont convulsion) ou psychiatriques, réversibles.
- Contre-indications : sujet prenant des bêtabloquants très ralentisseurs, antécédents de troubles psychiatriques ou convulsions, enfant < 5 kg, femme qui allaite.
- Grossesse : la méfloquine est limitée à la prophylaxie et au traitement des formes simples de paludisme, en l'absence d'autre alternative.

➤ Chloroquine (CQ)

Présentation : Nivaquine®, comprimé à 100 et 300 mg, sirop 25 mg/5ml

Parmi les amino-4-quinoléines, seule la chloroquine est encore utilisée pour les espèces plasmodiales autres que *P. falciparum*.

- Posologie : 10 mg/kg immédiatement (max 600 mg) puis 5 mg/kg (max 300 mg) à H6, H24, H48 dans le traitement des formes simples, sans vomissements, causées par *P. vivax* (sauf si présomption de résistance à la chloroquine), *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*.
- Effets secondaires : peut être mortelle par toxicité cardiaque après une prise unique de 25 mg/kg.
- Contre-indications : allergie à l'un des constituants
- Grossesse : la chloroquine n'est pas contre-indiquée.

➤ Halofantrine

Présentation : Halfan®, comprimé à 250 mg, suspension buvable 100 mg/5ml

Autre amino-alcool, cette molécule est aussi active sur les souches chloroquinorésistantes mais est actuellement peu utilisé.

- Posologie : 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures. en dehors des repas (soit 3 prises espacées de 6 heures de 2 cp chez l'adulte)
- Effets secondaires : Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent, troubles du rythme (rares/graves)
- Contre-indications : antécédents de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique, hypokaliémie, médicaments allongeant QTc, QTc déjà allongé, insuffisance cardiaque, relais de méfloquine
- Grossesse : contre-indication.

➤ Artésunate (As)

Présentation : Malacef® solution injectable 60mg pdr/solv

Ce dérivé de l'artémisinine se caractérise par un pouvoir parasiticide rapide et puissant sur les souches plasmodiales circulantes. L'artésunate IV a fait preuve d'une meilleure efficacité que la quinine dans le paludisme grave à *P. falciparum* (1/3 de mortalité en moins). Il en est devenu le traitement de référence depuis Mars 2013. Ce médicament est uniquement disponible en milieu hospitalier dans le cadre d'une ATU nominative à validation rétrospective.

- Posologie : 2,4 mg/kg à H0. H12. H24 puis tous les jours pendant 3 jours, puis relais par un traitement oral de première ligne à pleine dose, de préférence une association comprenant un dérivé de l'artémisinine (ACT).
- Effets secondaires : allongement du QTc, bradycardie
- Contre-indication : allergie à l'artésunate

➤ Primaquine

Présentation : Primaquine comprimé à 7.5 et 15 mg.

La plupart des antipaludiques n'agissent que sur les parasites intra-érythrocytaires et n'empêchent pas la persistance des hypnozoïtes de *P. vivax* ou *P. ovale*. Les amino-8-quinoléines, dont la Primaquine, agissent contre les formes parasitaires hépatiques, empêchant les rechutes causées par ces deux espèces plasmodiales.

- Posologie : peut être prescrite dès le premier épisode. 30 mg/j chez l'adulte pendant 14 jours en complément d'un traitement par chloroquine.
- Contre-indications : sujets déficients en G6PD (risque d'hémolyse grave, dosage préalable indispensable)
- Disponible seulement en ATU nominative.

Annexe 2: Traitements et prises en charge du paludisme d'importation à *P. falciparum*, non compliqué, dans différents pays d'Europe (4)

| | First-line treatment | Hospitalization policy Recommendations (R) or standard practice (SP) |
|-----------------|---|---|
| Belgium | Atovaquone-proguanil Artemether-lumefantrine Quinine + cycline | SP : hospitalization (ambulatory treatment possible under certain conditions) |
| France | Atovaquone-proguanil Artemether-lumefantrine | R : Ambulatory treatment possible on the basis of specific clinical and biological parameters |
| Germany | Atovaquone-proguanil Artemether-lumefantrine Mefloquine | R : hospitalization recommended until treatment completed and patient parasite-free |
| Italy | Atovaquone-proguanil Mefloquine | SP : hospitalization (ambulatory treatment possible under certain conditions) |
| Spain | Quinine + cycline or clindamycin Atovaquone-proguanil | SP: hospitalization (ambulatory treatment possible under certain conditions) |
| Switzerland | Artemether-lumefantrine Atovaquone-proguanil | SP: hospitalization (ambulatory treatment possible under certain conditions) |
| United Kingdom | Atovaquone-proguanil Artemether-lumefantrine Quinine + cyclines | R : Systematically, at least 24 h |
| The Netherlands | Atovaquone-proguanil Artemether-lumefantrine Quinine + cyclines Chloroquine* | SP: hospitalization (ambulatory treatment possible under certain conditions) |

*selected areas with known chloroquine-sensitive *P. falciparum*, e.g. Central America.

Serment d'Hippocrate

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

MALARIA CASES DESCRIPTION AND ARTEMISININ-BASED COMBINATION THERAPY CONTRIBUTIONS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS AT THE CENTRE HOSPITALIER DE LA COTE BASQUE, BETWEEN 2010 AND 2015

Background: Artemisinin-based combination treatments (ACT) are now considered as the first line regimen for uncomplicated *P. falciparum* malaria. However, most of the studies assessing the superiority of ACT over older drugs have been made in endemic areas, and few data exist to confirm the benefits of ACT in a population of European travelers.

Material and methods: Exhaustive retrospective study of malaria cases hospitalized in the Centre hospitalier de la Côte Basque, between 2010 and 2015. The objective was to describe and compare the management of patients treated with ACT (artemether-lumefantrine or dihydroartemisinin-piperaquine) and older drugs (atovaquone-proguanil or quinine = Non-ACT group).

Results: Seventy three patients were included. They were mostly non-immune (89 %), came back from western Africa (92 %). *P. Falciparum* (78 %) was the dominant species. Among the 60 cases of *P. Falciparum* analyzed, 36 received a Non ACT treatment and 24 an ACT. In univariate analysis, the length of stay (LOS) in hospital and the fever clearance were shorter in the ACT group vs Not ACT, with respectively 2,38 vs 3,14 days for LOS ($p = 0,11$) and 17,7 vs 28,4 hours for fever clearance ($p = 0,10$). In multivariate analysis, element associated with a shorter LOS was a treatment with ACT ($p = 0,05$), and with a longer LOS, a platelets count < 50 G/L at admission ($p = 0,02$).

Conclusion: ACT as first line regimen, in a non-immune travelers population with uncomplicated *P. falciparum* malaria allows a shorter LOS compared to former therapeutic options.