HAL
open science

Le paludisme au C.H.U. de Bordeaux en 2013 et 2014 : représentativité des cas transmis au centre national de référence du paludisme et caractéristiques des formes graves

Étienne Petitdidier

To cite this version:

Étienne Petitdidier. Le paludisme au C.H.U. de Bordeaux en 2013 et 2014 : représentativité des cas transmis au centre national de référence du paludisme et caractéristiques des formes graves. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01415526

HAL Id: dumas-01415526

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01415526v1

Submitted on 13 Dec 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 **Thèse n° 169**

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Etienne PETITDIDIER**

Né le 01 février 1986 à Mont-de-Marsan

Le 19 octobre 2016

LE PALUDISME AU C.H.U. DE BORDEAUX EN 2013 ET 2014 : REPRESENTATIVITE DES CAS TRANSMIS AU CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DU PALUDISME ET CARACTERISTIQUES DES FORMES GRAVES.

DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR

JURY

Monsieur le Professeur Denis MALVY	Président
Monsieur le Professeur Philippe VINCENDEAU	Rapporteur
Monsieur le Professeur Gilles HILBERT	Juge
Monsieur le Professeur François PETREGNE	Juge
Madame le Docteur Corinne ARGOTE	Juge
Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR	Juge

REMERCIEMENTS

À mon Président du jury

Monsieur le Professeur Denis MALVY

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Vos qualités professionnelles sont reconnues. Soyez assuré de mon profond respect et de mes remerciements les plus sincères.

À mon rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Philippe VINCENDEAU

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse et d'être membre du jury. Vous avez fait preuve à mon égard d'une bienveillance et d'une patience déterminantes, je vous en remercie sincèrement.

À mes juges

Monsieur de Professeur Gilles HILBERT

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse, ainsi que pour les nombreuses connaissances que vous m'avez apportées au cours de mon semestre dans votre service de réanimation médicale. Soyez assuré de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Professeur François PETREGNE

Je suis heureux de vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous remercie pour votre pédagogie, votre bienveillance et votre capacité à mettre à l'aise vos étudiants.

Madame le Docteur Corinne Argote

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury. Tu participes à la trajectoire heureuse que prend ma vie, sur le plan professionnel comme personnel. J'admire tes qualités humaines et professionnelles, et suis heureux d'avoir une personne aussi bienveillante que toi dans mon entourage.

À mon directeur de thèse

Madame le Dr Marie-Catherine RECEVEUR

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse. Surtout, merci de la confiance que vous m'avez accordée.

À toutes les personnes qui m'ont aidé à réaliser cette thèse : Vianney, Nathalie, Poum, Annesou, Gaboule et Nanie : vous vous êtes rendus disponibles pour m'aider à chaque fois que je vous l'ai demandé. J'espère que vous n'hésiterez pas à compter sur moi comme j'ai pu compter sur vous. Mais pas trop, quand même.

A mes collègues du service de pédiatrie de Libourne : vous m'avez vraiment facilité la vie dans cette entreprise.

A ma Nanie : merci de ton soutient pendant ces longues études. L'heure de l'aventure approche…

A mes parents : ça fait un peu plus de 30 ans que vous m'aimez, me soutenez, m'offrez une confiance sans faille. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui : une personne heureuse, épanouie, et ponctuelle.

A mes soeurs Juju et Lulu : merci pour vos encouragements. Vous êtes mes sœurs préférées.

A tous mes amis d'enfance, de la fac, de la musique : continuons ainsi !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS ..... **- 2 -**

TABLE DES MATIERES ..... **- 5 -**

RESUME ..... **- 8 -**

INTRODUCTION ..... **- 9 -**

1. Généralités ..... **- 9 -**

1.1. Bref rappel sur l'histoire du paludism ..... - 9 -

1.2. Agents pathogènes, vecteurs, cycle parasitaire ..... - 9 -

1.3. Répartition géographique ..... - 13 -

1.4. Physiopathologie ..... - 15 -

1.5. Clinique et paraclinique ..... - 18 -

1.6. Prise en charge thérapeutique ..... - 22 -

1.7. Epidémiologie, moyens de lutte à l'échelle mondiale ..... - 26 -

2. Epidémiologie française ..... **- 28 -**

2.1. Généralités ..... - 28 -

2.2. Le Centre National de Référence du Paludisme (CNR Paludisme) ..... - 32 -

3. Le Paludisme au CHU de Bordeaux ..... **- 35 -**

3.1. Généralités ..... - 35 -

3.2. Organisation du diagnostic dans les laboratoires du CHU de Bordeaux ..... - 36 -

3.3. La transmission des cas au CNR Paludisme ..... - 36 -

4. Objectifs de l'étude ..... **- 37 -**

4.1. Objectif principal ..... - 37 -

4.2. Objectif secondaire ..... - 38 -

MATERIELS ET METHODES ..... **- 39 -**

1. Groupes étudiés ..... **- 39 -**

1.1. Groupes étudiés dans l'objectif principal ..... - 39 -

1.2. Groupes étudiés dans l'objectif secondaire ..... - 41 -

2. Paramètres étudiés ..... **- 42 -**

2.1. Concernant l'objectif principal ..... - 42 -

2.2. Concernant l'objectif secondaire ..... - 43 -

3. Statistiques ..... **- 45 -**

RESULTATS ..... **- 46 -**
1. Description des groupes ..... **- 46 -**
1.1. Diagramme des flux ..... - 46 -
1.2. Caractéristiques globales des cas inclus (Tableau 3 en annexe 7) ..... - 48 -
2. Résultats concernant l'objectif principal ..... **- 48 -**
2.1. Représentativité du groupe non CNR Paludisme par rapport au groupe CNR Paludisme. ..... - 48 -
2.2. Erreurs de saisie et absence d'information ..... - 50 -
3. Résultats concernant l'objectif secondaire ..... **- 51 -**
DISCUSSION ..... **- 55 -**
1. Représentativité des cas transmis au CNR Paludisme. ..... **- 55 -**
1.1. Réponse à l'objectif principal ..... - 55 -
1.2. Interprétation et conséquences de ces résultats ..... - 55 -
2. Comparaison des caractéristiques principales des cas de paludisme grave pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, et du groupe des cas non graves ..... **- 59 -**
2.1. Réponses à l'objectif secondaire ..... - 59 -
2.2. Notion de critères de gravité mineurs ..... - 60 -
3. Limites ..... **- 63 -**
3.1. Limites des méthodes ..... - 63 -
4. Conclusion ..... **- 65 -**
ANNEXES ..... **- 66 -**
Annexe 1 : Critères de gravité du paludisme d'importation ..... **- 66 -**
Critères de gravité du paludisme d'après l'OMS (2015) ..... - 66 -
Critères de gravité du paludisme d'importation à *P. falciparum* (SPILF 2007) ..... - 68 -
Critères de gravité du paludisme d'importation à *P. falciparum* (OMS 2000) ..... - 69 -
Critères pédiatriques du paludisme grave d'après l'OMS (2000) ..... - 70 -
Annexe 2 : Médicaments antipaludiques chez l'adulte et l'enfant France ..... **- 72 -**
Annexe 3 : Traitement du paludisme grave : recommandations OMS 2015 ..... **- 75 -**
Annexe 4 : traitements prophylactiques du paludisme ..... **- 76 -**
Annexe 5 : Traitements présomptifs du paludisme ..... **- 77 -**
Annexe 6 : Fiche informatique standardisée de déclaration de cas au CNR Paludisme ..... **- 78 -**
Annexe 7 : Tableaux de résultats ..... **- 85 -**

BIBLIOGRAPHIE ..... **- 94 -**

SERMENT MEDICAL ..... **- 96 -**

RESUME

Introduction : Le suivi épidémiologique du paludisme en France est pris en charge par le Centre National de Référence (CNR) du paludisme. Pour chaque cas, une fiche de renseignements informatisée est théoriquement transmise. Un rapport national est publié chaque année à partir de l'analyse des informations tirées de ces fiches.

Objectif : Analyser la représentativité des caractéristiques des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux transmis au CNR Paludisme, par rapport aux caractéristiques de l'ensemble des cas pris en charge au CHU de Bordeaux, en 2013 et 2014.
Objectif secondaire : analyser les caractéristiques des cas graves bordelais pendant cette même période.

Matériels et méthodes : Nous avons comparé, sur un certain nombre de paramètres, les cas tirés des fiches transmises au CNR Paludisme : d'un côté à ces mêmes cas complétés et éventuellement corrigés, et de l'autre aux cas non recensés par le CNR Paludisme.
Nous avons également comparé les cas graves et non graves pour certains paramètres.

Résultats : On notait des erreurs et défauts d'informations dans les fiches transmises au CNR Paludisme. Les différences significatives entre les cas recensés et non recensés, après correction, étaient plus rares.

Discussion : Des solutions peuvent être proposées pour remédier à ce manque de représentativité. Ce dernier est possiblement un problème existant dans de nombreux centres communicants des informations au CNR Paludisme, et donc pourrait avoir un retentissement au niveau des données nationales publiées. Il est également probable qu'une partie des informations transmises au CNR Paludisme soit perdue, pour une raison indéterminée.
Les critères de gravité utilisés par le CNR Paludisme (conférence de consensus de la SPILF en 2007) paraissent adaptés à l'échelle locale, et aucun autre des paramètres analysés n'était significativement associé au paludisme grave. Un certain nombre de critères de gravités potentiellement « mineurs » a été mis en évidence.

INTRODUCTION

1. Généralités

1.1. Bref rappel sur l'histoire du paludisme (1)

Les premières descriptions du paludisme sont retrouvées dans les papyrus de l'Egypte antique, décrivant l'association fièvre-frissons-splénomégalie lors des crues du Nil. La maladie joue un rôle important dans l'Histoire, participant entre autres au déclin de l'empire romain, ou à la limitation de l'expansion des grandes puissances coloniales. Elle est présente dans toutes les zones marécageuses d'Europe jusqu'au XXème siècle, y compris *Plasmodium* (*P.*) *falciparum*. La dernière épidémie française, à *P. Vivax*, a eu lieu en Corse dans les années 1970.

Les grandes avancées médicales ont lieu à partir du XIXème siècle avec notamment l'isolement et la production massive de la quinine, et la découverte des différentes espèces de *Plasmodium*. Les insecticides ont également joué un rôle important dans le recul de l'endémie. A partir du milieu du XXeme siècle commence à être envisagée l'éradication du paludisme, notamment avec les grandes campagnes de lutte de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plus récemment, c'est la découverte de l'artémisine qui a bouleversé la prise en charge du paludisme.

1.2. Agents pathogènes, vecteurs, cycle parasitaire (2,3)

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite, un hématozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Sur les dizaines d'espèces répertoriées, 5 peuvent infecter l'homme :

- *P. falciparum*, présent en Afrique noire essentiellement, ainsi qu'en Amérique et en Asie. Il est à l'origine de la grande majorité des formes graves de paludisme. Sa durée d'incubation est classiquement de 7 à 15 jours, et 90% des accès palustres à *P. falciparum* au retour d'un voyage en zone d'endémie surviennent dans les 2 mois suivant ce retour, voire exceptionnellement dans l'année. Il possède un tropisme particulier pour les capillaires viscéraux, notamment encéphaliques. Il parasite tous les stades d'hématie, expliquant des parasitémie pouvant dépasser les 10% voire 40%, contrairement aux autres espèces qui dépassent rarement les 2%.

- *P. vivax*, présent en Asie, en Amérique et en Afrique de l'Est. Les populations d'Afrique de l'Ouest sont majoritairement insensibles au parasite, du fait d'une particularité de la membrane érythrocytaire. Sa durée d'incubation est de 12 jours, parfois plus. Les reviviscences peuvent survenir pendant plus de 2 ans.

- *P. ovale*, essentiellement retrouvé en Afrique de l'Ouest. Il est souvent à l'origine de formes bénignes, l'incubation est d'environ 12 jours, parfois plus, et les accès de reviviscence peuvent se manifester plus de 5 ans après l'infection.

- *P. malariae*, présent sur les trois continents mais plus rarement observé, se caractérise par une durée d'incubation d'environ 3 semaines, avec des formes plutôt bénignes, et des reviviscences pouvant se manifester 30 ans après. Ces reviviscences ont un mécanisme différent de celui fondé sur les hypnozoïtes comme pour *P. vivax* et *P. ovale*.

- *P. knowlesii*, initialement connu chez le singe, mais régulièrement signalé chez l'homme depuis 2004. Sa durée d'incubation est de 10 à 15 jours, et il ne présente pas d'accès de reviviscence. Il est endémique dans les zones forestières d'Asie, et peut provoquer des accès graves. (4)

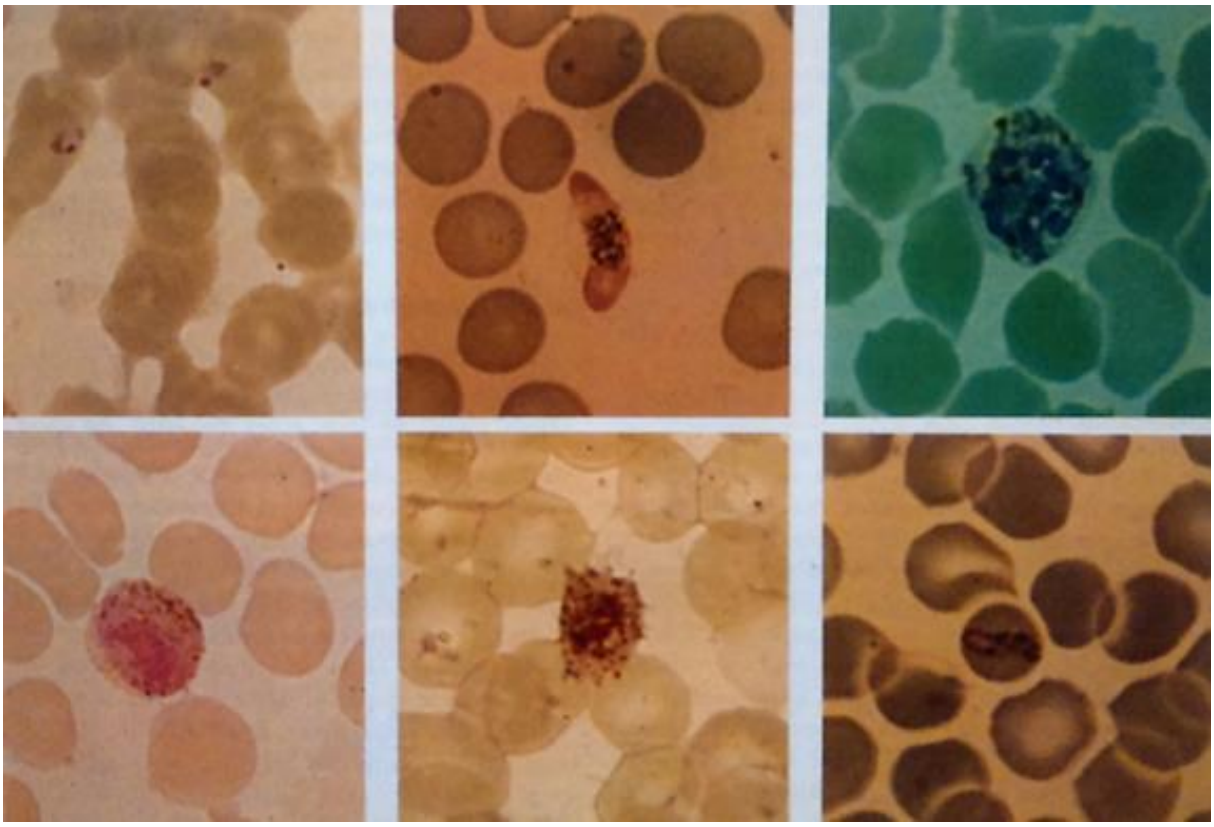

Figure 1:Plasmodium sur frottis sanguins colorés au Giemsa. De gauche à droite et de haut en bas : Deux trophozoïtes annulaires de P. falciparum ; Gamétocytes de P. falciparum ; Corps en rosace (schizonte mûr) de P. vivax ; Gamétocyte de P. vivax ; Schizonte de P. ovale ; Jeune schizonte de P. malariae.

La transmission à l'homme se fait par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles*, au moment de son repas sanguin. Le développement de ce moustique passe par un stade larvaire aquatique, puis par un stade aérien. Les conditions de chaleur (20° à 30°) et d'humidité nécessaires expliquent sa prédominance en zone tropicale rurale et de plaine, de manière stable tout au long de l'année, ou plus saisonnière. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures. La transmission transplacentaire et la transfusion sanguine sont les deux autres modes, très rares, de transmission.

Les différentes étapes du cycle parasitaire de *Plasmodium*, entre l'homme et le moustique, sont détaillée sur la Figure 1. Celui-ci dure 10 à 30 jours, selon les conditions environnementales, notamment la température.

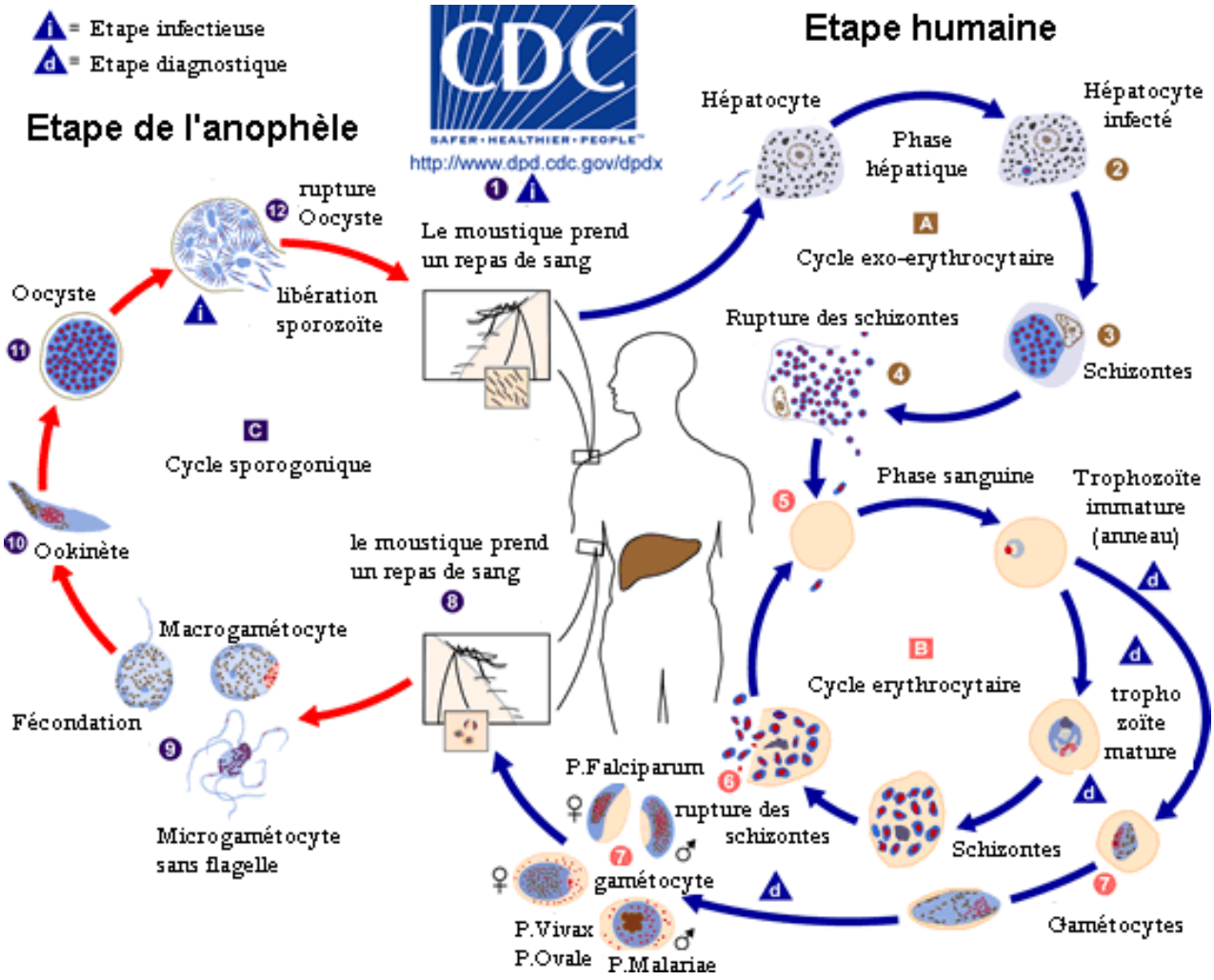

Figure 2 Cycle de réplication parasitaire du genre Plasmodium (3)

- Chez l'homme : Cycle asexué (schizogonique), composé de deux étapes :

  - Schizogonie pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire A :
    Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle envahissent les hépatocytes pour se transformer en schizontes pré-érythrocytaires. Ceux-ci se développent en quelques jours, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang. Le délai entre l'infection par les sporozoïtes et la détection des stades sanguins dure de 1 à 2 semaines et est variable selon les espèces. Seuls *P. vivax* et *P. ovale* peuvent entrer dans une phase dormante (hypnozoïtes) avant l'entrée en schizogonie pré-érythrocytaire, et entraîner des reviviscences tardives. *P.*

malariae peut cependant aussi être à l'origine de reviviscence par un mécanisme de latence différent.

- Schizogonie érythrocytaire B :
  Les mérozoïtes envahissent les globules rouges où ils se transforment en trophozoïtes qui absorbent l'hémoglobine, la transformant en un pigment, l'hémozoïne. Les trophozoïtes se développent en schizontes qui vont faire éclater les globules rouges infectés et libérer à leur tour des mérozoïtes qui vont infecter de nouveaux globules rouges. Le patient devient symptomatique et la parasitémie s'élève. Le cycle intra-érythrocytaire varie selon les espèces de 24 à 72h selon les espèces. Après plusieurs cycles, certains mérozoïtes subissent une maturation en gamétocytes mâles et femelles. Les gamétocytes ne peuvent cependant pas y évoluer et meurent en quelques jours s'ils ne sont pas absorbés par un moustique. Les parasites au stade érythrocytaire provoquent donc les manifestations cliniques de la maladie.

- Chez *l'Anopheles* : Cycle sexué (sporogonique)
  Les gamétocytes ingérés lors d'un repas sanguin aboutissent à une fécondation avec la formation d'un œuf appelé ookinète, se transformant ensuite en oocyste. À l'intérieur de cet oocyste, les cellules parasitaires se multiplient pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont prêts à être inoculés, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré.

1.3. Répartition géographique (2,5)

L'infection par *Plasmodium* acquise et exprimée en zone d'endémie caractérise le paludisme autochtone. Le paludisme d'importation est par contre défini par l'expression de la maladie après le retour d'un séjour en pays endémique où le parasite a été inoculé.

Figure 3 : Principaux foyers de paludisme : de gauche à droite: à P. falciparum, à P. Vivax, et à P. ovale(5)

- Europe : seules persistent quelques épidémies de *P. Vivax* en Russie, et en 2011 en Grèce.

- Afrique : Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne où coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae*. *P. Vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. L'Ile de la Réunion est indemne.

- Amérique : Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord. La transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. Vivax* essentiellement). Il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-Mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe. En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* et à *P. Vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française, hors des villes.

- Asie : Toute l'Asie du Sud-Est est touchée par *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes), *P. Vivax* et *P. knowlesi*. A la différence de l'Afrique, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural, et a beaucoup reculé au cours des dernières années.

- Océanie : La transmission est hétérogène avec certaines îles atteintes et d'autres dépourvues, notamment la Polynésie Française et la Nouvelle-Calédonie. L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes.

- Proche et Moyen Orient : Quelques foyers de *P. falciparum* dans la péninsule arabique, et de *P. Vivax* ailleurs.

1.4. Physiopathologie

1.4.1. Physiopathologie générale (2,5)

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

- Le sang

  La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive. Celle-ci peut être grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne). La libération de ce pigment lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre.

  Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précisés, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

- La rate

  Les globules rouges lors de leur passage dans la rate sont phagocytés par les macrophages de la pulpe rouge. Certains globules rouges parasités franchissent tout de même cette première barrière. Ils doivent alors traverser une autre structure, la paroi sinusale, qui se charge de contrôler leurs propriétés mécaniques, retenant ceux qui sont insuffisamment déformables du fait de leur infestation par le parasite. Il existe ainsi une hémolyse mécanique, à laquelle se surajoute une hémolyse immunologique. La rate joue aussi un rôle important dans la clairance parasitaire sous traitement antipaludique, particulièrement lorsque le traitement comporte un dérivé de l'artémisinine (artésunate, dihydroartémisinine). Lors du franchissement de la paroi sinusale splénique, les corps

figurés intra-érythrocytaires non déformables peuvent être expulsés du globule rouge sans que ce dernier soit lysé. Ce processus original, nommé épépinage (ou pitting, détaillé dans la partie traitement(6)), est mis en œuvre physiologiquement pour éliminer du globule rouge les résidus nucléaires.

- Le foie

  La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue, avec cependant au niveau biologique une cytolyse hépatique classiquement observée.

1.4.2. Physiopathologie de l'accès grave (7,8)

La physiopathologie du paludisme grave n'est pas encore parfaitement élucidée. Les connaissances actuelles mettent en relief les principaux mécanismes suivants, schématisés en Figure 4 :

- La séquestration capillaire des hématies parasitées en particulier dans le cerveau. Cette séquestration se décompose schématiquement en trois mécanismes : la cytoadhérence, le phénomène de rosetting et l'autoagglutination, liés à des mécanismes d'interactions complexes entres hématies parasitées et saines. Ces trois mécanismes favorisent le blocage des hématies parasitées matures dans les capillaires et contribue aux dommages tissulaires anoxiques dans les organes cibles (cerveau, rein, etc.).

- Parallèlement au phénomène de séquestration, se développe une réponse immunitaire et inflammatoire importante, mettant notamment en jeu des cytokines pro-inflammatoires.

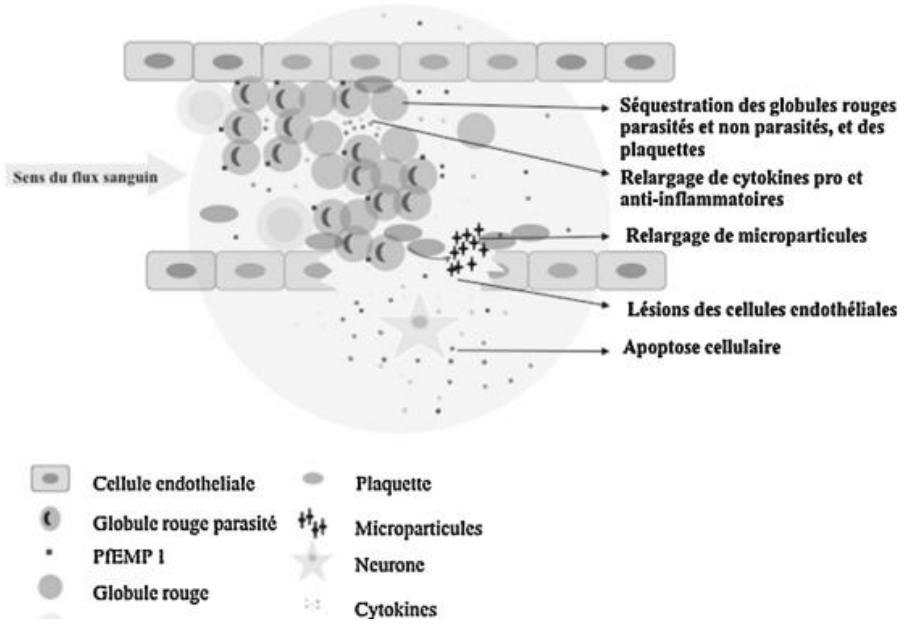

Figure 4 : Principaux mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans le paludisme grave (7)

1.4.3. L'immunité (5)

Dans le paludisme, l'immunité se manifeste de deux manières :

- L'immunité naturelle liée à des facteurs génétiques érythrocytaires (trait drépanocytaire, groupe sanguin Duffy), ou non (groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune).

- L'immunité acquise, liée à l'exposition prolongée et ininterrompue au parasite dans les zones de transmission les plus intenses. Elle n'est que partielle, et se manifeste par une diminution de l'intensité des symptômes des accès et une raréfaction des cas graves. Elle n'est pas définitive, et une non exposition de 2 ou 3 ans suffit à la perdre. Ce fonctionnement explique la mortalité relativement faible en zone d'endémie, et touchant essentiellement les jeunes enfants.

- Ce mécanisme d'immunisation aboutit logiquement à des notions de zones épidémiologiques utiles aux épidémiologistes, comme le montre la figure suivante.

Zone	Transmission	Immunité chez l'adulte	Type de paludisme
Holoendémique	Intense toute l'année	Solide	Paludisme stable
Hyperendémique	Intense avec variation saisonnière	Significative	Paludisme stable
Mésoendémique	Variable	Non significative	Paludisme instable
Hypoendémique	Faible	Nulle	Paludisme instable

Figure 5 : Zones épidémiologiques du paludisme, caractérisant le type d'immunité en fonction de l'intensité de la transmission (5)

1.5. Clinique et paraclinique (2,5)

1.5.1. Clinique

1.5.1.1. Accès de primo-invasion chez le sujet non immun

La première étape de l'infection est la phase d'incubation, variable selon les espèces, qui dure au moins 7 jours. Cette phase est cliniquement muette et correspond au stade de la schizogonie hépatique et des premiers cycles érythrocytaires.

A la phase d'incubation succède la phase d'invasion. Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre continue sans périodicité régulière à ce stade, accompagnée ou non d'autres signes aspécifiques : signes généraux (syndrome pseudo-grippal), digestifs plus fréquents chez les enfants (douleurs abdominales, nausées ou vomissements, diarrhées) ou encore hémoglobinurie qui fera craindre un accès grave, céphalées. Cet accès de primo-invasion, s'il n'est pas traité, ne guérit que très rarement spontanément, et peut évoluer rapidement vers un accès grave dans le cas d'une infection à *P. falciparum*.

1.5.1.2. Accès palustre à fièvre périodique

Il survient pour les infections à *P. ovale*, *P. Vivax* et *P. malariae*, par reviviscence, souvent longtemps après la primo-invasion. C'est dans cette situation, rare en situation de paludisme d'importation, qu'est retrouvée la fameuse fièvre tierce ou quarte, évoluant en 3 stades : frissons, chaleur, sueur.

1.5.1.3. Formes cliniques particulières du paludisme à *P. falciparum*

- L'accès grave, que nous évoquerons un peu plus loin.

- La fièvre rémittente : Il s'agit d'une forme grave due à une infestation massive d'emblée. Elle se caractérise par plusieurs pics thermiques quotidiens, une oligurie avec albuminurie, et parfois un ictère, avec diarrhée, vomissements. Le traitement doit être institué en urgence pour éviter la mort par insuffisance rénale, collapsus cardio-vasculaire, œdème aigu pulmonaire ou l'évolution vers un neuropaludisme.

- Le paludisme viscéral évolutif : en cas d'infestations massives et/ou répétées, l'évolution peut se faire vers le paludisme viscéral évolutif, subaigu ou chronique. Celui-ci associe fébricule permanent entrecoupé de poussées thermiques, splénomégalie, anémie, altération de l'état général, cachexie. Il existe un risque permanent d'évolution vers un neuropaludisme.

- La fièvre bilieuse hémoglobinurique : C'est une complication rarissime, probablement liée à une sensibilisation à la quinine notamment, entrainant des décès dans 30% des cas.

1.5.2. Paraclinique

La thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose et l'anémie hémolytique sont des éléments qui peuvent orienter le diagnostic.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang, avec l'association recommandée en France (9) de deux examens :

- Le frottis mince consiste à observer une lame après coloration, sans hémolyse. Comparativement à la goutte épaisse, le diagnostic d'espèce est facilité, mais la sensibilité est plus faible. C'est la méthode diagnostique la plus rapide, qui permet un diagnostic en urgence.

- La goutte épaisse, méthode ancienne mais toujours de référence, consiste à examiner quelques µl de sang après hémolyse des globules rouges et coloration selon la méthode de Giemsa. Elle nécessite une bonne expérience.

- Test rapide :

Les tests rapides par immunochromatographie sur bandelette (TDR) (10) : Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2 ou enzymes pLDH, aldolase). Certains de ces tests permettent maintenant d'affirmer un diagnostic positif (présence de *Plasmodium*) et d'orienter le diagnostic d'espèce, avec surtout une bonne valeur diagnostique pour *P. falciparum.* Ces tests rapides ont l'avantage d'être très simples d'utilisation, mais ne permettent pas de mesurer la parasitémie, et restent souvent positifs plusieurs jours après la guérison. En France, ils sont considérés comme une aide au diagnostic, et ne sont jamais utilisés seuls. En revanche, ils sont et seront de plus en plus utilisés en zone d'endémie avec moyens diagnostics limités.

Le QBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat) est une technique basée sur une centrifugation des parasites très facile à maîtriser et très sensible. L'impossibilité de faire un diagnostic d'espèce, et la nécessité un matériel spécifique, on fait sonner l'arrêt de sa commercialisation.

Des techniques de biologie moléculaire (PCR) ont été développées, avec une sensibilité excellente, et permettant un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles comme les parasitémies très faibles.

Enfin, la sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite. Ses indications sont le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre, le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie palustre hyperréactive, le contrôle des donneurs de sang ou d'organes à risque, les enquêtes épidémiologiques.

1.5.2. Le paludisme grave

1.5.2.1. Chez l'adulte (9,11)

La définition du paludisme grave est rectifiée par l'OMS en 2015, avec, comme principale modification par rapport à 2000, l'ajout de *P. Vivax* et *P. knowlesi*, aux espèces pouvant évoluer en paludisme grave. Un groupe d'experts français (SPILF) a publié en 2007 des recommandations avec une définition du paludisme grave d'importation de l'adulte d'utilisation plus adaptée à la prise en charge des patients dans un contexte de soins européen.

Ces trois ensembles de critères de gravité, très proches, sont fournis en annexe 1. Les critères de 2000 et de 2007 sont encore très utilisés.

Chez l'adulte, le paludisme grave est presque toujours l'aboutissement d'un retard diagnostic et/ou thérapeutique. Une utilisation non circonstanciée du paracétamol peut également contribuer de façon tout à fait péjorative à l'évolution vers la gravité.

1.5.2.2. En pédiatrie (12)

Les critères de gravité du paludisme pédiatrique ont été redéfinis par l'OMS en 2000. Ils sont listés en annexe 1.

1.6. Prise en charge thérapeutique

1.6.1. Prise en charge en contexte curatif

1.6.1.1. Orientation (7)

Les indications à une hospitalisation initiale en réanimation sont en résumé les critères de gravité impliquant une défaillance neurologique, respiratoire, ou hémodynamique.

Seront hospitalisés en surveillance continue les autres patients présentant des critères de gravité, ainsi que les patients considérés comme fragiles (personnes âgées, comorbidités, co-infection bactérienne, nécessité d'un traitement intraveineux, notamment les femmes enceintes).

1.6.1.2. Traitement curatif du paludisme non grave (11)

L'OMS recommande en 2015 de traiter les formes non compliquées de paludisme à *P. falciparum* (ou à *Plasmodium* d'espèce non spécifiée) par l'une des combinaisons à base d'artémisinine (ACT) suivantes : artémether + lumefantrine ; artémether + amodiaquine ; artémether + mefloquine ; dihydroartémisinine + piperaquine ; artésunate + sulfadoxine-pyrimethamine. La durée du traitement est de 3 jours. Les doses pédiatriques sont spécifiées.

Des résistances à l'artémisinine ont déjà été relevées en Asie du Sud-Est, mais sans diminution *in vivo* de l'efficacité des ACT.

Il existe des recommandations particulières chez la femme enceinte en cours de premier trimestre, les enfants de moins de 5kg et les patients co-infectés par le VIH.

Concernant le traitement des accès non graves à *P. Vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, et *P. knowlesii* :

- Ils pourront être traités par ACT ou chloroquine en zone sans chloroquinorésistance.

- Ils ne pourront être traités que par ACT en zone de chloroquinorésistance.

La prévention des rechutes, fréquentes chez *P. Vivax, P. ovale,* où s'observe un stade dormant (hypnozoïte), et *P. malariae* qui possède aussi une forme latente, devra être réalisée avec un traitement par primaquine pendant 15 jours. Il existe des recommandations particulières pour les sujets souffrant de déficit en G6PD, chez qui la prévalence d'effets indésirables hématologiques augmente sous primaquine. Par ailleurs, ce médicament ne pourra être utilisé chez la femme enceinte.

La liste des antipaludique disponibles en France est détaillée en annexe 2. Des résistances existent pour un certain nombre d'entre eux.

1.6.1.3. Traitement curatif du paludisme grave (7,11)

L'artésunate IV est le traitement curatif indiqué du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant. Il est disponible en France depuis 2011, sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU). La voie intraveineuse est recommandée durant les premières 24h, et jusqu'à la possibilité de démarrer un traitement per os par ACT pendant 72h. Dans cette indication, l'artésunate intraveineux a donc supplanté la quinine, qui reste indiquée en cas de non disponibilité de l'artésunate. Le détail des recommandations 2015 de l'OMS concernant le traitement du paludisme grave est accessible en annexe 3.

L'artésunate est supérieur en efficacité à la quinine car il détruit les parasites avec une clairance plus rapide, il agit sur toutes les formes parasitaires (jeunes et matures) quand la quinine n'agit que sur les formes matures, et enfin il agit aussi sur le cycle sexué du parasite ce qui n'est pas le cas de la quinine. Il a été démontré que l'artésunate intraveineux (comparé à la quinine intraveineuse) réduisait significativement la mortalité au cours du paludisme grave, tout en étant mieux toléré et plus facile d'utilisation. (13,14).

En termes de tolérance de l'artésunate intraveineux, la survenue d'anémies hémolytiques retardées (surtout entre le 14 e et le 30 e jour) fait l'objet d'une surveillance rigoureuse. L'analyse de la balance bénéfice—risque reste cependant largement en faveur de l'utilisation de l'artésunate intraveineux au cours du paludisme grave d'importation(15).

1.6.2. Prophylaxie antipalustre (4)

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. L'association de la protection contre les piqûres de moustiques à la chimioprophylaxie est nécessaire.

1.6.2.1. Mesures prophylactiques non médicamenteuses (hors chimioprophylaxie)

Les moustiques *Anopheles* femelles étant responsables de la contamination, la prophylaxie non médicamenteuse consiste à s'en protéger de manière la plus efficace possible, notamment en période nocturne :

- utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide (permethrine) pour dormir ;
- usage de répulsifs cutanés, préférentiellement matin et soir;
- utilisation de vêtements longs, et chaussures fermées, éventuellement imprégnés de répulsif, notamment la nuit ;

Il est en revanche fortement recommandé de ne pas utiliser les bracelets anti-insectes, les huiles essentielles, appareils à ultrasons, etc.

1.6.2.2. Chimioprophylaxie et notion de résistance

Le choix d'une chimioprophylaxie doit tenir compte :

- des zones visitées, selon les profils de résistances aux antipaludiques. En pratique, les recommandations par zone de chloroquinorésistance ont été abandonnées au profit d'une indication par pays, disponible sur le dernier Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH)(4) ;
- de l'intensité de la transmission ;
- des conditions, de la durée et de la période du séjour ;
- de l'âge et du poids du voyageur ;
- de ses antécédents pathologiques ;
- d'une possible interaction avec d'autres médicaments ;
- d'éventuelles contre-indications ou d'une précédente intolérance à un antipaludique ;

- d'une grossesse en cours ou envisagée ;
- de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise ;
- des capacités financières du voyageur.

La chimioprophylaxie vise essentiellement à prévenir les risques d'infection à *Plasmodium falciparum* (Afrique surtout, Amérique et Asie forestières), l'évolution pouvant être fatale. Le développement de la résistance de cette espèce aux antipaludiques étant habituel, il doit être surveillé et les recommandations de chimioprophylaxie adaptées.

Dans quelques cas particuliers, on pourra envisager un « traitement présomptif », ou traitement « curatif de réserve » (4). Le détail de ce traitement avec une ordonnance type sont disponibles en annexe 5.

1.6.2.3. Vaccin antipaludique (16,17)

La recherche d'un vaccin efficace contre le paludisme est au cœur de nombreuses études depuis des années. Il permettrait de :

- contrôler le paludisme dans les zones de forte endémie où il n'est pas contrôlable actuellement ;
- faciliter l'accès et l'efficacité du traitement du paludisme (les modalités d'administration d'un vaccin sont plus simples que celles d'un traitement curatif ou préventif) ;
- limiter l'apparition de résistances aux insecticides ou aux antipaludiques ;

Sa mise en œuvre est cependant délicate, et les essais se sont souvent heurtés à une efficacité insuffisante ou trop brève.

En juillet 2015, le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis scientifique favorable pour le vaccin antipaludique Mosquirix ® du laboratoire GlaxoSmithKline. Sur les 600 000 décès dus au paludisme à travers le monde, pas moins de 83 % concernent des enfants de moins de cinq ans. C'est pourquoi Mosquirix ® sera tout d'abord diffusé dans les zones les plus endémiques d'Afrique auprès des

enfants âgés de six semaines à 17 mois, pour lesquels une étude de phase 3 sur 16 000 sujets a montré un taux de protection de 56 %. L'action du vaccin décroît toutefois avec le temps, avec une perte des bénéfices 12 mois après la vaccination. Son rôle est donc de compléter et non remplacer gestes préventifs.

1.6.3. Recherches en cours (18)

Différents travaux sont actuellement en cours sur de potentiels nouveaux antipaludiques : le bleu de méthylene, les statines, la cépharantine, des analogues de la méfloquine.

1.7. Epidémiologie, moyens de lutte à l'échelle mondiale

En 2013, selon le dernier rapport sur le paludisme dans le monde publié par l'OMS en 2015 (19), 198 millions de cas de paludisme et 584 000 décès ont été recensés, principalement en Afrique subsaharienne (90% des décès) chez des enfants de moins de 5 ans.

Ce rapport décrit une baisse considérable du poids du paludisme ces 15 dernières années, permettant d'atteindre l'objectif de maîtrise de la maladie fixé depuis 2000.

On note notamment entre 2000 et 2015 :

- une baisse de 37% de l'incidence du paludisme, et une baisse de 60% de la mortalité associée ;
- l'éradication du paludisme indigène dans 16 pays, avec notamment une éradication totale des pays d'Europe ;
- la perte de la première place en termes de cause de mortalité infantile en Afrique subsaharienne ;
- un nombre de cas évités en 15ans estimé à 650 millions.

Un article paru en octobre 2016 dans le NEJM (20) confirme une chute du taux de mortalité lié au paludisme en Afrique subsaharienne, de 57% dans les 15 dernière années. Il montre par

ailleurs que les pays les moins concernés par cette chute sont ceux qui ont le moins accès aux traitements antimalariques et aux programmes de prévention

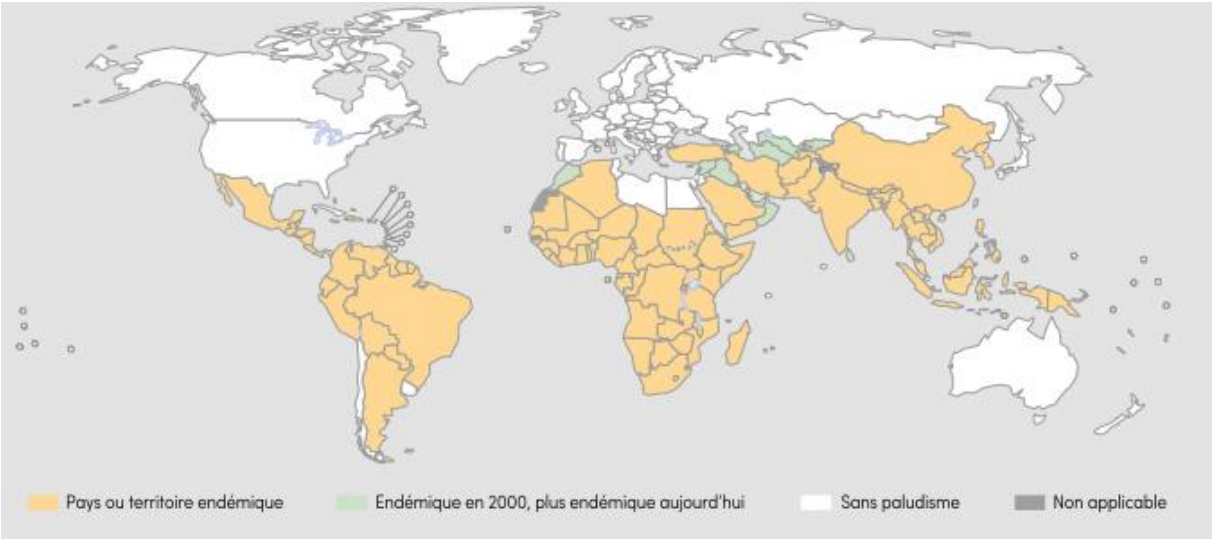

Figure 6 : Pays où la transmission du paludisme est active, 2000 et 2015 (19)

Les grandes raisons de cette réussite étant, essentiellement en Afrique subsaharienne :

- l'augmentation considérable des investissements dans la lutte contre le paludisme ;
- la démocratisation majeure des moustiquaires imprégnées d'insecticide (lutte antivectorielle) ;
- la naissance et le développement, encore incomplet, de la chimioprévention chez les femmes enceintes et les enfants ;
- l'augmentation de l'usage de tests de diagnostic rapide du paludisme ;
- l'augmentation de l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, qui reste cependant inférieure à 20% en Afrique subsaharienne.

En revanche, le rapport met en valeur un certain nombre de difficultés se traduisant par autant de défis pour l'avenir :

- efficacité globale de la campagne moins marquée dans les pays les plus touchés par le paludisme (qui s'avèrent également être les pays les plus pauvres) ;

- découverte en Malaisie d'une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi*, susceptible de provoquer des formes graves ;
- changement du mode de vie de certains moustiques vecteurs (anophèles) qui semblent s'adapter aux zones urbaines ;
- le paludisme à *P. vivax*, bien que nettement moins grave que son homologue *P. falciparum*, provoque malgré tout des cas graves et des décès, et s'avère plus difficile à éradiquer. Sa proportion augmente donc, notamment dans les pays engagés dans la voie de l'élimination de *P. falciparum* ;
- l'augmentation significative du développement chez les moustiques d'une résistance aux insecticides utilisés pour la prévention, pour le moment sans conséquence majeure ;
- l'augmentation des résistances aux antipaludiques.

L'objectif du nouveau plan, *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* (21), vise les objectif suivants :

- réduire d'au moins 90% l'incidence du paludisme et la mortalité associée ;
- éliminer le paludisme d'au moins 35 pays où il y avait transmission en 2015 ;
- empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts.

2. Epidémiologie française (4,18)

2.1. Généralités

Du fait de ses liens historiques avec l'Afrique subsaharienne, la France, avec environ 4500 cas par an, est le pays industrialisé le plus concerné par le paludisme d'importation.

La quasi-totalité des paludismes en France métropolitaine sont des paludismes d'importation, de rares cas de paludismes autochtones aéroportuaires étant suspectés. L'immense majorité des pays de contamination se situe en Afrique sub-saharienne (92,9% en 2015), principalement chez des sujets d'origine africaine (79%). De même, l'espèce *Plasmodium falciparum* est nettement prédominante en France (87,4%).

Il existe, comme en témoigne la Figure 7, une augmentation constante du nombre de voyageurs de France métropolitaine en zone impaludée depuis les années 1990. A partir des années 2000, on observe une baisse importante puis une globale stabilisation du nombre de paludismes d'importation. Ceci concordant avec le début des grands programmes de prévention.

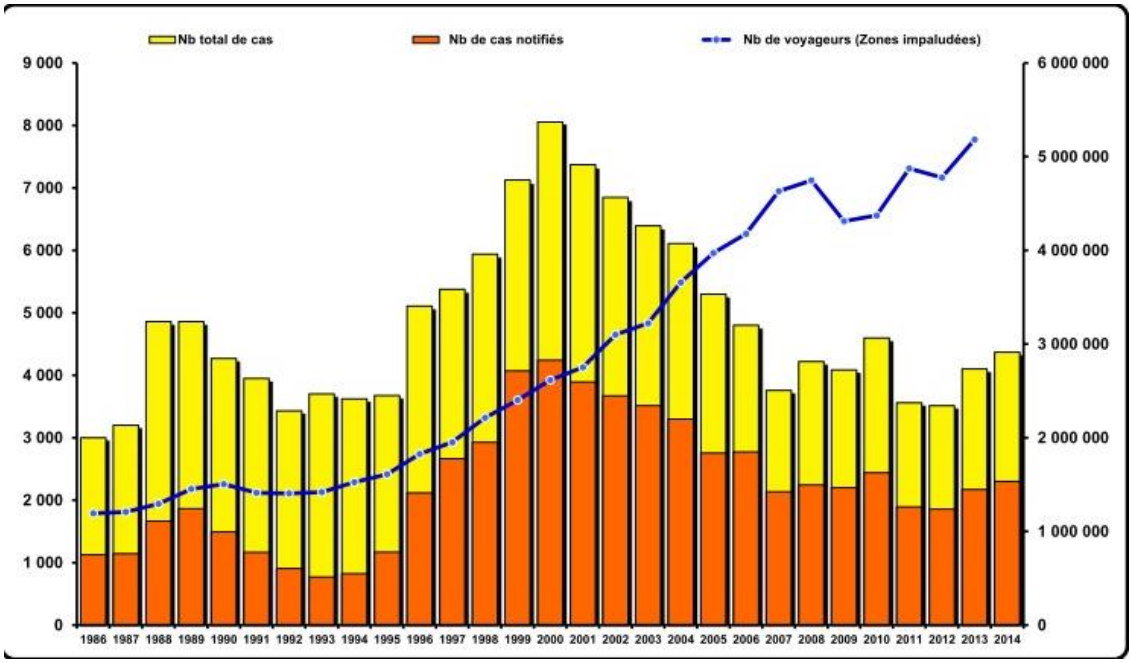

Figure 7 : Evolution du paludisme d'importation, avec cas déclarés, cas estimés, et nombre de voyageurs vers les zones impaludées. France métropolitaine 1996 à 2014. (18)

Concernant les données récentes, on note malgré tout une forte augmentation des cas de paludisme d'importation entre 2012 et 2015. Celle-ci fait suite à une période de baisse depuis 2010. Elle est imputable à une nouvelle augmentation rapide du nombre de voyageurs en zone d'endémie. Le nombre total de cas de paludisme d'importation pour la France métropolitaine a été estimé à 4840 cas en 2015, avec une augmentation de 9,5% par rapport à 2014.

La distribution des espèces dans les cas de paludisme d'importation en France métropolitaine en 2014 est la suivante : *P. falciparum* 86,20% ; *P. ovale* 5,63% ; *P. malariae* 3,28% ; *P. vivax* 2,79% ; *P. knowlesii* 0,04% ; *P. spp* 0,66%.

En 2015, les formes graves, 292 au total (11,6%), sont en baisse de -6% par rapport à l'année 2014. Un total de 11 décès a été déclaré, soit une létalité de 0,44% sur l'ensemble des cas et de 3,8% sur les formes graves, stable par rapport à 2014.

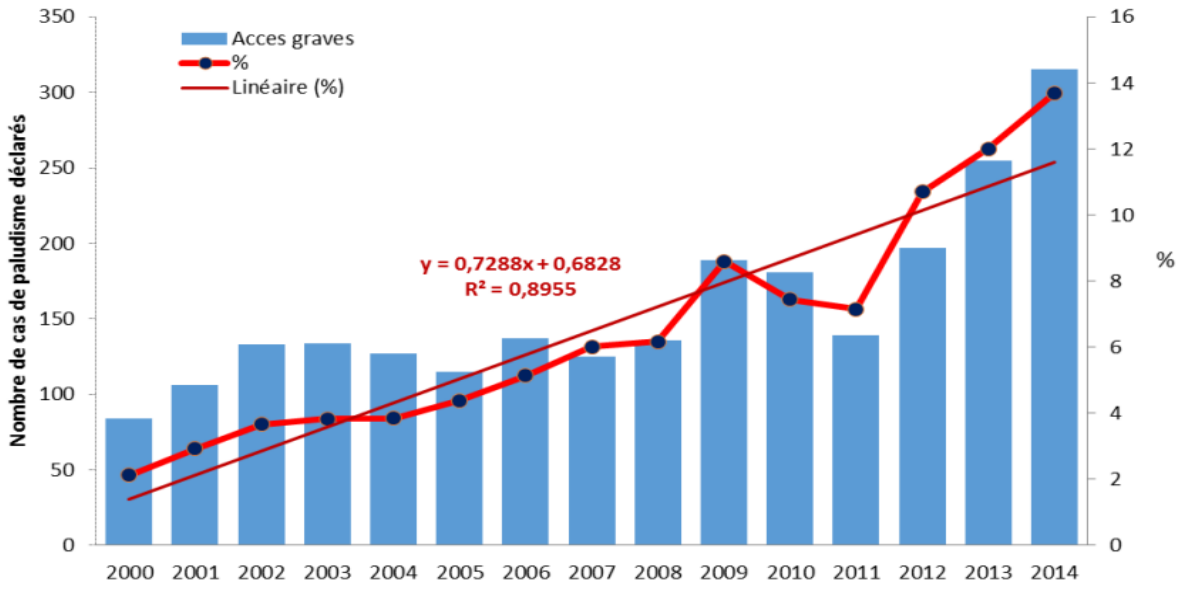

Figure 8: Evolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2014 (18)

Le traitement par artésunate intraveineux, est maintenant le traitement le plus prescrit pour les cas graves (76,7% des cas, +3,7% par rapport à 2014).

Traitement initial	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Atovaquone-Proguanil	658	633	906	953	1059	833	854	926	971	7793
Quinine	1022	715	593	529	540	384	303	310	213	4609
Méfloquine	333	236	185	138	137	54	63	46	31	1223
Halofantrine	194	140	70	25	19	13	7	6	2	476
Chloroquine	11	10	7	5	10	4	3	5	6	61
Artéméther-luméfantrine	5	3	39	113	207	207	260	247	253	1334
DHA-Piperaquine	-	-	-	-	-	-	12	102	227	341
Artésunate IV	0	0	0	0	0	12	88	121	182	403
Primaquine									1	1
Autre et Inconnu	6	8	4	7	14	26	6	7	7	85
Total	**2229**	**1745**	**1804**	**1770**	**1986**	**1523**	**1596**	**1770**	**1893**	16316

Figure 9 : Evolution dans le temps (2006-2014) de la prescription en traitement initial de P. falciparum

Le non-respect des recommandations de prévention est à l'origine de la plupart des cas de paludisme d'importation étudiés.

Concernant la répartition des cas de paludisme selon les régions, comme détaillé en Figure 10, l'Ile de France représente de façon stable dans le temps plus de 50% des cas totaux. En 2014, les régions Rhône-Alpes, Pays de la Loire, et Languedoc-Roussillon sont les deuxièmes plus représentées avec plus de 100 cas dans chacune. L'Aquitaine fait partie des régions plutôt épargnées, avec 45 cas déclarés en 2014.

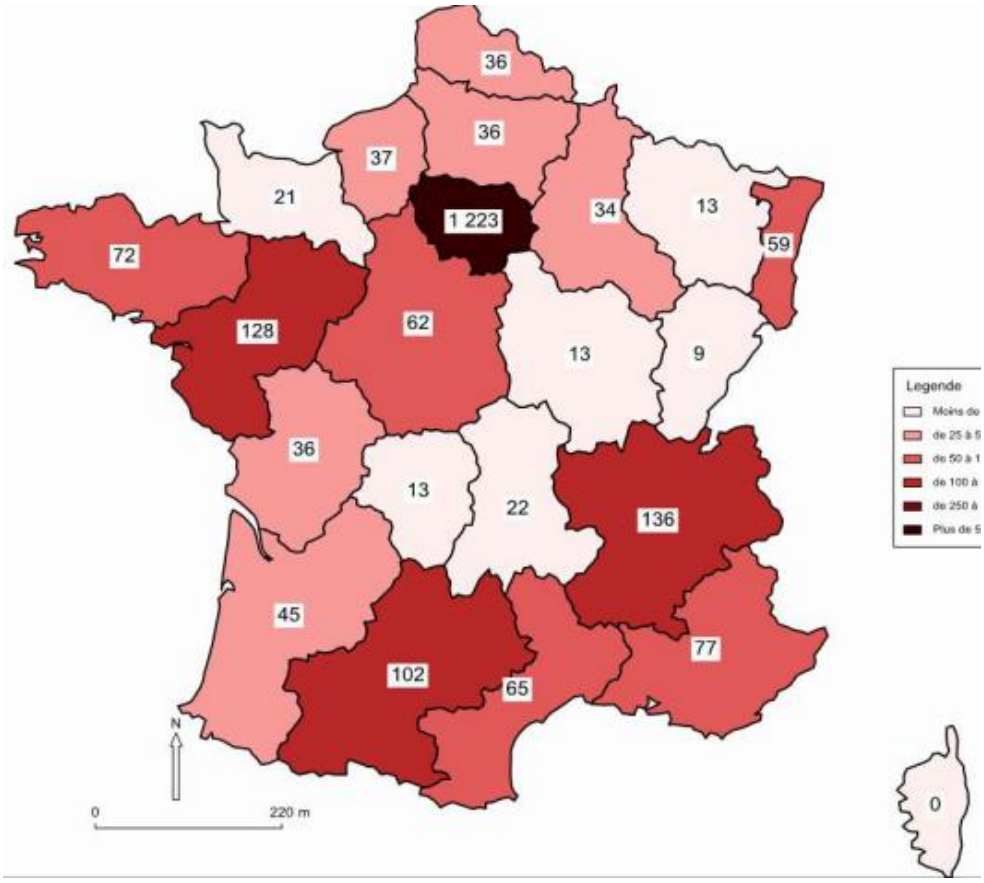

Figure 10 : Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, année 2014, n=2299 (18)

Je ne détaillerai pas l'épidémiologie des DOM TOM, dominée essentiellement par la Guyane Française.

2.2. Le Centre National de Référence du Paludisme (CNR Paludisme) (18)

En France, le paludisme n'est une maladie à déclaration obligatoire que dans 2 situations : le paludisme autochtone, et le paludisme d'importation dans les DOM TOM. Un recueil exhaustif des cas n'est donc pas réalisé « par défaut », malgré la nécessité d'une connaissance épidémiologique précise pour le contrôle de la maladie, comme le préconise l'OMS. Le CNR Paludisme assure principalement cette fonction.

D'une manière plus exhaustive, ses missions sont :

- L'émission d'un rapport annuel analysant les cas de paludisme français, à partir de données issues de laboratoires correspondants (83 correspondants réguliers pour la métropole en 2014).

- Le suivi du niveau de résistance des antipaludiques utilisés en thérapeutique par phénotypage et génotypage des isolats transmis par les laboratoires correspondants.

- L'évaluation des nouvelles méthodes de diagnostic.

- La mise à disposition d'une expertise aux autorités sanitaires locales ou nationales.

- La mise à disposition d'un programme d'évaluation externe de la qualité comme le fait le site de Bichat qui propose une évaluation de l'analyse du frottis sanguin/goutte épaisse, test immunochromatographique ou PCR des hôpitaux correspondants qui le demandent (63 en 2014).

Il émet donc chaque année un rapport d'activité concernant le paludisme en France. Ce rapport regroupe et analyse toutes les données sur les cas de paludisme, transmises par des hôpitaux de toute la France. Ces données sont extraites de fiches informatisées remplies pour chaque cas de paludisme, puis transmises par les laboratoires correspondants, sur une base de données (ssl.voozanoo.net). Avant l'analyse, les données brutes de la base Voozanoo sont validées par l'identification et le traitement des doublons de déclaration, des doublons de transmission d'échantillons et la correction des incohérences.

La fiche de déclaration est visible en annexe 6.

Il existe un pôle métropole traitant les cas de paludisme d'importation en France métropolitaine, et un pôle Antilles Guyane.

2.2.1. Le pôle métropole

Le pôle métropole est basé à l'hôpital Bichat à Paris, avec également une activité de coordonnateur à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, et à l'IRBA (institut de recherche

biomédicale des armées) de Marseille. Ce dernier étant le laboratoire en lien avec le CHU de Bordeaux.

En 2014, concernant le pôle métropole, 85 hôpitaux ont transmis des informations sur 2299 cas. La représentativité du réseau est stable depuis 2006, entre 52 et 53%.

A ces cas déclarés ont été adjoints 1807 isolats, pour expertise biologique par le CNR Paludisme.

2.2.2. Le pôle Antilles Guyane

Le pôle Antilles-Guyane est basé à l'Institut Pasteur de la Guyane, à Cayenne. En 2014, 446 cas de paludisme ont été déclarés. De nombreux cas sont notamment rapportés chez les orpailleurs.

2.2.3. Enquêtes exhaustives nationales

La transmission des données au CNR Paludisme n'est donc pas exhaustive. Les données fournies dans les rapports sont des données estimées. Afin de vérifier la validité de ses chiffres, le CNR Paludisme a réalisé des enquêtes exhaustives nationales dans le but d'obtenir le nombre réel de cas de paludisme sur une année. Les dernières ont été réalisées en 2008 (sur les données de 2007) avec l'AFSSAPS, puis en 2014 (sur les données de 2013) en lien avec l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

L'enquête de 2014 était basée sur un questionnaire transmis à l'ensemble des laboratoires qui réalisent le diagnostic de paludisme en France, en même temps qu'était adressé le contrôle national de qualité obligatoire de l'ANSM. Le caractère obligatoire garantissait une exhaustivité satisfaisante. L'enquête concernait donc les demandes de diagnostic et les cas diagnostiqués en 2013. Ce questionnaire en 5 questions détaillait le nombre de demandes de diagnostics, le nombre de diagnostics positifs, le diagnostic d'espèce si possible et les moyens diagnostics utilisés (frottis sanguin, goutte épaisse, test diagnostique rapide avec détection d'antigène, PCR, autre).

Sur les 1131 laboratoires de biologie médicale (LBM) inclus, 350 (30,9 %) étaient des structures hospitalières dont 336 LBM d'hôpitaux civils, 10 LBM d'hôpitaux militaires et 4 Centres anticancéreux. 781 (69,1 %) étaient des structures privées dites « de ville ». Un total de 255 LBM (22,5%) n'avait pas répondu au questionnaire. Le nombre total estimé de cas de paludisme d'importation en France métropolitaine en 2013, à partir de cette étude, était de 4172. L'estimation habituelle du nombre de cas total par le CNR Paludisme, pour 2013, était de 4100 cas. Cette dernière estimation était donc réalisée à partir des conclusions de l'enquête exhaustive précédente (CNR/AFFSAPS 2008). On observait donc que les estimations aboutissaient à des résultats très proches. Pour simplifier, on pouvait conclure à la bonne précision des estimations annuelles du CNR Paludisme sur le nombre de cas de paludisme en France métropolitaine.

Par ailleurs, la représentativité du réseau CNR paludisme restait stable depuis 2007, à 51,55% : environs la moitié des cas de paludisme sont notifiés au CNR Paludisme par la fiche informatique.

Cette enquête aboutissait donc à une validation de la représentativité des données fournies par le CNR Paludisme concernant le nombre de cas. Ce n'est pas le cas du reste des paramètres transmis et analysés.

3. Le Paludisme au CHU de Bordeaux

3.1. Généralités

Le paludisme est pris en charge au CHU de Bordeaux par l'équipe du service de maladies tropicales du Pr Malvy, entre l'hôpital Pellegrin et l'hôpital Saint André.

Plusieurs travaux, notamment des thèses, ont été réalisés dans le but de le décrire, parmi lesquels on peut citer :

- Evaluation de la qualité de la prise en charge de l'accès palustre à *P. falciparum* dans un service d'urgence de janvier 2004 à octobre 2006 (E. LESAINE, 2007)
- Parcours de soins des accès palustre à *Plasmodium falciparum* : Evaluation de la qualité de la prise en charge au Centre Hospitalier universitaire de Bordeaux entre janvier 2004 et décembre 2008 (A. DUBRASQUET, 2009)

3.2. Organisation du diagnostic dans les laboratoires du CHU de Bordeaux

Le diagnostic de paludisme au CHU de Bordeaux est assuré principalement par les laboratoires d'hématologie et de parasitologie de l'hôpital Pellegrin. Le premier assure la réalisation du frottis sanguin/goutte épaisse, et du test de diagnostic rapide, qui permettent à eux seuls le diagnostic positif et le diagnostic d'espèce dans la majorité des cas. En cas de doute, notamment en cas de parasitémie faible, de doute sur l'espèce, ou sur une coinfection, le laboratoire de parasitologie assure la réalisation de la PCR qui permettra un rattrapage dans chacune de ces trois situations. En pratique, du fait de la bonne expertise du laboratoire d'hématologie, le recours au laboratoire de parasitologie reste épisodique.

Concernant le frottis sanguin/goutte épaisse, les deux sont réalisés systématiquement, comme recommandé. En revanche, le résultat de la goutte épaisse n'est rendu que s'il existe une discordance avec le frottis, la goutte épaisse étant plus sensible. Donc, en pratique, un résultat n'est donné pour la goutte épaisse que si elle revenait positive alors que le frottis sanguin revenait négatif.

Le TDR utilisé est le Palutop +4, qui met en évidence l'antigène HRP-2, Pv-LDH, et pan-pLDH. Il a donc l'avantage de pouvoir détecter les *P. vivax*, et d'avoir une bonne VPN pour *P. falciparum*.

Celui-ci est utilisé dans deux situations : au laboratoire d'hématologie de Pellegrin si le FS/GE est négatif, et à Saint-André et Haut-Lévêque (ou le FS/GE ne sont plus réalisés), avant le départ des tubes vers Pellegrin. Dans la deuxième situation, devant la valeur diagnostique imparfaite des TDR, le résultat, qu'il soit positif ou négatif, ne sera pas publié immédiatement, mais aura pour rôle de prioriser la réalisation du FS/GE une fois les prélèvements arrivés à Pellegrin.

3.3. La transmission des cas au CNR Paludisme

Au CHU de Bordeaux, un audit a été réalisé en 2010, avec comme objectif la mise en place d'un « plan d'action » visant à rendre la transmission des données au CNR Paludisme la plus exhaustive possible. Celui-ci concernait essentiellement les services d'hématologie et de

maladies tropicales, qui drainent la majorité des cas de paludisme. Les résultats se sont avérés satisfaisants : le laboratoire d'hématologie nous confirmait avoir transmis des prélèvements biologiques au CNR Paludisme pour la quasi-totalité des cas en 2013 et 2014. Cela a non seulement donné la possibilité au CNR Paludisme de prendre connaissance du nombre précis de cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux, mais aussi d'effectuer différentes analyses (étude des résistances par exemple) sur l'ensemble des cas.

Le service de maladies tropicales a mis en place une dynamique de remplissage des fiches par les internes pour chaque cas vu dans le service, avec un contrôle par un sénior. Régulièrement la liste complète des diagnostics positifs était demandée au laboratoire d'hématologie pour rattraper les cas manqués. Les séniors suivant des cas de paludisme en consultation étaient également sollicités pour transmettre les informations aux internes. Il en résultait une amélioration sensible du taux de transmission des cas.

Les informations utilisées pour compléter les fiches sont issues du dossier informatique du patient, avec ses observations, courriers, résultats paracliniques, etc. Le logiciel utilisé par le CHU de Bordeaux est DxCare.

4. Objectifs de l'étude

4.1. Objectif principal

Comme nous l'avons vu précédemment, une enquête a été réalisée en 2014 par le CNR Paludisme en collaboration avec l'ANSM. Celle-ci a abouti à une estimation plus précise du nombre total de cas de paludisme en métropole, sans pour autant en donner les chiffres exacts. Par ailleurs, l'information apportée ne concernait que le nombre de cas. Elle ne permettait donc pas de renforcer directement la représentativité des multiples paramètres évalués chaque année par le CNR Paludisme. En effet, un peu moins de la moitié de la population était décrite pour ces paramètres.

Nous nous sommes donc posé la question suivante : les données du CNR Paludisme ne décrivant qu'un peu plus de 50% des cas totaux, sont-elles représentatives de la population totale des cas de paludisme en France ? Par exemple, dans le rapport national de 2014, la

proportion de sujets ayant présenté un paludisme grave est calculée à 16,7%. Y aurait-il une différence significative de proportion si elle avait été calculée à partir de la totalité des cas ?

De même, la non exhaustivité et l'existence potentielle d'erreurs de remplissage des fiches transmises au CNR Paludisme peut-elle porter préjudice à la représentativité statistique des résultats ?

L'objectif de cette étude est de répondre à ces questions à l'échelle du CHU de Bordeaux, en 2013 et 2014, sur un certain nombre de paramètres. Il peut donc être formulé ainsi : « **Analyse de la représentativité des principales caractéristiques des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux transmis au CNR Paludisme, par rapport aux caractéristiques de la population réelle des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux, en 2013 et 2014** ».

4.2. Objectif secondaire

Le paludisme, nous l'avons vu, est une maladie à la fois fréquente et mortelle, ce qui explique les moyens déployés pour améliorer sa prise en charge.

Les critères de gravité du paludisme ont pour but de détecter les situations qui nécessitent une prise en charge urgente et précise. Ils doivent permettre d'éviter une évolution péjorative, mais aussi de ne pas déployer des moyens importants inutilement.

Les études qui ont mené à créer ces critères de gravité ont cherché à trouver des liens statistiques entre les cas présentant une mauvaise évolution, les cas graves, et différents paramètres. Il parait intéressant de réaliser une analyse similaire pour les cas bordelais. Cela permettrait d'adapter les critères nationaux à notre situation.

L'objectif secondaire pour les cas du CHU de Bordeaux en 2013-2014 est de :

- **Vérifier la validité locale des critères de gravité déjà établis.**
- **Vérifier si certains autres paramètres, non considérés comme critères de gravité, sont associés aux formes graves de paludisme, dans notre CHU.**

MATERIELS ET METHODES

1. Groupes étudiés

1.1. Groupes étudiés dans l'objectif principal

Pour une compréhension facilitée du texte suivant, voir le diagramme des flux, Figure 11.

L'objectif principal se décompose en deux étapes :

- Mettre en évidence ou non, pour un certain nombre de paramètres, une différence significative entre :
    - Le groupe des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, recensés par le CNR Paludisme, pour lesquels les paramètres analysés ont été corrigés ou complétés : le groupe 1.
    - Le groupe des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, non recensés par le CNR Paludisme, pour lesquels les paramètres analysés ont été remplis : le groupe 2.

- Observer le taux d'erreurs ou d'absence d'information entre :
    - Le groupe des cas issus de la base de données du CNR Paludisme (mêmes cas que le Groupe 1), mais cette fois-ci en conservant les informations initiales, sans correction : il s'agit du groupe 1'.
    - Le groupe des cas issus de la base de données du CNR Paludisme, pour lequel les paramètres analysés ont été corrigés ou complétés : il s'agit à nouveau du groupe 1.

Ces trois groupes ont été obtenus de la manière suivante :

- La liste de ces cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014 a été téléchargée sur le site www.voozanoo.net, qui contient la base de données de cas du CNR Paludisme. Les médecins du service de maladies tropicales disposent de l'accès à cette liste de cas pris en charge au CHU de Bordeaux (et dont les fiches sont transmises au CNR Paludisme, sous leur responsabilité). Le fichier obtenu est un tableau Excel

avec la liste de cas, et chaque paramètre que contient la fiche de renseignements, telle qu'elle a été remplie avant d'être envoyée au CNR Paludisme. Ont alors été exclus les doublons correspondant à une même consultation ou hospitalisation, c'est-à-dire au même accès palustre, qui sont normalement déjà exclus par le CNR Paludisme. Il s'agit donc de fiches initialement envoyées deux fois par erreur. Les cas concernant les mêmes patients mais pour des accès palustres différents, ne sont pas considérés comme doublons, ni par le CNR Paludisme, ni dans notre étude. Ils sont conservés. De cette démarche résulte le groupe 1'.

- Pour obtenir le groupe 1, nous avons gardé la liste des cas du groupe 1'. Pour ces cas, les données du CNR Paludisme portant sur les paramètres qui nous intéressent (détail plus bas) ont été remplacées par les données considérées comme vraies et exhaustives. Cela a été rendu possible par la réalisation d'un recueil de données : une revue de tous les dossiers informatiques du CHU des patients concernés, sur le logiciel DxCare. Pour chaque cas, les observations médicales et paramédicales, les comptes rendus d'hospitalisation de tous les services ayant pris en charge le cas, les bilans biologiques et d'imagerie et les prescriptions médicales ont été revus de manière exhaustive.

- Pour obtenir le groupe 2, nous avions besoin de la liste exhaustive de tous les cas d'accès palustres pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014. Ces cas ont été tirés de la liste des diagnostics positifs de paludisme aux laboratoires du CHU de Bordeaux. C'est-à-dire, comme décrit plus haut, les cas avec frottis sanguin, goutte épaisse, ou TDR positifs au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Pellegrin, ou les cas avec PCR positive au laboratoire de parasitologie de ce même hôpital.

  En pratique, deux tableaux Excel étaient produits à partir du logiciel utilisé par les laboratoires : le premier recensant toutes les demandes de diagnostic de paludisme adressées au laboratoire d'hématologie, le deuxième recensant toutes les demandes de diagnostic de paludisme adressées au laboratoire de parasitologie. Cette étape a pu être réalisée grâce à la collaboration des médecins biologistes. Ces deux tableaux ont dans un premier temps été fusionnés.

  Etaient ensuite exclus :

  - Les diagnostics négatifs et les demandes annulées.
  - Les doublons correspondant aux mêmes patients, pour les mêmes accès, c'est-à-dire aux mêmes cas.

- Les cas pour lesquels aucune autre information n'était disponible dans le dossier, en particulier l'existence d'une consultation ou d'une hospitalisation. Soient ceux pour qui le laboratoire du CHU a fait un diagnostic, à la demande d'un médecin externe.
- Les patients pour lesquels il n'existait qu'une cicatrice biologique d'un accès déjà résolutif, pris en charge ailleurs. Soient ceux pour lesquels une PCR ou un TDR étaient positifs, avec un FS/GE négatif, et un autre diagnostic retenu comme cause des symptômes présentés.

Ce tableau a été complété pour chaque cas et pour chacun des paramètres étudiés, détaillés plus bas, sur le même principe que le groupe 1, à savoir un recueil de données informatiques exhaustif.

Nous obtenions alors la liste complète des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, avec des données exhaustives sur les paramètres étudiés (Groupe 0, soient les Groupe 1 et 2 réunis). Il suffisait alors de retirer de cette liste les cas du groupe 1, pour obtenir le groupe 2. Soit retirer au groupe de la totalité des cas, le groupe des cas du CNR Paludisme, pour obtenir le groupe des cas non CNR Paludisme.

1.2. Groupes étudiés dans l'objectif secondaire

Cette analyse a été faite à partir du groupe exhaustif des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, (Groupe 0). De là, deux nouveaux groupes ont été formés :

- Le groupe des cas de paludisme grave, avec comme définition la présence d'au moins un critère de gravité du paludisme.

- Le groupe des cas de paludisme non grave, c'est-à-dire tous les cas restants.

Les critères de gravité utilisés dans cette étude sont donc ceux utilisés par le CNR Paludisme en 2013 et 2014, soient les critères de la conférence de consensus française de 2007(9). Les nouveaux critères OMS datant de 2015, il n'était pas adapté de les appliquer.

2. Paramètres étudiés

2.1. Concernant l'objectif principal

L'objectif principal était donc d'analyser, par une étude transversale rétrospective, la représentativité des caractéristiques des cas de paludisme du CHU de Bordeaux transmis au CNR Paludisme, par rapport aux caractéristiques de la population réelle des cas de paludisme du CHU de Bordeaux, en 2013 et 2014.

Pour ce faire, un certain nombre de paramètres a été choisi, parmi les paramètres analysés dans les rapports du CNR Paludisme, pour être comparés entre les deux groupes :

- l'âge, avec quatre catégories :
    - catégorie 1:≤2 ans,
    - catégorie 2: 3 à 14ans,
    - catégorie 3: 15 à 59ans,
    - catégorie 4: ≥60 ans ;

- le sexe ;

- l'existence ou non d'un antécédent de paludisme ;

- le pays de résidence, avec trois catégories :
    - catégorie 1: la France,
    - catégorie 2: un pays se trouvant en Zone d'Endémie Palustre (ZEP) ;
    - catégorie 3: un pays se trouvant hors ZEP, et hors France ;

- la zone d'endémie visitée, avec 14 catégories : Amérique latine, Caraïbes ; Amérique centrale ; Afrique de l'ouest ; Afrique centrale ; Afrique autrale ; Afrique de l'est ; Afrique du nord ; Afrique sans précision ; Asie centrale ; Asie du sud-est ; Asie du sud ; Asie de l'est ; Antilles ; Pacifique ;

- la nature du séjour, avec trois catégories :

- les civils voyageurs incluant : Visite de famille ou d'amis, y compris les migrants en visite dans le pays d'origine ; Tourisme ; Voyage professionnel ; Mission humanitaire ;
- les civils résidents incluant : Autochtone en voyage en France métropolitaine ; Expatriés résidents en zone d'endémie plus de 6 mois sur la dernière année ;
- les militaires

- le caractère grave ou non du paludisme.

- le traitement utilisé en première intention.

Le choix de ces paramètres est justifié par les raisons suivantes :

- L'âge et le sexe ont été choisis car ce sont des paramètres importants pour la comparabilité de deux groupes. Une différence significative entre les deux groupes pour ces paramètres pourrait induire un biais de sélection.
- L'existence d'un antécédent de paludisme, le pays de résidence, la nature du séjour, la gravité, et le traitement utilisé en première intention, car ce sont des paramètres majeurs dans l'épidémiologie du paludisme.
- Ces paramètres font partie de ceux dont l'analyse a été publiée dans les rapports du CNR du Paludisme.

  En effet, une part importante des paramètres du questionnaire ne sont quasiment jamais remplis. Ces paramètres ne sont pas utilisés ni publiés dans les rapports du CNR Paludisme. Il n'y a donc pas d'intérêt à évaluer leur significativité.

2.2. Concernant l'objectif secondaire

L'objectif secondaire est donc, pour les cas du CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, de :

- Vérifier la validité des critères de gravité déjà établis, à l'échelle locale.
- Vérifier si certains autres paramètres, non considérés comme critères de gravité, sont associés aux formes graves de paludisme, dans notre CHU.

Pour cela, nous avons réalisé une étude transversale rétrospective, en comparant les deux groupes décrits en paragraphe 1.2 de ce chapitre, c'est à dire les cas graves et non graves, sur les paramètres suivants :

- l'âge avec les quatre mêmes catégories que celles de l'objectif principal :

- le sexe ;

- l'existence ou non d'un antécédent de paludisme, l'existence ou non d'un antécédent d'immunodépression ;

- le pays de résidence, avec les trois mêmes catégories que pour l'objectif principal ;

- la zone d'endémie visitée, avec les quatorze mêmes catégories que celles de l'objectif principal ;

- la nature du séjour avec les trois mêmes catégories que celles de l'objectif principal ;

- l'existence ou non d'une consultation ou hospitalisation antérieure, la réalisation ou non d'une recherche biologique de paludisme , et l'introduction ou non d'un traitement antipaludique curatif à cette occasion ;

- l'espèce plasmodiale incriminée dans l'accès actuel ;

- la gravité du cas de paludisme d'après le dossier, c'est-à-dire un cas mentionné comme étant grave dans le dossier médical, sans tenir compte de la présence ou non des critères de gravité.
  Pour les cas considérés comme non graves par le clinicien, avec critères de gravité, les critères de gravité en question ont été relevés ;

- le traitement utilisé en première intention d'abord avec l'ensemble des traitements, puis avec réalisation dans un deuxième temps d'autres catégories :
  - traitement IV et autres ;

- artésunate et autres, avec dans les cas de paludisme grave non traités initialement par Artésunate un relevé des critères de gravité en question ;

- le nombre de jours d'hospitalisation ;

- l'existence d'un séjour en réanimation, et sa durée le cas échéant. Pour les cas de paludisme grave sans prise en charge en réanimation, les critères de gravité en question ont été relevés.

3. Statistiques

Les pourcentages ont été comparés entre les groupes par un test du Chi-2 si les effectifs théoriques sont supérieurs à 5, sinon par un test de Fisher exact. Le test de Student a été utilisé pour comparer les moyennes entre deux groupes.

Les logiciels Epiinfo 7 et R version 3.1.0 ont été utilisés pour réaliser les analyses statistiques.

Le seuil de significativité a été fixé à 0 ,05.

RESULTATS

1. Description des groupes

1.1. Diagramme des flux

La formation et les effectifs des différents groupes est décrit dans le diagramme des flux présenté en Figure 11.

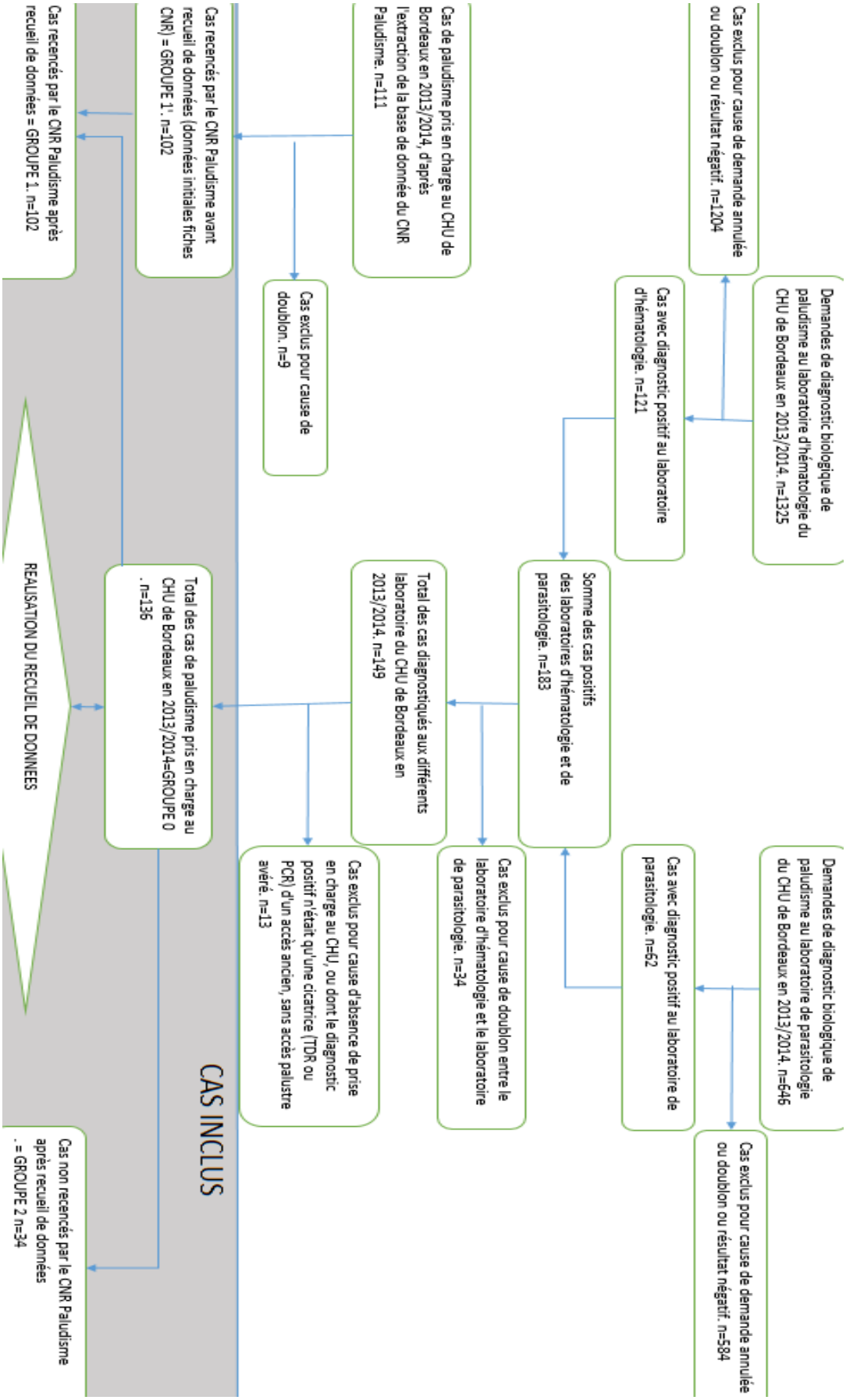

Figure 11 (page précédente) : Diagramme des flux

1.2. Caractéristiques globales des cas inclus (Tableau 3 en annexe 7)

Sur les 136 patients inclus, 58,1% étaient des hommes, 41,9% des femmes, d'un âge moyen de 36,75 ans. 38,24% avaient un antécédent de paludisme. 86,03% résidaient en France, contre 13,97% en zone d'endémie palustre. 100% revenaient d'Afrique subsaharienne. 27,1% déclaraient avoir utilisé une chimioprophylaxie de façon plus ou moins régulière. Une consultation ou hospitalisation antérieure avait eu lieu dans 50,74% des cas, aboutissant sur un traitement curatif chez 33,33% de ces patients. 92,65% des accès étaient liés à *P.falciparum*. 28,36% étaient des paludismes graves d'après les critères choisis par le CNR Paludisme (Recommandation de la SPILF 2007(9)). 67,19% des patients ont été traités par dihydroartéminise+pipéraquine, et 9,38% par artésunate IV. 13,24% des patients ont effectué un séjour en réanimation ou soins continus, et la durée totale de l'hospitalisation était en moyenne de 4,24 jours.

2. Résultats concernant l'objectif principal

2.1. Représentativité du groupe non CNR Paludisme par rapport au groupe CNR Paludisme.

La comparaison des groupes 1 et 2 a montré une absence de différence statistiquement significative concernant l'âge, le sexe, l'existence d'antécédent de paludisme, le pays de résidence, la zone d'endémie visitée, la nature du séjour, et le caractère grave du paludisme.

Nous avons en revanche constaté l'existence d'une différence statistiquement significative entre les deux groupes, concernant l'espèce plasmodiale incriminée dans l'accès (p=0,01), et la nature du traitement de première intention (p=0,002).

Le détail de ces résultats est présenté dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques principales du groupe des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014 recensés par le CNR Paludisme (Groupe 1), et du groupe des cas non recensés (Groupe 2).

	GROUPE 1 N(%) N=102	**GROUPE 2 N(%) N=34**	**P**	**SIGNIFICATIVITE**
Age			0,098	NS
≤2 ans	1 (0,98)	1 (2,94)		
3 à 14 ans	4 (3,92)	5 (14,71)		
15 à 59 ans	89 (87,25)	26 (76,47)		
≥60 ans	8 (7,84)	2 (5,88)		
Sexe			0,057	NS
Hommes	64 (62,75)	15 (44,12)		
Femmes	38 (37,25)	19 (55,88)		
Antécédent de paludisme			0,21	NS
Oui	58 (56,86))	17 (50)		
Non	35 (34,31)	17 (50)		
NSP	9 (8,82)	0 (0)		
Pays de résidence			0,32	NS
Catégorie 1 : France	86 (84,31)	31 (91,18)		
Catégorie 2 : ZEP	16 (15,69)	3 (8,82)		
Catégorie 3 : hors France hors ZEP	0 (0)	0 (0)		
Zone d'endémie visitée			0,75	NS
Afrique de l'ouest	45 (44,12)	18 (52,94)		
Afrique centrale	54 (52,94)	16 (47,06)		
Afrique de l'est	2 (1,96)	0 (0)		
NSP	1 (0,98)	0 (0)		
Nature du séjour			0,40	NS
Civils voyageurs	77 (75,49)	22 (64,71)		
Civils résidents	21 (20,59)	10 (29,41)		
Militaires	2 (1,96)	1 (2,94)		
NSP	2 (1,96)	1 (2,94)		
Paludisme grave			0,23	NS
Oui	32 (31,37)	7 (20,59)		
Non	60 (68,63)	27 (79,41)		
Espèce plasmodiale incriminée dans l'accès			0,01	S
P. falciparum	98 (96,08)	28 (82,35)		
P. Vivax	1 (0,98)	0 (0)		
P. ovale	3 (2,94)	5 (14,71)		
P. malariae	0 (0)	1 (2,94))		

Traitement de première intention			0,002	S
Dihydroartémisinine + pipéraquine (Eurartesim®)	60 (61,86)	2 (76,47)		
Artemether + luméfantrine (Coartem®, Riamet®)	16 (15,69)	0 (0)		
Artesunate IV (Malacef®)	11 (10,78)	1 (2,94)		
Atovaquone + proguanil (Malarone®)	6 (5,88)	0 (0)		
Chloroquine (Nivaquine®)	0 (0)	3 (8,82)		
Quinine IV (Quinimax®)	2 (1,96)	1 (2,94)		
Quinine IV + antibiotiques	1 (0,98)	0 (0)		
Méfloquine (Lariam®)	1 (0,98)	0 (0)		
NSP	5 (4,90)	3 (8,82)		

S=Résultat significatif ; NS=Résultat non significatif

2.2. Erreurs de saisie et absence d'information

Le calcul du pourcentage d'erreurs de saisie entre le groupe 1' et le groupe 1 montrait des valeurs inférieures à 5% d'erreurs pour l'âge, le sexe, l'existence d'antécédents de paludisme, la zone d'endémie visitée, et la nature du séjour. Des valeurs plus importantes étaient constatées pour le pays de résidence (20,6% d'erreurs), le caractère grave du paludisme (15,7%), et la nature du traitement de première intention (16,7%).

Le calcul du pourcentage de valeurs non remplies dans le groupe 1' alors qu'elles étaient présentes dans le groupe 1 montrait des résultats faibles inférieurs à 5% pour l'âge, le sexe, le pays de résidence, la zone d'endémie visitée, le caractère grave ou non du paludisme, et le traitement de première intention. Les résultats >5% concernaient l'existence d'antécédent de paludisme (92,2%) et la nature du séjour (95,1%).

La Figure 12 illustre ces résultats.

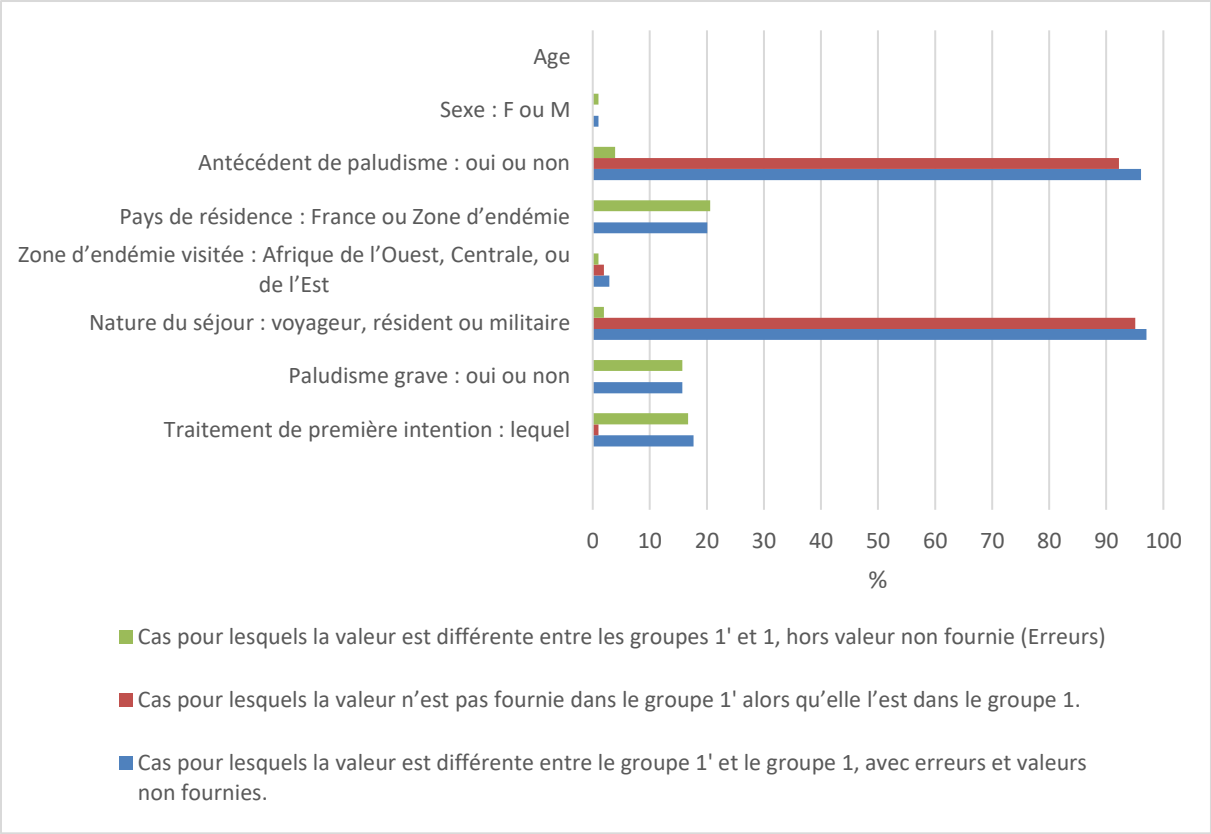

Figure 12 : Résumé, pour les principaux paramètres, des données erronées ou absentes du groupe des cas recensés par le CNR Paludisme non corrigé (Groupe 1'), par rapport au même groupe avec correction (Groupe 1)

3. Résultats concernant l'objectif secondaire

Le tableau 4 visible en annexe 7 détaille l'ensemble des paramètres comparés entre le groupe des cas graves et celui des cas non graves.

Il existait une différence significative entre le groupe des cas de paludisme grave (n=39) et celui des cas de paludisme non grave (n=97), en 2013 et 2014 au CHU de Bordeaux, pour les paramètres suivants :

- la gravité du cas de paludisme d'après le dossier ($p<0,001$),
- l'utilisation en première intention d'un traitement par voie intraveineuse ($p<0,001$),
- l'utilisation en première intention d'un traitement par artésunate ($p<0,001$),

- le nombre de jours d'hospitalisation (p<0,001), et de réanimation le cas échéant (p<0,001).

Les autres paramètres ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes :

- le sexe (p=0,37) et l'âge (p=0,65),
- les antécédents de paludisme (p=0,12) ou d'immunodépression (p=0,48),
- les pays de résidence (p=0,43) et de voyage (p=0,11),
- la nature du séjour (p=1,0),
- l'espèce plasmodiale incriminée (p=0,22),
- et l'existence d'une consultation antérieure (p=0,19) avec les caractéristiques de cette dernière : consultation ou hospitalisation (p=0,29) , réalisation d'une recherche de paludisme (p=0,59), réalisation d'un traitement curatif (p=0,58).

Les trois figures suivantes, exposent les critères de gravité présents dans les cas graves :

- considérés comme non grave dans le dossier médical,
- non traités par artésunate IV,
- non hospitalisés en réanimation.

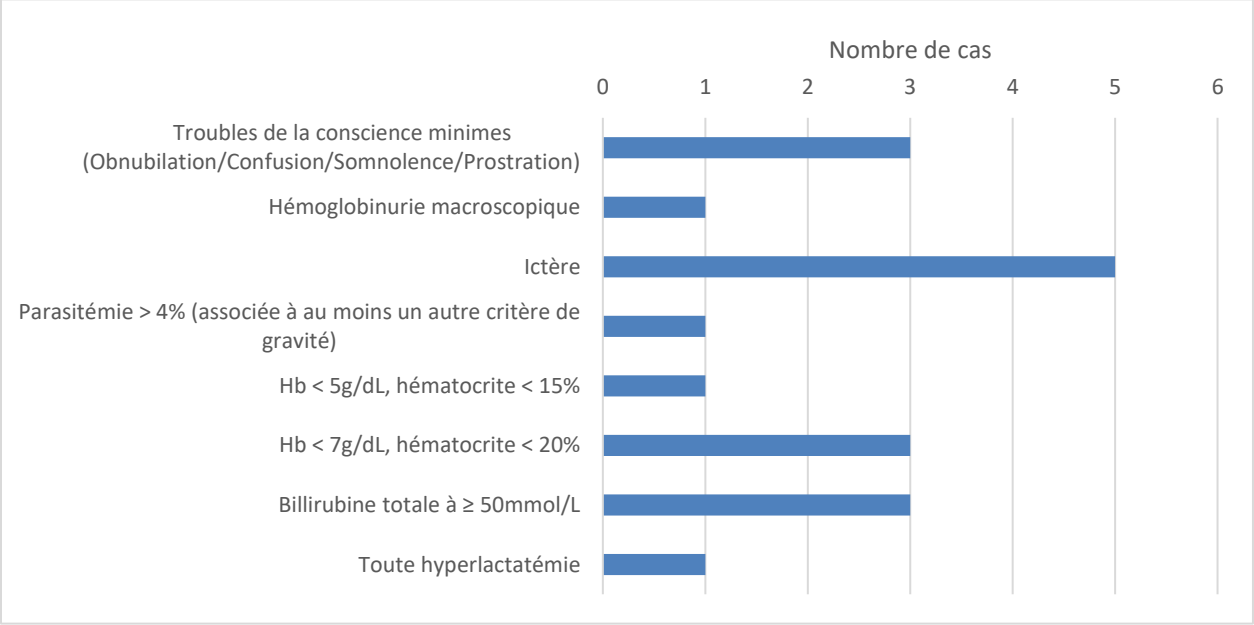

Figure 13 : Accès graves selon les critères stricts (SPILF 2007) : critères de gravité pour les cas considérés comme non graves d'après le dossier (n=12)

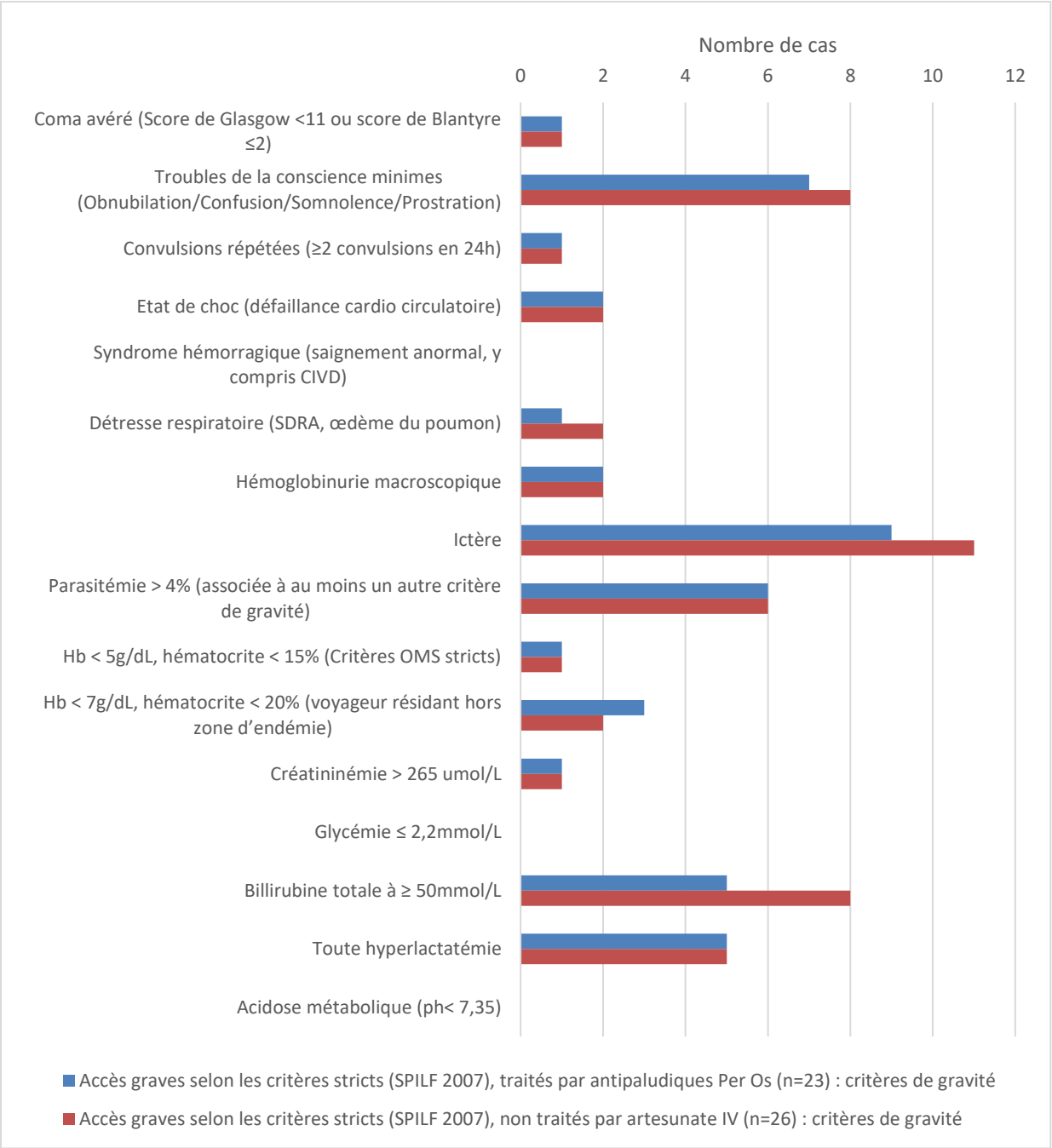

Figure 14: Accès graves selon les critères stricts (SPILF 2007) : critères de gravité pour les patients non traités par artésunate IV (n=26)

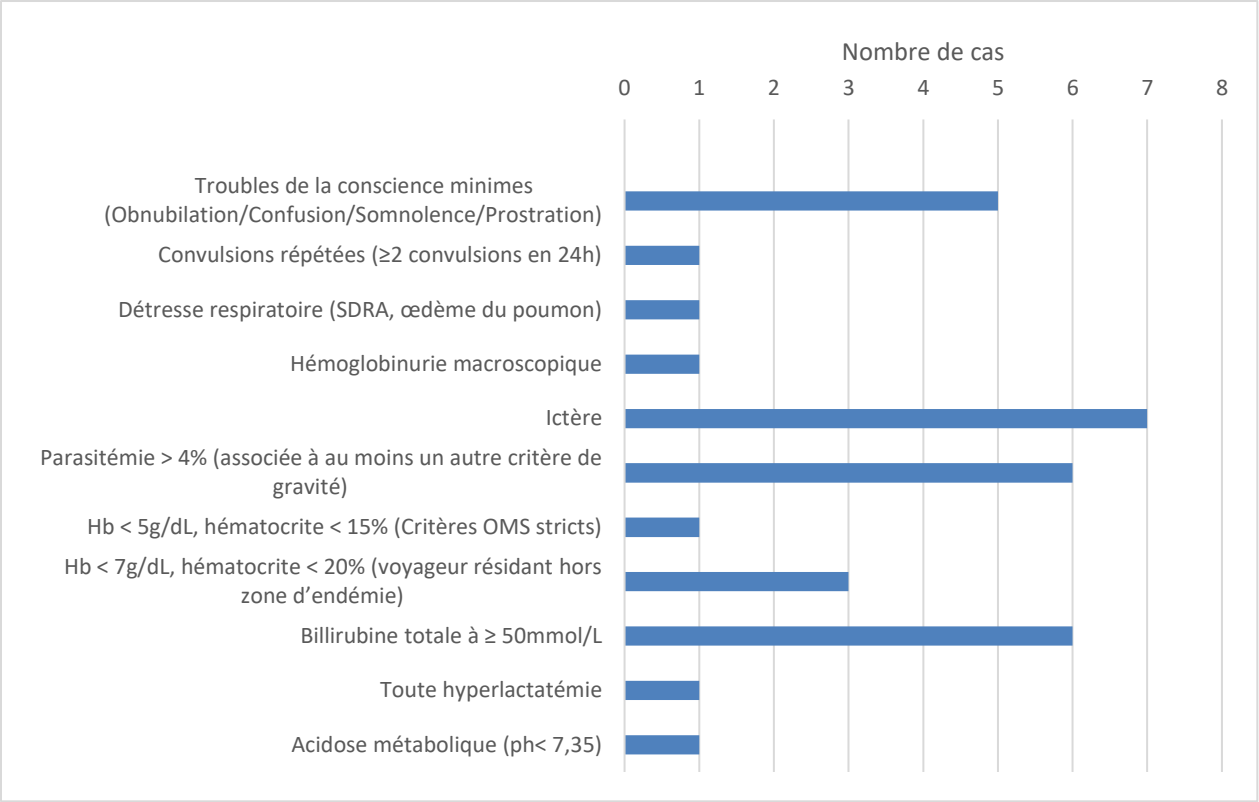

Figure 15 : Accès graves selon les critères stricts (SPILF 2007) : critères de gravité pour les patients non pris en charge en réanimation (n=20)

DISCUSSION

1. Représentativité des cas transmis au CNR Paludisme.

1.1. Réponse à l'objectif principal

Nous avons montré qu'il existe sur certains paramètres des différences statistiquement significatives entre le groupe des cas de paludisme recensés par le CNR Paludisme (n=102), et le groupe des cas non recensés (n=34). Ces paramètres sont l'espèce plasmodiale incriminée, et la nature du traitement de première intention.

De même, apparaissent des erreurs ou absences d'information au sein même du groupe des cas recensés. Les paramètres concernés sont, pour les erreurs : le pays de résidence, le caractère grave ou non du paludisme, et la nature du traitement de première intention. L'absence d'information touche essentiellement les paramètres suivants : existence ou non d'un antécédent du paludisme, et nature du séjour.

A la question correspondant à notre objectif principal « : Les caractéristiques des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux transmis au CNR Paludisme pour analyse épidémiologique sont-elles représentatives des caractéristiques de la population réelle des cas de paludisme pris en charge au CHU de Bordeaux, en 2013 et 2014 ? », nous pouvons donc répondre : non pour certaines d'entre elles, en particulier pour le traitement de première intention qui est différent dans chacune de nos deux analyses.

1.2. Interprétation et conséquences de ces résultats

Les questions qui peuvent découler de ces résultats, notamment ceux montrant pour certains paramètres des différences entre les données transmises et les données réelles, sont les suivantes :

- Quelles hypothèses peut-on formuler quant à la cause de ces différences ?
- Comment pourrait-on améliorer cette représentativité ?
- Peut-on émettre, par extrapolation, l'hypothèse que cette non représentativité de certaines données transmises au CNR Paludisme puisse exister à l'échelle nationale ?

- Qu'impliqueraient les différences constatées dans cette étude si elles existaient à l'échelle nationale, par exemple sur le rapport de 2014 ?

1.2.1. Hypothèses sur la cause de ces différences.

Réfléchir à la cause de ces différences revient à réfléchir à la cause :

- de l'absence totale de données pour une partie des cas d'une part,
- du remplissage incomplet ou inexact des fiches existantes d'autre part.

Les cas non recensés par le CNR Paludisme devraient en toute logique être les cas pour lesquels aucune fiche n'a été transmise. Il apparait cependant que pour la période étudiée :

- Le laboratoire d'hématologie nous a confirmé avoir transmis l'ensemble des cas, avec une marge d'erreur d'un à deux cas par an au maximum.
- Le service de maladies tropicales exclue la possibilité de ne pas avoir transmis de fiche pour les 32 cas du groupe 2, en émettant la possibilité de quelques ratés, dans une mesure bien moindre, pour les raisons suivantes :
    - Cas qui auraient seulement été vus en consultation par les médecins tropicalistes, avec un oubli de transmission de cette information de la part de ces derniers aux internes, étudiants, ou sénior, responsables de la gestion des fiches.
    - Cas oubliés par les internes ou étudiants comme cela peut classiquement avoir lieu au milieu des multiples tâches de soins véritables à accomplir.
    - En l'absence d'un rattrapage par la comparaison régulière des cas transmis aux cas diagnostiqués positifs au laboratoire d'hématologie, comme expliqué au 3.3. de notre introduction.
- Il pourra en revanche être relevé que le laboratoire de parasitologie, responsable de la réalisation des PCR, ne communique pas ses résultats au CNR Paludisme. Mais le nombre de cas avec diagnostics positifs pour la PCR, négatifs pour le frottis sanguin/goutte épaisse, et sans transmission du cas par le service de maladies tropicales, est extrêmement limité.

- Enfin, l'arrêt du diagnostic du paludisme par le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Saint-André (CHU de Bordeaux) en 2013 pourrait également expliquer quelques cas non transmis, lors de la transition.

Il apparait donc que l'existence de ces 32 patients manquants au groupe des cas référencés par le CNR Paludisme ne peut manifestement être expliquée par un problème lié à l'émission des données par le CHU de Bordeaux, ou bien dans une proportion minime. Il serait donc intéressant de comprendre si ce problème n'est pas lié au mode de manipulation des données du CNR Paludisme. Pour aller dans ce sens, rappelons que 9 cas de doublons avaient dus être écartés du groupe des cas du CNR Paludisme, après traitement des données par ce dernier.

Pour les cas recensés, les fiches transmises comportent de multiples erreurs ou blancs, explicables par :

- L'incompréhension de certains items mal ou non remplis. Par exemple, pour le type d'accès, il est observé que le paludisme viscéral évolutif est souvent confondu avec le paludisme grave.

- L'excès fréquent de détails dans le questionnaire, ce dernier pouvant être véritablement décourageant à remplir. De plus, seule une petite partie des informations sera utilisée. Par exemple, concernant la durée du traitement mis en place : le médecin qui a pris connaissance de la nature du traitement recommandé aura certainement également pris connaissance de sa durée. Ce d'autant qu'il s'agit de 3 jours pour la majorité des traitements ambulatoires, c'est-à-dire les traitements susceptibles d'être prescrits sans l'aval d'un médecin tropicaliste. Dans le cas contraire, il ne parait pas utile de savoir combien de temps a duré un traitement qui de toutes manières ne devrait plus être utilisé.

- Le manque de temps, pour raisons évidentes d'obligations dans le service.

- Le fait que le travail de recensement se fasse *a posteriori* et pas en temps réel est également source de perte d'informations.

1.2.2. Comment remédier à ces problèmes ?

Concernant quelques cas possiblement non transmis par le service de maladies tropicales, plusieurs solutions peuvent être proposées :

- Rediffuser régulièrement les conclusions de l'audit de 2010 qui a permis d'obtenir une bonne efficacité dans la transmission.

- Encourager le remplissage de la fiche clinique en temps réel, et diminuer ce remplissage a posteriori tant que faire se peut.

- Rendre le questionnaire moins long, ne poser que les questions essentielles et non celles dont les réponses ne seront pas exploitées.

1.2.3. Peut-on extrapoler ces résultats à l'échelle nationale ?

Cela implique de considérer que les autres pourvoyeurs de données du CNR Paludisme présentent les mêmes problèmes que ceux présentés ici, et donc que leurs données transmises ne sont pas toutes représentatives de la réalité. De ce point de vue, il serait assez simple pour le CNR Paludisme de commencer par interroger les pourvoyeurs sur leur manière de (faire) remplir les données. Une ébauche de cette démarche est déjà en place : la dernière ligne du questionnaire interroge sur l'existence d'une validation par un sénior de la fiche.

Il est légitime de supposer que ce problème pourrait être retrouvé dans de nombreux CHU, dont le fonctionnement est proche du nôtre. On peut également supposer qu'une proportion importante des patients souffrant de paludisme sont pris en charge dans des CHU, à commencer par le simple fait que leur recrutement en nombre est très important. De là, il est justifié de penser qu'à l'échelle nationale une proportion importante des données transmises n'est peut-être pas le reflet exact de la réalité.

A cela s'ajoute le fait qu'environ la moitié des cas de paludismes ne sont pas communiqués au CNR Paludisme, ces cas étant représentés par :

- Les cas non transmis d'une structure en lien avec le CNR Paludisme. C'est le cas montré dans notre étude, dans laquelle nous avons vu que certains paramètres n'étaient pas représentatifs.
- Les cas des nombreuses structures n'ayant pas établi de partenariat avec le CNR Paludisme, représentés par des hôpitaux et de nombreux laboratoires de ville, dont le profil des cas est possiblement particulier.

1.2.4. Qu'impliqueraient les différences constatées dans cette étude si elles existaient à l'échelle nationale, et donc par exemple dans le rapport du CNR Paludisme de 2014 ?

Le rapport de 2014(18) fournit des statistiques précises sur les paramètres qui se sont avérés non représentatifs dans notre étude : sur la nature du traitement de première intention, les espèces plasmodiales mises en évidence, le pays de résidence, et le caractère grave ou non du paludisme. Il est donc légitime de se poser la question d'une réelle représentativité pour ces paramètres.

Il est à noter que les chiffres du rapport montrent une stabilité entre 2013 et 2014.

2. Comparaison des caractéristiques principales des cas de paludisme grave pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, et du groupe des cas non graves

2.1. Réponses à l'objectif secondaire

- Aucun paramètre non considéré comme critère de gravité classique n'était significativement associé au paludisme grave. Pour les paramètres analysés, nous ne suspectons donc pas de variation locale, à l'échelle du CHU de Bordeaux.

- Les paramètres suivants étaient associés à un paludisme grave (critères de la SPILF en 2007 utilisés par le CNR Paludisme) :
    - le classement en paludisme grave d'après le dossier,
    - l'utilisation en première intention d'un traitement par voie intraveineuse,

- l'utilisation en première intention d'un traitement par artésunate ,
- le passage en service de réanimation ou de soins continus.

Cette analyse allait donc dans le sens d'une bonne utilisation des critères de gravité du paludisme dans leur globalité pour notre CHU : un cas grave selon les critères sera ainsi considéré comme grave par le clinicien, traité par artésunate, et hospitalisé en réanimation de manière significativement plus importante qu'un cas non grave.

- Nous avons montré que les accès définis comme graves d'après les critères sus-cités, mais qualifiés de non graves dans les dossiers médicaux, ou non traités par artésunate IV, ou encore non passés en service de réanimation ou de soins continus, présentaient le plus fréquemment comme critères de gravité :
  - un ictère,
  - une bilirubinémie totale ≥ 50mmol/L,
  - des troubles minimes de la conscience (obnubilation, confusion, somnolence, prostration),
  - une anémie < 7g/dL,
  - une parasitémie ≥ 4% associée à un autre critère de gravité.

2.2. Notion de critères de gravité mineurs

2.2.1. Implications de ces résultats

Dans notre étude, les 5 critères de gravité cités ci-dessus paraissaient être plus fréquemment retrouvés que les autres dans des cas pour lesquels on peut douter d'une véritable gravité :

- Le paludisme non grave selon le dossier, donc selon l'avis du clinicien, souvent un médecin tropicaliste qui détient une expérience certaine dans le domaine du paludisme.

- Le paludisme traité par des antipaludiques recommandés dans les formes simples (non artésunate IV), et non hospitalisés en réanimation.

On peut donc suspecter que ces critères aient une spécificité moins importante que les autres, dans notre situation. Ils pourraient entrainer un surdiagnostic de paludisme grave. Ce surdiagnostic pourrait avoir deux conséquences :

- la mise en œuvre de moyens de prise en charge inutiles,
- et à terme une baisse de crédibilité dans la classification.

2.2.2. Validité externe

Une étude française publiée en 2010 (22) de type rétrospective cas-témoin, a mis en évidence des facteurs de risque de mortalité intra hospitalière, sur une importante cohorte de 400 patients admis dans une quarantaine de services de réanimations français pour paludisme grave. Les facteurs de risque testés correspondaient aux critères de gravité OMS 2000. L'ictère, la parasitémie ≥ 4%, l'anémie sévère, l'hémoglobinurie macroscopique, le syndrome hémorragique, et les convulsions, constituaient les variables non indépendamment associées à une mortalité intra hospitalière, contrairement aux autres.

Une étude thaïlandaise publiée en 2013 (23), de type rétrospective cas-témoin, portait sur 255 patients admis entre 2006 et 2012 au *Hospital for Tropical Diseases* de Bangkok, pour accès palustre. L'objectif était d'identifier des paramètres associés à un passage en service de réanimation.

Il apparaissait que l'ictère, l'hémoglobinurie, et l'hyperparasitémie étaient les critères les moins spécifiques, par rapport aux autres critères OMS 2000.

Enfin, une étude portugaise publiée en 2012 (24), également de type rétrospective cas-témoin, portait sur 59 patients admis en service de réanimation dans un hôpital de Porto entre 1990 et 2011. L'objectif était d'identifier les paramètres associés à un décès en réanimation.

Il apparaissait que l'anémie et l'hyperparasitémie n'étaient pas associés à un décès, au contraire des autres paramètres. L'ictère et l'hyperbilirubinémie n'étaient pas évalués.

Ces études vont donc dans le même sens que la nôtre, avec une validité bien supérieure puisque ce sont des études cas témoins avec effectifs plus importants.

On peut par ailleurs noter que le rapport 2014 du CNR Paludisme mettait en évidence une prévalence au moins doublée des cas de paludisme grave chez les sujets de 60 ans ou plus (28%), par rapport aux trois autres catégories. Cela n'était pas retrouvé dans notre étude, certainement du fait d'un manque de puissance.

2.2.3. Réponses envisageables

Au vu des résultats précédents, il parait donc intéressant de tenter de pondérer les différents critères « mineurs » de gravité, et d'améliorer cette spécificité. Par exemple, en ne rendant ces critères qualifiants le paludisme de grave que s'ils sont associés à un autre critère de gravité. Cela a déjà été fait pour la parasitémie ≥ 4% dans la conférence de consensus française de 2007 (9), et dans les critères actualisés de l'OMS en 2015 (11), avec l'association nécessaire de la bilirubinémie ≥ 50mmol/L à une parasitémie ≥ 100000/µL.

On note aussi pour les critères OMS 2015 le passage de la parasitémie nécessaire comme critère de gravité de 4% (OMS 2000) à une valeur ≥ 10% (OMS 2015). On remarque que la notion de sujet non immun ou semi immun, pondérant la parasitémie, a disparu de ces critères OMS 2015. Cela peut être considéré comme dommage, cette notion d'immunité pouvant totalement modifier l'approche du clinicien. En effet, la parasitémie élevée chez un sujet non immun peut se traduire par un risque de dégradation rapide bien supérieur par rapport à un sujet semi immun, motivant par exemple une surveillance en service de réanimation. Il faut cependant se rappeler que ces critères sont établis pour de larges populations vivant en zone d'endémie, et non pas pour les paludismes d'importation dont il est question dans le présent travail.

Il existe également plusieurs scores composites (25) comme le Malaria Pronostic Score (MPS), ou le Malaria Score for Adults, de bonne qualité mais peu utilisés.

Dans notre CHU et dans de nombreuses études, il apparait que les critères OMS 2000 et leurs légères variantes restent cependant la référence.

La deuxième solution serait de supprimer toute ou partie de ces critères « mineurs ». Elle présenterait l'avantage d'une simplification, donc d'une meilleure accessibilité.

Il pourrait par exemple se justifier de supprimer les critères les plus subjectifs tels que l'ictère ou les troubles de consciences minimes, qui peuvent être détectés de façon très variable selon les cliniciens.

Enfin, une dernière piste serait d'établir des critères de gravité plus spécifiquement adaptés au paludisme d'importation, comme cela avait été fait en 2007 en France (9). Au vu des données du présent travail, ces critères pourraient être encore améliorés.

3. Limites

3.1. Limites des méthodes

3.1.1. Limite de la méthode d'inclusion

Concernant l'objectif primaire :

Les hypothétiques cas n'ayant été recensés ni par le CNR Paludisme, ni par le screening des diagnostics de paludisme demandés aux laboratoires d'hématologie et de parasitologie, n'ont pas pu être inclus. Ils correspondraient à des consultations auprès de médecins tropicalistes, faisant suite à un accès dont le diagnostic aurait été fait avant. Cette situation a été retrouvée à quelques reprises, mais les cas sont « rattrapés » car que le suivi parasitologique est le plus souvent demandé à l'hôpital Pellegrin. Il s'agit donc de cas probablement très rares.

Concernant l'objectif secondaire :

Notre étude, rétrospective et monocentrique, possède au moins un biais de sélection évident : elle ne concerne que des patients pris en charges au CHU. Il est donc possible que les cas graves soient plus nombreux, liés par exemple à des transferts en réanimation depuis de plus petites structures ou depuis l'étranger.

C'est une étude transverale, présentant donc un niveau de preuve faible.

3.1.2. Limite de la méthode de recueil de données

La méthode de recueil a pour limite la possibilité d'erreurs lors de la saisie des données. Cela diminue, entre autres, la significativité de l'une des catégories de résultats : le taux d'erreurs des cas recensés initialement par le CNR Paludisme. Autrement dit, la mise en évidence d'erreurs a moins de valeur si la référence contient potentiellement des erreurs. Nous pouvons cependant supposer que le recueil effectué pour notre travail est plus complet que celui effectué par les internes ou parfois les étudiants qui remplissent les fiches pour le CNR Paludisme, pour les raisons suivantes :

- L'existence de nombreux champs non remplis alors que l'information était disponible le montre directement.

- Concernant les cas remplis par des étudiants, il est concevable que les connaissances de ces derniers en matière de paludisme soient moins étendues que celle de l'auteur d'une thèse portant sur le sujet, aidé de ses accompagnateurs, et de ses correcteurs. L'interprétation des données et leur transposition sur les champs de réponse limités de la fiche, sont probablement, de ce fait, de moins bonne qualité.

- Concernant la motivation, les enjeux d'une thèse poussent certainement à plus d'attention que la seule contrainte de remplir des fiches.

4. Conclusion

Aucune étude comparable à celle qui a été menée dans l'objectif principal de cette thèse n'a pu être retrouvée au cours de la recherche bibliographique.

Seule l'étude d'exhaustivité menée en 2014 par l'ANSM et le CNR Paludisme, citée plus haut, a cherché à valider statistiquement les données du CNR Paludisme. Cette étude ne s'est globalement intéressée qu'à la représentativité du nombre des cas.

Au vu des données recueillies ici, il nous semble intéressant de poursuivre un travail sur, notamment, les critères de gravité spécifiques au paludisme d'importation en zone tempérée.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de gravité du paludisme d'importation

Critères de gravité du paludisme d'après l'OMS (2015)

7.1.1 | SEVERE FALCIPARUM MALARIA

For epidemiological purposes, **severe falciparum malaria** is defined as one or more of the following, occurring in the absence of an identified alternative cause and in the presence of *P. falciparum* asexual parasitaemia.

- *Impaired consciousness:* A Glasgow coma score < 11 in adults or a Blantyre coma score < 3 in children
- *Prostration:* Generalized weakness so that the person is unable to sit, stand or walk without assistance
- *Multiple convulsions:* More than two episodes within 24 h
- *Acidosis:* A base deficit of > 8 mEq/L or, if not available, a plasma bicarbonate level of < 15 mmol/L or venous plasma lactate ⩾ 5 mmol/L. Severe acidosis manifests clinically as respiratory distress (rapid, deep, laboured breathing).
- *Hypoglycaemia:* Blood or plasma glucose < 2.2 mmol/L (< 40 mg/dL)
- *Severe malarial anaemia:* Haemoglobin concentration ⩽ 5 g/dL or a haematocrit of ⩽ 15% in children < 12 years of age (< 7 g/dL and < 20%, respectively, in adults) with a parasite count > 10 000/µL
- *Renal impairment:* Plasma or serum creatinine > 265 µmol/L (3 mg/dL) or blood urea > 20 mmol/L
- *Jaundice:* Plasma or serum bilirubin > 50 µmol/L (3 mg/dL) with a parasite count > 100 000/ µL
- *Pulmonary oedema*: Radiologically confirmed or oxygen saturation < 92% on room air with a respiratory rate > 30/min, often with chest indrawing and crepitations on auscultation
- *Significant bleeding:* Including recurrent or prolonged bleeding from the nose, gums or venepuncture sites; haematemesis or melaena

- *Shock:* Compensated shock is defined as capillary refill ⩾ 3 s or temperature gradient on leg (mid to proximal limb), but no hypotension. Decompensated shock is defined as systolic blood pressure < 70 mm Hg in children or < 80 mm Hg in adults, with evidence of impaired perfusion (cool peripheries or prolonged capillary refill).
- *Hyperparasitaemia: P. falciparum* parasitaemia > 10%.

7.1.2 | SEVERE VIVAX AND KNOWLESI MALARIA

Severe vivax malaria is defined as for falciparum malaria but with no parasite density thresholds.

Severe knowlesi malaria is defined as for falciparum malaria but with two differences:

- *P. knowlesi* hyperparasitaemia: parasite density > 100 000/μL
- Jaundice and parasite density > 20 000/μL.

Critères de gravité du paludisme d'importation à *P. falciparum* (SPILF 2007)

- Toute défaillance neurologique, incluant :
  - Obnubilation, prostration, somnolence, confusion
  - Coma avec score de Glasgow < 11
  - Convulsions répétées Au moins 2 par 24 heures
- Toute défaillance respiratoire, incluant :
  - Si VM ou VNI : PaO2/FiO2 < 300
  - Si non ventilé : PaO2 < 60 mmHg et/ou SpO2 < 90% en air ambiant et/ou FR > 32/min
  - Opacités interstitielles et/ou alvéolaire à la radio
- Toute défaillance cardio- circulatoire, incluant :
  - PA systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire
  - Patient nécessitant des drogues vaso-actives
  - Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension
- Hémorragies cliniques
- 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, incluant :
  - Bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L
  - Acidémie avec pH < 7,35
- Hyperlactatémie : Lactates supérieurs à la norme du laboratoire
- Hyperparasitémie : Parasitémie > 4% (non classant en accès grave si seul critère)
- Insuffisance rénale aiguë, incluant :
  - Créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 17 mmol/L
  - Diurèse < 400mL/24h malgré réhydratation

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PaO2 : pression artérielle partielle en oxygène ; SpO2 : saturation en oxygène ; FiO2 : concentration d'oxygène dans l'air inspiré ; PA : pression artérielle

Critères de gravité du paludisme d'importation à *P. falciparum* (OMS 2000)

Troubles de la conscience	Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant
Convulsions répétées	≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
Prostration	Extrême faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis »
Détresse respiratoire	Définition clinique
Ictère	Clinique ou biologique (bilirubine > 50 µmol/L)
Hémoglobinurie macroscopique	Urines rouges foncées ou noires Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette Absence d'hématurie microscopique
Collapsus circulatoire	TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
Oedème pulmonaire	Définition radiologique
Saignement anormal	Définition clinique
Anémie grave	Adulte : Hb < 7 g/dL ou Hte < 20 % Enfant : Hb < 5 g/dL ou Hte < 15%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/L
Acidose métabolique	pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L
Hyperlactatémie	Lactates plasmatiques > 5 mmol/L
Hyperparasitémie	> 4% chez un sujet non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/L après réhydratation ou diurèse < 400 mL/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant)

Critères pédiatriques du paludisme grave d'après l'OMS (2000)

Critères cliniques

- Prostration : extrême faiblesse
- Trouble de la conscience, incluant :
    - Score de Glasgow modifié <10
    - Score de Blantyre <3
- Convulsions répétées : au minimum 2/24h
- Détresse respiratoire : Signes de détresse respiratoire ou respiration acidosique
- Collapsus cardiovasculaire, incluant :
    - Hypotension avec TAS <50 mmHg avant cinq ans
    - TAS <80 mmHg après cinq ans
    - Signes périphériques d'insuffisance circulatoire
- Œdème pulmonaire : définition radiologique
- Ictère, incluant :
    - Ictère clinique
    - Bilirubinémie totale >50 umol/L
- Saignement anormal clinique
- Hémoglobinurie macroscopique : urines foncées avec bandelette urinaire positive pour Hb

Critères biologiques

- Acidose, incluant :
    - Bicarbonates <15 mmol
    - BE >-10
    - pH <7,35
- Hyperlactatémie : lactates plasmatiques >5 mmol/L
- Hyperparasitémie, incluant :
    - Parasitémie >2% chez le patient non immun
    - Parasitémie >5% chez le patient semi-immun
- Hypoglycémie : glycémie <2,2 mmol/L

- Anémie sévère, incluant :
    - Hématocrite <15%
    - Hémoglobine <5 g/dL
- Insuffisance rénale, incluant :
    - Diurèse <12 mL/kg/24h
    - Créatininémie supérieure à la norme après réhydratation

La présence d'un critère ou plus définit le paludisme sévère.

Le score de Glasgow modifié est coté de 3 à 14 par la suppression de l'item « réponse motrice non orientée à la douleur ».

Le score de Blantyre est un score neurologique dérivé du score de Glasgow et adapté aux enfants <5 ans.

TAS : tensions artérielle systolique ; BE : Base excess.

Annexe 2 : Médicaments antipaludiques chez l'adulte et l'enfant France (26)

Principe actif	Spécialités	Présentations	Emploi	Posologies	Conseils
Artéméther-luméfantrine (CTA)	Riamet®	Cp 20 mg/120 mg	Traitement curatif	6 prises : lors du diagnostic, puis 8, 24, 36, 48 et 60 heures après Enf : 5-< 15 kg : 1 cp ; 15-< 25 kg : 2 cp ; 25-< 35 kg : 3 cp Ad et enf ≥ 12 ans ≥ 35 kg : 4 cp	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée Les comprimés peuvent être écrasés Contre-indications : 1er trimestre de grossesse, allaitement, troubles cardiaques divers
Arténimol-pipéraquine (CTA)	Eurartesim®	Cp 320 mg/40 mg	Traitement curatif	Traitement de 3 jours : 5-< 7 kg : 1/4 cp/j ; 7-< 13 kg : 1/2 cp/j ; 13-< 24 kg : 1 cp/j ; 24-< 36 kg : 2 cp/j ; 36-< 75 kg : 3 cp/j ; 75-< 100 kg : 4 cp/j	À prendre à heure fixe, sans aliments, au moins trois heures après le dernier repas ; aucun aliment ne doit être pris dans les trois heures suivant la prise Les comprimés peuvent être écrasés Contre-indications : allaitement, troubles cardiaques divers
Artésunate	Malacef® (ATUn)	Poudre et solvant 60 mg	Traitement curatif	2,4 mg/kg à 0, 12 et 24 heures, puis toutes les 24 heures pendant trois jours	Soumis à un protocole d'utilisation thérapeutique En cas de voie orale impossible, le traitement par Malacef® pourra être poursuivi jusqu'à sept jours
Atovaquone-proguanil	Malarone® G	Cp pédiatrique (cpP) 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) 250 mg/100 mg	Chimioprophylaxie	5- < 7 kg : 1/2 cpP/j (hors AMM) ; 7-< 11 kg : 3/4 cpP/j (hors AMM) ; 11-< 21 kg : 1 cpP/j ; 21-< 31 kg : 2 cpP/j ; 31-≤ 40 kg : 3 cpP/j ; > 40 kg et ad : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée Chimioprophylaxie : instauration du traitement 24 à 48 heures avant le jour d'arrivée ; à prendre pendant le séjour et une semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme ; prescription limitée à trois mois Traitement curatif : une prise unique par jour, pendant trois jours
			Traitement curatif	5-< 9 kg : 2 cpP/j ; 9-< 11 kg : 3 cpP/j ; 11-< 21 kg : 1 cpA/j ; 21-< 31 kg : 2 cpA/j ; 31-≤ 40 kg : 3 cpA/j ; > 40 kg et ad : 4 cpA/j	

Chloroquine	Nivaquine®	Sirop 25 mg/5 mL Cp séc 100 mg	Chimioprophylaxie	Enf : 1,5 mg/kg/j ; < 8,5 kg : 12,5 mg/j ; ≥ 8,5-16 kg : 25 mg/j ; ≥ 16-33 kg : 50 mg/j ; ≥ 33-45 kg : 75 mg/j ; > 45 kg et ad : 1 cp/j	Goût amer ; les comprimés peuvent être écrasés et mélangés dans un yaourt ou un peu de liquide sucré Chimioprophylaxie : instauration du traitement le jour du départ ; à prendre pendant le séjour et quatre semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme ; peut être administré à la femme enceinte ; attention aux intoxications accidentelles Traitement curatif : pendant trois jours
			Traitement curatif	Enf : 1er jour : 10 mg/kg en une prise, puis 5 mg/kg, six heures plus tard ; 2e et 3e jours : 5 mg/kg/j Ad : 1er jour : 6 cp en une prise, puis 3 cp six heures plus tard ; 2e et 3e jours : 3 cp/j	
Chloroquine-proguanil	Savarine®	Cp 100 mg/200 mg	Chimioprophylaxie	Enf > 15 ans et > 50 kg : 1 cp/j Ad : 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 heures avant le départ, pendant le séjour et quatre semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus pesant au moins 50 kg Peut être administré à la femme enceinte
Clindamycine	Dalacine® G	Sol inj 600 ou 900 mg	Traitement curatif	10 mg/kg/8 heures	En association à la quinine, pendant trois à sept jours par voie parentérale
Doxycycline	Doxy® Doxypalu® Granudoxy®	Cp 50 mg Cp 100 mg Cp séc 100 mg	Chimioprophylaxie, traitement curatif	Enf : ≥ 8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Ad : 100 mg/j Curatif : 200 mg/j	Contre-indications : femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans Effets indésirables : notamment photosensibilisation Chimioprophylaxie : à prendre pendant le repas du soir au moins une heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et quatre semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Traitement curatif : en association à la quinine, pendant dix jours

Halofantrine	Halfan®	Cp séc 250 mg Susp buv 100 mg/5 mL	Traitement curatif	Exprimée en cuillère-mesure (c-m) ou cp : 10-12 kg : 1 c-m ; 13-18 kg : 1 c-m ½ ; 19-25 kg : 2 c-m ; 26-31 kg : 2 c-m ½ (ou 1 cp) ; 32-40 kg : 3 c-m (ou 1 cp ½) ; < 40 kg : 2 cp	Dose totale : 24 mg/kg, en trois prises espacées de six heures À prendre en dehors des repas
Méfloquine	Lariam®	Cp séc 250 mg	Chimioprophylaxie, traitement curatif	Enf : 5 mg/kg/semaine 15-19 kg : 1/4 cp/sem > 19-30 kg : 1/2 cp/sem ; > 30-45 kg : 3/4 cp/sem ; > 45 kg : 1 cp/sem Ad : 1 cp/sem	À prendre de préférence au cours d'un repas, sans croquer ; un goût amer et légèrement piquant est susceptible d'apparaître Déconseillé en cas de pratique de la plongée Chimioprophylaxie : à commencer dix jours avant le départ jusqu'à trois semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Traitement curatif : débuter le traitement dans les premières 24 heures
			Chimioprophylaxie, traitement curatif	25 mg/kg, en deux à trois prises pouvant être espacées par un intervalle de six à 12 heures	
Primaquine	Primaquine® (ATUn)	Cp 7,5 ou 15 mg	Traitement curatif	Enf ≥ 1 an : 0,25 mg/kg/j Ad : 0,25 mg/kg ou 15 mg/j	Traitement de 14 jours À prendre de préférence au cours d'un repas
Proguanil	Paludrine®	Cp séc 100 mg	Chimioprophylaxie	Enf de 1 à 12 ans : 3 mg/kg/j 9-16,5 kg : 1/2 cp/j ; 17-33 kg : 1cp/j ; 33,5-45 kg : 1cp 1/2 /j Ad et enf > 12 ans : 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine Débuter le traitement la veille du départ ; à prendre pendant le séjour et quatre semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme
Quinine	Quinine Chl Lafran®	Cp 224,75 ou 449,50 mg	Traitement curatif	24 mg d'alcaloïde-base/kg/j en trois prises, pendant 5 à 7 jours	Dose de charge de 16 mg/kg (exprimée en équivalence-base) perfusée en 4 heures dans du sérum glucosé, suivie d'une dose d'entretien de 24 mg/kg par 24 heures répartie en trois prises espacées de 8 heures du fait de son élimination rapide (demi-vie de 11 à 18 heures) dans du sérum glucosé, pendant sept jours Un relais *per os* est possible à partir de la 72e heure si la voie digestive est fonctionnelle
Quinine-Cinchonidine-Cinchonine-Quinidine	Quinimax®	Cp séc 125 ou 500 mg Sol inj 125 mg/mL, 250 mg/2 mL ou 500 mg/4 mL	Traitement curatif		
Sulfadoxine-pyriméthamine	Fansidar®	Cp quadrisec 500 mg/25 mg	Traitement curatif	Enf : < 12 kg : 1/2 cp écrasé ; 12-20 kg : 1 cp écrasé ; 20-30 kg : 1 cp à 1 cp 1/2 ; 30-50 kg : 1 cp 1/2 à 2 cp Ad : 2 à 3 cp	Une prise unique Ne pas croquer les comprimés

ATUn : autorisation temporaire d'utilisation nominative. CTA : combinaison thérapeutique à base d'artémisine. G : générique disponible.

Annexe 3 : Traitement du paludisme grave : recommandations OMS 2015 (11)

Treating severe malaria

Treat adults and children with severe malaria (including infants, pregnant women in all trimesters and lactating women) with intravenous or intramuscular artesunate for at least 24 h and until they can tolerate oral medication. Once a patient has received at least 24 h of parenteral therapy and can tolerate oral therapy, complete treatment with 3 days of an ACT (add single dose primaquine in areas of low transmission).
Strong recommendation, high-quality evidence

Revised dose recommendation for parenteral artesunate in young children

Children weighing < 20 kg should receive a higher dose of artesunate (3 mg/kg bw per dose) than larger children and adults (2.4 mg/kg bw per dose) to ensure equivalent exposure to the drug.
Strong recommendation based on pharmacokinetic modelling

Parenteral alternatives when artesunate is not available

If parenteral artesunate is not available, use artemether in preference to quinine for treating children and adults with severe malaria.
Conditional recommendation, low-quality evidence

Annexe 4 : traitements prophylactiques du paludisme (4)

Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5-<7 kg : ½ cpP/j (hors AMM) 7-<11 kg : ¾ cpP/j (hors AMM) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-≤40 kg : 3 cpP/j >40 kg: 1cpA/j Adulte : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée **Début du traitement** : 24 ou 48 h avant le jour d'arrivée À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte
Chloroquine	Sirop à 25 mg= 5ml Cp sécable à 100mg	Enfant : **1,7 mg/kg/j** <8,5 kg : 12,5 mg/j ≥8,5-16 kg : 25 mg/j ≥16-33 kg : 50 mg/j ≥33-45 kg : 75 mg/j >45 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut être administré à la femme enceinte Attention aux intoxications accidentelles
Chloroquine-Proguanil	Cp à 100 mg/200 mg	Enfant : à partir de 15 ans et >50 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg. Peut être administré à la femme enceinte
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	Enfant : ≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. **Contre-indications** : femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans, **Effets indésirables** : notamment photosensibilisation
Méfloquine	Cp sécable à 250 mg	Enfant : **5 mg/kg/semaine** 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg: 1 cp/sem Adulte : 1 cp/sem	À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme **Contre-indications** : notamment, convulsions, troubles neuro-psychiques **Déconseillé en cas de pratique de la plongée** Peut-être administré à la femme enceinte
Proguanil	Cp sécable à 100 mg	Enfant âgé de 1 à 12 ans : **3 mg/kg/j** 9-16,5 kg : ½ cp/jr 17-33 kg : 1cp/jr 33,5-45 kg : 1cp ½ /jr Adulte et enfant âgé de plus 12 ans : 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut être administré à la femme enceinte

*Cp : comprimé. **Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.**

Annexe 5 : Traitements présomptifs du paludisme (4)

Traitements curatifs antipaludiques présomptifs envisageables, chez l'adulte

Molécule	Posologie	Commentaires
Atovaquone-proguanil	4 cp* en 1 prise par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas
Artéméther-luméfantrine**	4 cp en 1 prise, 2 fois par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas À éviter chez la femme enceinte au premier trimestre
Dihydroartémisinine-pipéraquine	36-<75 kg, 3 cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours 75-100 kg, 4 cp à 320 mg/40 mg par prise, 1 prise par jour pendant 3 jours	Prise à jeun, à distance des repas Ne pas utiliser pendant la grossesse

*cp : comprimé.
** À prescription hospitalière.

Annexe 6 : Fiche informatique standardisée de déclaration de cas au CNR Paludisme (certains menus ne sont pas déroulés)

Groupe * ☑ Bordeaux

1. Identification du patient

Id ☐ Annee * 2016

Nom * ☐ Prénom * ☐

Nom de jeune fille ☐ Sexe * ☐

Date de naissance * ☐ ☐ ☐ (jj/mm/aaaa) mindate : "02/10/1916", maxdate : "02/10/2016" Age * ☐

Lieu de naissance (ville ou village) ☐

Type de fiche à saisir * ◉ Fiche de déclaration standard ○ Fiche clinique détaillée

Annuler

2.Origine

Ethnie

Pays de naissance

Pays d'origine si différent du pays de naissance

Pays de résidence (> 6 mois durant les 12 derniers mois)

3.Cas spéciaux

S'agit-il d'un paludisme autochtone (transmis en France non endémique)?	Oui	Non	NSP	(Annuler)
Antécédents de paludisme	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'une femme enceinte ou parturiente?	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'un patient ayant une immunodépression connue?	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'un diagnostic post-mortem?	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'un diagnostic fait hors France non endémique?	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'une rechute? (prise en charge initiale dans une autre structure)	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'un accès de reviviscence?	Oui	Non	NSP	(Annuler)
S'agit-il d'un transfert interhôpital?	Oui	Non	NSP	(Annuler)

Autres situations particulières, précisez

4.Caractéristiques du séjour en zone d'endémie

Pays d'endémie visité 1

Pays d'endémie visité 2

Date de départ en zone d'endémie (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900",

Date retour (ou d'arrivée en France pour les résidents en ZE) (jj/mm/aaaa)

Durée du séjour, si dates arrivée et départ non précisées (en semaine)

Nature du séjour en zone d'endémie (ZE)

5.Prophylaxie

Protection personnelle anti-moustiques

Protection Personnelle Anti-Moustique ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

Chimioprophylaxie

Chimioprophylaxie utilisée? ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

6.Prise en charge de cet accès avant la présente consultation

Patient adressé par un médecin ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

7.Prise en charge actuelle

Date de la consultation actuelle [ ] [ ] [ ] (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900",

Date des premiers symptômes de cet accès [ ] [ ] [ ] (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900",

Constantes cliniques à l'examen initial

Température (°Celsius) [ ] Poids à l'interrogatoire (kg) [ ] Taille à l'interrogatoire (mètre) [ ]

Indice de masse corporel (IMC) (kg/m 2)

Principaux symptômes pour cet accès

Symptômes ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

Autres symptomes

Autres symptômes ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

8.Définition du type d'accès initial (J0)

Type de l'acces

- ○ Accès simple sans vomissements
- ○ Accès simple AVEC vomissements
- ○ Formes Asymptomatiques et découvertes fortuites
- ◉ Accès grave (joindre CR hospitalisation SVP)
- ○ Paludisme Viscéral évolutif (PVE)
- ○ (Annuler)

Critères de gravité - Cliniques

- ☐ Troubles de la conscience minimes (Obnubilation, Confusion, Somnolence, Prostration)
- ☐ Coma avéré (score de Glasgow < 11 ou score de Blantyre ≤ 2)
- ☐ Convulsions répétées (≥ 2 par 24h)
- ☐ Etat de choc (défaillance cardio-circulatoire)
- ☐ Syndrome hémorragique (saignement anormal y compris CIVD)
- ☐ Détresse respiratoire (SDRA, oedème du poumon)
- ☐ Hémoglobinurie macroscopique
- ☐ Ictère

Critères de gravité - Biologiques

- ☐ Parasitémie > 4% (chez le non-immun, ou associée à au moins un autre signe de gravité)
- ☐ Hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15% (critère OMS strict)
- ☐ Hémoglobine < 7g/dl , hématocrite < 20% (patient voyageur résidant Hors Zone Endémique)
- ☐ Créatininémie > 265 µmol/l (OMS) ou insuffisance rénale aiguë considérée comme grave par le clinicien
- ☐ Glycémie valeur ≤ 2,2 mmol/l ou glycémie considérée comme grave par le clinicien
- ☐ Bilirubine totale ≥ 50 µmol/l
- ☐ Autre(s) critère(s) de gravité selon le clinicien
- ☐ Toute hyperlactatémie, à fortiori si lactates plasmatiques > 5 mmol/l (OMS)
- ☐ Acidose métabolique (pH < 7,35)

Si autre, préciser [ ]

9.Diagnostic parasitologique de l'accès actuel

Date du diagnostique biologique * (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1990".

Espèce(s) Plasmodiale(s) *

- ☐ P falciparum
- ☐ P ovale
- ☐ P knowlesi
- ☐ Negative pour toutes les especes
- ☐ P vivax
- ☐ P malariae
- ☐ Plasmodium spp

Frottis mince

Résultats Frottis

Densité (%)

Densité calculée (/µlitre)

Goutte épaisse

Résultats GE

Densité (pour 1000 GB)

Densité calculée (/µlitre)

Hémogramme

Hb (g/l)		**valeurs usuelles 120-170**
GR (T/l)		**valeurs usuelles 4,50-5,80**
GB (G/l)		**valeurs usuelles 4,00-10,00**
Plaquettes (G/l)		**valeurs usuelles 150-450**

TDR fait

Test de diagnostic rapide (TDR) ○ Fait ○ Non fait ○ (Annuler)

Autres techniques

Autres Techniques: Précisez ☐ PCR ☐ QBC ☐ Sérologie ☐ Autre

Commentaire, résultat(s) espèce(s)

Lame transmise par autre Labo? ○ Oui ○ Non ○ (Annuler)

Traitement curatif récent (<30 jours)

Prise d'un traitement curatif du paludisme dans les 30 derniers jours? ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

10.Traitement initial de l'accès actuel

Lieu de prise en charge initiale

Date de début (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900".

Traitement initial : Médicament anti-palustre de première intention

Médicament 1ère intention

Si autre, précisez

Le traitement a débuté le:

Médicament 1ère intention: Dose totale (mg/j)

ou Nb total Cpés/j

Médicament 1ère intention: Durée en jours

Effet indésirable?

Traitement initial : Médicament anti-palustre de deuxième intention ou de relais

Médicament 2ème intention ou de relais

Date médicament relais (jj/mm /aaaa)

Autre, précisez

Le traitement a débuté le:

Médicament 2ème intention ou de relais: Dose (mg/j)

ou Nb total Cpés/j

Médicament 2ème intention ou de relais: Durée en jours

Effet indésirable?

Commentaires & Remarques

Traitement initial : Médicament anti-palustre de troisième intention ou de relais

Médicament 3ème intention

Date médicament relais (jj/mm/aaaa)

Si autre, précisez

Le traitement a débuté le:

Médicament 3ème intention Dose totale (mg/j)

ou Nb total Cpés/j

Médicament 3ème intention ou de relais Dose (mg/j)

Effet indésirable

11.Evolution

Evolution clinique

- ☐ Aggravation d'un accès simple
- ☐ Dégradation d'un accès grave initial
- ☐ Hospitalisation secondaire
- ☐ Rechute
- ☐ Reviviscence (nouvel accès avec une nouvelle espèce)
- ☐ Surinfection bactérienne
- ☐ Surinfection virale
- ☐ Autre
- ☐ Transfusion pendant/décours de l'accès
- ☐ Anémie ou hémolyse

14.Contrôle parasitologique initial

controle ○ Oui ○ Non ○ (Annuler)

15.Conclusion de l'accès

Conclusion de l'accès ○ Guérison ○ Décès ○ (Annuler)

Hospitalisation: nombre total de jours

Dont USI / Réanimation: nombre de jours

Transfert

Transfert vers autre hôpital ○ Oui ○ Non ○ NSP ○ (Annuler)

Si prélèvement adressé au CNR du paludisme

Date du prélèvement (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900",

Date d'envoi du prélèvement (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900",

Mode d'envoi du prélèvement ○ Transporteur ○ Poste ○ (Annuler)

Heure d'envoi du prélèvement

Le destinataire a été avisé par: ☐ Téléphone ☐ Fax ☐ Mail

Date de reception du prélèvement (jj/mm/aaaa) mindate : "01/01/1900",

Heure de reception du prélèvement

Type de prélèvement ☐ Sang ☐ Plasma ☐ Buvard

Commentaires & Remarques

Perdu de vue ☐ Oui Validation Senior ☐ Oui Initiales

Commentaires & Remarques

Annexe 7 : Tableaux de résultats

Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas de paludismes pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014

CARACTERISTIQUES	N (%)
Nombre total de cas de paludisme au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014	136 (100)
Sexe	
Hommes	79 (58,1)
Femmes	57 (41,9)
Age au diagnostic	Moyenne 36,75 ans ; Ecart-type 16,6 ; Ages extrêmes 1 an – 81 ans
Antécédent de paludisme	
Oui	52 (38,24)
Non	75 (55,15)
NSP	9 (6,62)
Antécédent d'immunodépression (VIH, néoplasie, traitement)	
Oui	4 (2,94)
Non	129 (94,85)
NSP	3 (2 ,21)
Femme enceinte	2 (1,47)
Pays naissance n°1 : France	56 (41,18)
Pays naissance n°2 : Cameroun	21 (15,44)
Pays naissance n°3 : C. d'Ivoire	16 (11,76)
Pays naissance n°4 : Centrafrique	10 (7,35)
Pays naissance n°5 : Gabon	6 (4,41)
Pays de résidence	
Catégorie 1 : France	117 (86,03)
Catégorie 2 : ZEP	19 (13,97)
Catégorie 3 : hors France hors ZEP	0 (0)
Pays résidence n°1 : France	117 (86,03)
Pays résidence n°2 : Cameroun	5 (3,68)
Pays résidence n°3 : C. d'Ivoire	3 (2,21)
Zone d'endémie visitée	
Afrique de l'ouest	63 (46,32)
Afrique centrale	70 (51,47)
Afrique de l'est	2 (1,47)
NSP	1 (0,74)

Pays d'endémie n°1 : Cameroun	35 (25,74)
Pays d'endémie n°2 : C. d'Ivoire	28 (20,59)
Pays d'endémie n°3 : Centrafrique	13 (9,56)
Nature du séjour	
Civils voyageurs	99 (74,44)
Civils résidents	31 (23,31)
Militaires	3 (2,26)
Nature du séjour détail	
Visite famille ou amis	61 (44,85)
Tourisme classique	8 (5,88)
Professionnel	11 (8,09)
Mission humanitaire	8 (5,88)
Autochtones en voyage en France métropolitaine	10 (7,35)
Expatriés résident en zone d'endémie depuis plus de 6 mois sur la dernière année	13 (9,56)
Militaires	4 (2,94)
Autres	7 (5,15)
NSP	14 (10,30)
Protection antimoustique	
Oui	24 (17,65)
Non	48 (35,29)
NSP	64 (47,06)
Répulsifs cutanés sans précision sur l'intensité de leur utilisation	
Oui	12 (8,82)
Non	59 (43,38)
NSP	65 (47,79)
Moustiquaire imprégnée sans précision sur l'intensité de leur utilisation	
Oui	8 (5,88)
Non	61 (44,85)
NSP	67 (49,26)
Vêtements imprégnés sans précision sur l'intensité de leur utilisation	
Oui	0 (0)
Non	70 (51,47)
NSP	66 (48,53)
Chimioprophylaxie utilisée, sans précision sur la modalité des prises	
Oui	37 (27,1)
Non	81 (59,56)
NSP	18 (13,24)

Si chimioprophylaxie utilisée, modalités	
Atovaquone Proguanil	
Régulièrement, schéma complet	2 (40)
Irrégulièrement	3 (60)
Méfloquine	
Régulièrement, schéma complet	1 (50)
Irrégulièrement	1 (50)
Doxycycline	
Régulièrement, schéma complet	7 (25,93)
Irrégulièrement	20 (74,07)
Chloroquine	
Régulièrement, schéma complet	0 (0)
Irrégulièrement	2 (100)
Proguanil	
Régulièrement, schéma complet	1 (100)
Irrégulièrement	0 (0)
Automédication/Traitement présomptif	
Oui	1 (0,74)
Non	63 (46,32)
NSP	72 (52,94)
Existence d'une consultation ou hospitalisation antérieure	
Oui	69 (50,74)
Non	58 (42,65)
NSP	9 (6,62)
Quand la dernière consultation/hospitalisation antérieure a-t-elle eu lieu, s'il y en a eu une ?	
Après le retour en France	46 (66,67)
Au cours du voyage	9 (13,04)
NSP	14 (20,29)
S'agissait-il d'une consultation ou d'une hospitalisation ?	
Consultation libérale	38 (55,15)
Hospitalisation	30 (43,39)
NSP	1 (1,45)
Recherche de paludisme lors de la consultation/hospitalisation antérieure	
Oui	40 (57,97)
Non	25 (36,23)
NSP	4 (5,80)

Traitement curatif instauré lors de la consultation/hospitalisation antérieure, si consultation antérieure	
Oui	23 (33,33)
Non	41 (59,42)
NSP	5 (7,25)
Si oui, lequel ?	
Artesunate IV	4 (17,4)
Quinine IV	4 (17,4)
Atovaquone proguanil	3 (13,04)
Arthémeter lumefantrine	2 (8,72)
Mefloquine	2 (8,72)
Quinine Per Os	2 (8,72)
Doxycycline	1 (4,36)
Chloroquine	1 (4,36)
Dihydroartemisine piperaquine	1 (4,36)
NSP	3 (13,04)
Prise en charge actuelle :	
Consultation sans hospitalisation (tropicaliste/urgences avec avis du tropicaliste)	16 (11,76)
Hospitalisation	108 (79,41)
NSP	12 (8,82)
Passage par les urgences (consultation ou hospitalisation)	
Oui	104 (76,47)
Non	31 (22,79)
NSP	1 (0,74)
Espèce plasmodiale incriminée dans l'accès	
P. falciparum	126 (92,65)
P. Vivax	8 (5,88)
P. ovale	1 (0,74)
P. malariae	1 (0,74)
Existence d'une coinfection à une autre espèce de *Plasmodium*	3 (2,21)
TDR Fait	
Oui	54 (39,71)
Non	76 (55,88)
NSP	6 (4,41)
Autres moyens diagnostics biologiques hors FS/GE/TDR	
Réalisation d'une PCR	63 (46,32)
Réalisation d'une sérologie	14 (10,29)
Non	59 (43,38)
Résultat de la PCR	
Positif	60 (44,12)
Négatif	4 (2,94)
NSP	1 (0,74)
Pas de PCR faite	71 (52,21)

Paludisme grave selon critères stricts	
Oui	39 (2,68)
Non	97 (71,32)
Parmis les cas présentant des critères de gravité :	
Comas avéré (Score de Glasgow <11 ou score de Blantyre ≤2)	2 (1,47)
Troubles de la conscience minimes (Obnubilation/Confusion/Somnolence/Prostration)	13 (9,56)
Convulsions répétées (≥2 convulsions en 24h)	1 (0,74)
Etat de choc (défaillance cardio circulatoire)	9 (6,62)
Syndrome hémorragique (saignement anormal, y compris CIVD)	0 (0)
Détresse respiratoire (SDRA, œdème du poumon)	4 (2,94)
Hémoglobinurie macroscopique	5 (3,68)
Ictère	21 (15,44)
Parasitémie > 4% (associée à au moins un autre critère de gravité)	21 (15,44)
Hb < 5g/dL, hématocrite < 15% (Critères OMS stricts)	1 (0,74)
Hb < 7g/dL, hématocrite < 20% (voyageur résidant hors zone d'endémie)	4 (2,94)
Créatininémie > 265 umol/L	3 (2,21)
Glycémie ≤ 2,2mmol/L	4 (2,94)
Bilirubine totale à ≥ 50mmol/L	15 (11,03)
Toute hyperlactatémie	10 (7,35)
Acidose métabolique (ph< 7,35)	3 (2,21)
Paludisme grave selon dossier	
Oui	26 (19,12)
Non	102 (75)
NSP	8 (5,88)
Traitement de 1ere intention	
Dihydroartémisinine + pipéraquine (Eurartesim®)	86 (63,24)
Artemether + luméfantrine (Coartem®, Riamet®)	16 (11,76)
Artesunate IV (Malacef®)	12 (8,82)
Atovaquone + proguanil (Malarone®)	6 (4,41)
Chloroquine (Nivaquine®)	3 (2,21)
Quinine IV (Quinimax®)	3 (2,21)
Quinine IV + antibiotiques	1 (0,74)
Méfloquine (Lariam®)	1 (0,74)
NSP	8 (5,88)
Suspicion d'hémolyse sous artésunate si traitement par artésunate	
Oui	6 (50)
Nonf	4 (33,33)
NSP	2 (16,66)
Nombre de jours d'hospitalisation	Moyenne 4,24 ; Ecart-type 3,91 ; Minimum 0 ; Maximum 36
Séjour en service de réanimation ou de soins continus	18 (13,24)

Nombre de jours de réanimation ou de soins continus	Moyenne 3,33 ; Ecart-type 1,91 ; Minimum 1 ; Maxiumum 8

Tableau 3 : Résumé, pour les principaux paramètres, des données erronées ou absentes du groupe des cas recensés par le CNR Paludisme non corrigé (Groupe 1'), par rapport au même groupe avec correction (Groupe 1)

	CAS POUR LESQUELS LA VALEUR EST DIFFERENTE ENTRE LES GROUPES 1' ET 1, HORS VALEUR NON FOURNIE. N (%)	**CAS POUR LESQUELS LA VALEUR N'EST PAS FOURNIE DANS LE GROUPE 1' ALORS QU'ELLE L'EST DANS LE GROUPE 1. N (%)**	**CAS POUR LESQUELS LA VALEUR EST DIFFERENTE ENTRE LE GROUPE 1' ET LE GROUPE 1, AVEC ERREURS ET VALEURS NON FOURNIES**
Age	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sexe : F ou M	1 (0,98)	0 (0)	1 (0 ,98)
Antécédent de paludisme : oui ou non	4 (3,9)	94 (92,2)	98 (96,08)
Pays de résidence : France ou Zone d'endémie	21 (20,6)	0 (0)	21 (20,06)
Zone d'endémie visitée : Afrique de l'Ouest, Centrale, ou de l'Est	1 (0,98)	2 (1,96)	3 (2,94)
Nature du séjour : voyageur, résident ou militaire	2 (1,96)	97 (95,1)	99 (97,06)
Paludisme grave : oui ou non	16 (15,7)	0 (0)	16 (15,7)
Traitement de première intention : lequel	17 (16,7)	1 (0,98)	18 (17,65)

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques principales du groupe des cas de paludisme grave (selon critères CC SPILF 2007) pris en charge au CHU de Bordeaux en 2013 et 2014, et du groupe des cas non graves

	PALUDISMES GRAVES. N (%) N=39	**PALUDISMES NON GRAVES. N (%) N=97**	**P**	**SIGNIFICATIVITE**
Sexe			0,37	NS
Hommes	25 (64,10)	54 (55,67)		
Femmes	14 (35,90)	43 (44,33)		
Age			0,65	NS
≤2 ans	1 (2,56)	1 (1,03)		
3 à 14 ans	2 (5,13)	7 (7,22)		
15 à 59 ans	32 (82,05)	83 (85,57)		
≥60 ans	4 (10,26)	6 (6,19)		
Antécédent de paludisme			0,12	NS
Oui	11 (28,21)	41 (42,27)		
Non	26 (66,67)	49 (50,52)		
NSP	2 (5,13)	7 (7,22)		
Antécédent d'immunodépression (VIH, néoplasie, traitement)			0,48	NS
Oui	0 (0)	4 (4,12)		
Non	39 (100)	90 (92,78)		
NSP	0 (100)	3 (3,09)		
Pays de résidence			0,43	NS
Catégorie 1 : France	35 (89,74)	82 (84,54)		
Catégorie 2 : ZEP	4 (10,26)	15 (15,46)		
Catégorie 3 : hors France hors ZEP	0 (0)	0 (0)		
Zone d'endémie visitée			0,11	NS
Afrique de l'ouest	23 (58,97)	40 (41,24)		
Afrique centrale	15 (38,46)	55 (56,70)		
Afrique de l'est	1 (2,56)	1 (1,03)		
Autres zones d'endémie	0 (0)	1(1,03)		
Nature du séjour			1,00	NS
Civils voyageurs	29 (74,36)	70 (72,16)		
Civils résidents	9 (23, 08)	22 (22,68)		
Militaires	1 (2,56)	2 (2,06)		
NSP	0 (0)	3 (3,09)		

Existence d'une consultation/hospitalisation antérieure			0,19	NS
Oui	25 (64,10)	44 (45,36)		
Non	12 (30,77)	46 (47,42)		
NSP	2 (5,13)	7 (7,22)		
S'agissait-il d'une consultation ou d'une hospitalisation ?	n=25	n=44	0,29	NS
Consultation libérale	17 (68,00)	29 (65,9)		
Hospitalisation	5 (20,00)	4 (9 ,09))		
NSP	3 (12,00)	11 (25,00)		
Recherche de paludisme lors de la consultation/hospitalisation antérieure	n=25	n=44	0,59	NS
Oui	16 (64,00)	24 (54,55)		
Non	7 (28,00)	18 (40,91)		
NSP	2 (8,00)	2 (4,55)		
Traitement curatif instauré lors de la consultation/hospitalisation antérieure	n=25	n=44	0,58	NS
Atovaquone proguanil	0 (0)	3 (6,81)		
Artemether lumefantrine	2 (8,00)	0 (0)		
Mefloquine	1 (4,00)	1 (2,27)		
Doxycycline	0 (0)	1 (2,27)		
Chloroquine	1 (4,00)	1 (2 ,27)		
Quinine Per Os	0 (0)	1 (2,27)		
Quinine IV	2 (8,00)	2 (4,54)		
Artesunate IV	3 (12,00)	1 (2,27)		
Dihydroartemisine piperaquine	0 (0)	1 (2,27)		
NSP	16 (64,00)	33 (75,00)		
Espèce plasmodiale incriminée dans l'accès actuel			0,22	NS
P. falciparum	39 (100)	87 (89,69)		
P. Vivax	0 (0)	1 (1,03)		
P. ovale	0 (0)	8 (8,25)		
P. malariae	0 (0)	1 (1,03)		
Existence d'une coinfection	0 (0)	0 (0)		
Cas grave selon dossier			<0,001	S
Oui	23 (58,97)	3 (3,09)		
Non	12 (30,77)	90 (92,78)		
NSP	4 (10,26)	4 (4,12)		

Traitement de première intention			0,91	NS
Dihydroartémisinine + pipéraquine (Eurartesim®)	18 (46,15)	68 (70,10)		
Artemether + luméfantrine (Coartem®, Riamet®)	2 (5,13)	14 (14,43)		
Artesunate IV (Malacef®)	12 (30,77)	0 (0)		
Atovaquone + proguanil (Malarone®)	2 (5,13)	4 (4,12)		
Chloroquine (Nivaquine®)	0 (0)	3 (3,09)		
Quinine IV (Quinimax®)	3 (7,69)	0 (0)		
Quinine IV + antibiotiques	0 (0)	1 (1,03)		
Méfloquine (Lariam®)	1 (2,56)	0 (0)		
NSP	1 (2,56)	7 (7,22)		
Traitement de première intention : IV vs autres			<0,001	S
Artesunate IV, Quinine IV +/- antibiotiques	15 (38,19)	1 (1,03)		
Autres	23 (59,25)	89 (91,75)		
NSP	1 (2,56)	7 (7,22)		
Traitement de première intention : artésunate IV vs autres			<0,001	S
Artesunate IV	12 (30,30)	0 (0)		
Autres	26 (67,14)	90 (92,78)		
NSP	1 (2,56)	7 (7,22)		
Nombre de jours d'hospitalisation	Moyenne 6,97 ; Ecart-type 5,9 ; Min 0 ; Max 36	Moyenne 3,20 ; Ecart-type 1,93 ; Min 0 ; Max 7	<0,001	S
Séjour en réanimation			<0,001	S
Oui	18 (46,15)	0 (0)		
Non	21 (53,85)	97 (100)		
Durée du séjour en réanimation en jours	Moyenne 3,3 ; Ecart-type 1,9 ; Min 1 ; Max 8	0	<0,001	S

S=Résultat significatif ; NS=Résultat non significatif ; ACT=Artemisin based Combination Therapy

BIBLIOGRAPHIE

1. Debacker MJ. Paludisme : Historique, mythes, croyances et idées reçues. Thèse de doctorat de médecine. Créteil : PARIS XII, 2000

2. Gentilini M (dir.). Médecine Tropicale. 6e édition. Paris : Lavoisier, 2012, 1308 p.

3. Center of Disease Control and Prevention. Malaria life cycle **[en ligne]**. Center of Disease Control and Prevention, 2016. (modifié le 26/02/2016). Disponible sur :<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html> (Consulté le 12/07/2016)

4. Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire. 2016;20-43.

5. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Paludisme **[en ligne]**. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2011. Disponible sur :<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html> (Consulté le 15/06/2016)

6. Jaureguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M, et al. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. Blood. 10 juill 2014;124(2):167-75.

7. Laurent V, Hilly J, Bedel J, Planquette B, Legriel S, Troché G, et al. Paludisme grave d'importation de l'adulte. Prat En Anesth Réanimation. févr 2014;18(1):5-12.

8. Argy N, Houzé S. Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. J Anti-Infect. mars 2014;16(1):13-7.

9. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société de médecine des armées, Société française de parasitologie, Société française de pédiatrie, Société de médecine des voyages, et al. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium Falciparum : Recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la conférence de consensus de 1999). Méd Mal Infect. 2008;(38):54-67.

10. Houzé S, Paris L. Apport des tests de diagnostic rapide en parasitologie: intérêt et limites. Rev Francoph Lab. Juil 2015;2015(474):29–36.

11. Word Health Organisation. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition. Genève, Suisse, 2015.

12. Wagner N, Posfay Barbe KM, Chappuis F. Prise en charge du paludisme chez l'enfant en Suisse. Rev Médicale Suisse. 2012;8(340):1007–12.

13. Malaria SEAQA, et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9487):717–725.

14. 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. Lancet. 13 nov 2010;376(9753):1647-57.

15. Jauréguiberry S, Kendjo E, Ndour A, Thellier M, Buffet P. Traitement par l'artésunate intraveineux en France. Lett Infect. 2012;XXVII(6):244-258.

16. Kaslow DC, Biernaux S. RTS,S: Toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap. Vaccine. 2015;33(52):7425-32.

17. Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusaï T, Pradines B, Briolant S, Almeras L. Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. Médecine Mal Infect. Août 2006;36(8):414-22.

18. Centre Nationale de Référence du Paludisme. Rapport annuel d'activité portant sur l'année d'activité 2014 **[en ligne]**. 2015. Disponible sur :< http://www.cnrpalu-france.org/> (Consulté le 03/09/2015).

19. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur le paludisme dans le monde 2015: résumé. Genève, Suisse, 2016.

20. Gething PW, Casey DC, Weiss DJ, Bisanzio D, Bhatt S, Cameron E, et al. Mapping *Plasmodium falciparum* mortality in Africa between 1990 and 2015 **[en ligne]**. N Engl J Med. 2016 oct 10. Disponible sur :<www.nejm.org> (Consulté le 10/10/2016).

21. Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. Genève, Suisse, 2015.

22. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, et al. Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults. PLoS ONE. 2010;5(10):e3236.

23. Sagaki P, Thanachartwet V, Desakorn V, Sahassananda D, Chamnanchanunt S, Chierakul W, et al. Clinical Factors for Severity of Plasmodium falciparum Malaria in Hospitalized Adults in Thailand. PLoS ONE. 2013;8(8):e71503.

24. Santos LC, Abreu CF, Xerinda SM, Tavares M, Lucas R, Sarmento AC. Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. Malar J. 2012;11(1):1.

25. Mishra SK, Panigrahi P, Mishra R, Mohanty S. Prediction of outcome in adults with severe falciparum malaria: a new scoring system. Malar J. 2007;6(1):1.

26. Dalibon P. Médicaments du paludisme. Actual Pharm. 2016;55(555):40-5.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis 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 leurs 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.