

Déterminants sociologiques, cliniques et biologiques de l'anémie profonde au cours de l'infection à Plasmodium vivax : une étude cas-témoin appariée

Leila Baha

▶ **To cite this version:**

Leila Baha. Déterminants sociologiques, cliniques et biologiques de l'anémie profonde au cours de l'infection à Plasmodium vivax : une étude cas-témoin appariée. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01501756

HAL Id: dumas-01501756

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01501756

Submitted on 4 Apr 2017

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

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE de MEDECINE GENERALE

Par Leila BAHA

Déterminants sociologiques, cliniques et biologiques de l'anémie profonde au cours de l'infection à *Plasmodium vivax* : une étude cas-témoin appariée

Sous la direction de Dr EPELBOIN Loïc

Thèse n° 151

Soutenue le 18 octobre 2016

Membres du jury:

Monsieur Le Professeur Denis MALVY……Président

Monsieur Le Docteur Loïc EPELBOIN …… Directeur

Monsieur Le Professeur Jean-Philippe JOSEPH…… ….Rapporteur

Madame Le Professeur Magalie DEMAR……Examinateur

Madame Le Docteur Anke BOURGEOIS……Examinateur

Remerciements :

À mes juges

À Monsieur le Docteur Loïc EPELBOIN

Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Andrée Rosemon

Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales (UMIT)

Equipe Epidémiologie des Parasitoses Tropicales

Pour m'avoir offert ce sujet, et partager ton travail avec moi. Merci pour le temps et l'énergie que tu m'as accordée, pour tes conseils et tes corrections, pour tes encouragements et ta confiance.

À Monsieur le Docteur Jean-Philippe JOSEPH

Professeur Associé de Médecine Générale - Coordonnateur du DES de Médecine Générale

Chargé d'enseignement à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2

Vous avez accepté très aimablement d'être le rapporteur de ma thèse. Acceptez mes sincères remerciements et mon respect pour l'implication pédagogique et la qualité de vos enseignements durant notre formation.

A Madame le Professeur Magalie Pierre DEMAR

Professeur de parasitologie et maladies infectieuses

Chef de service du laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie et mycologie

Centre Hospitalier de Cayenne

Pour votre disponibilité et votre pédagogie avec lesquelles vous avez su répondre à mes questions durant mon année d'internat à Cayenne. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Professeur Denis MALVY

Professeur des maladies infectieuses tropicales et responsable des unités fonctionnelles

Hôpital St André de Bordeaux

Pour vos réponses spontanées à mes sollicitations, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, acceptez mes sincères remerciements. Merci encore d'accepter de présider ce jury de thèse

A Madame le Docteur Anke BOURGEOIS

Service des maladies infectieuses et tropicales Centre Hospitalo-universitaire de Montpellier.

Pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils depuis ma troisième année de médecine. Vous m'avez permise de réaliser un rêve. Veuillez recevoir toute l'admiration que j'ai pour vous.

A Monsieur le Docteur Félix DJOSSOU

Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales (UMIT)

Equipe Epidémiologie des Parasitoses Tropicales

Merci de m'avoir permis d'utiliser les données de votre service. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et ma gratitude pour l'enseignement apporté.

A Monsieur le Docteur Denis BLANCHET

Praticien hospitalier Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie

Centre Hospitalier Cayenne

Sans qui cette thèse n'aurait pas pu débuter. Je te remercie infiniment pour ton implication à ce travail. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta générosité.

A Monsieur le Professeur Mathieu NACHER

Chef de service du Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane au CHAR à Cayenne.

Pour vos conseils et votre pédagogie. J'ai apprécié l'intérêt que vous avez manifesté pour mon travail.

A Madame Paméla CADILLON

Direction de la Documentation

Bibliothèque des Sciences du Vivant et de la Santé

Pour votre aide précieuse sur Zotero lors des recherches documentaires.

A Madame Monique WANDE

Service Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales

Pour ton enthousiasme et ton énergie. Merci pour ta précieuse disponibilité et ta confiance.

A Valérie,

Pour ton optimisme, ta générosité et ton écoute. Merci pour cette aide précieuse sur la mise en page de mon travail.

A mes pairs,

A Monsieur le Docteur Joël MARESCASSIER
Médecin généraliste à Villefranche du Périgord
Merci pour la confiance que tu m'accordes chaque jour. Je te remercie pour tout le soutien que j'ai reçu durant mon internat. Je te remercie infiniment pour ce lien de pairs que tu as su créer avec moi.

A Monsieur le Docteur Narcisse ELENGA

Pédiatre chef du Service de pédiatrie au Centre Hospitalier de Cayenne, médecin référent de la drépanocytose en Guyane

Merci pour votre confiance et votre aide inestimable lors de mon année d'inter-chu à Cayenne. Je ne vous en serai jamais assez reconnaissante. Veuillez recevoir toute mon admiration et mes sincères respects.

Merci à Monsieur le Docteur Yannick LEBRET, à Madame le Docteur DIXPRO, à Monsieur le Docteur BLAQUIERE, à Monsieur le Docteur BLONDET et au reste de l'équipe médicale des urgences de l'hôpital de Mont de Marsan.

J'ai eu la chance d'apprendre auprès de vous et ce semestre dans votre service a été l'un de mes plus marquants. Je vous remercie pour vos conseils, vos remarques et votre enthousiasme. J'espère de tout cœur avoir l'occasion de travailler à nouveau à vos côtés.

Monsieur le Docteur FRIGOUT,

Médecin généraliste à Monpazier

Je *vous remercie pour toute la patience et la pédagogie dont vous avez fait preuve lors de mon internat. Il est temps de devenir votre consœur !*

Madame le Docteur Christine BARTOU et à toute son équipe
Chef de service des urgences du Centre Hospitalier de Villeneuve sur Lot
Je vous remercie pour votre disponibilité et vos encouragements.

Monsieur le Docteur François PICARD,
Praticien Hospitalier dans l'unité de Traitement de l'Insuffisance Cardiaque (UTIC) Centre de compétence HTAP Aquitaine CHU de Bordeaux
Je te remercie pour ta pédagogie et ta patience. J'ai eu la chance de beaucoup apprendre à tes côtés.

A mes parents, ma sœur et mon frère

Merci d'avoir cru et de croire encore en moi. Vous êtes l'auteur de mon rêve devenu réalité aujourd'hui, je ne l'oublierai jamais.

Spéciale dédicace à ma sœur que j'aime, l'artiste du Word !

A mes amis,

Merci de votre présence à mes côtés pendant ces longues années d'études. Merci pour cette complicité et ces moments inoubliables qu'il y en ait encore beaucoup d'autres. Longue vie à nous !

Au médecin que je suis devenue pour la petite fille que j'ai été…

INTRODUCTION. Infection with *P. vivax* may be accompanied by severity criteria such as those described for *P. falciparum* infections. Recently some severe forms of these infections have been described, especially in Latin America and French Guiana. Our study describes the prevalence of severe cases of *P. vivax* malaria and identifies risk factors associated with severe anemia in vivax malaria. METHODS. A retrospective, observational and monocentric study has matched case-control between January 2007 and December 2014 in Cayenne hospital. The inclusion criteria were all the patients with a diagnosis ofblood smear-thick positive in *P. vivax* malaria alone. Inclusion criteria were as follows: hemoglobin <7 g/dL or hematocrit <20% in adults (hemoglobin <5 g/dL or hematocrit <15% in children) in the diagnosis of *P. vivax* malaria. The control group included patients with hemoglobin> 12 g/dl with vivax malaria infection. The socio-ethnographic, clinical and biological have been studied as predictors by univariate and multivariate analysis. RESULTS. 27 patients with severe anemia during vivax malaria infection were identified over a period of 8 years, that being 1.75% of malaria cases by *P. vivax* and 3 cases per year on average. The variables significantly associated with severe anemia in vivax malaria infection in a bivariate analysis were: age less than 15 years (odds ratio [OR] 4.9, confidence interval [CI] 95 % = 1.3 - 18.6), female sex (OR 0.23, 95% CI 0.06 - 0.89), pregnancy, people living near rivers (OR 4, 95% CI = 1.05 - 15.2), body temperature>38° C (OR 36, 95% CI = 1.8 - 37.8), time between the fever onset and diagnosis of *P. vivax* malaria greater than 7 days (OR 8.1, 95% CI = 1.8 - 37.8), external bleeding (OR 4, 95% CI = 1.2 - 13.3), presence of other signs of serious except anemia (OR 6.3, 95% CI = 2.1 - 19.3), microcytosis (OR 8.3, 95% CI = 1.8 to 38.7), lymphopenia<500/mm^3 (OR 0.27, 95% CI = 0.07- 0.99), acute renal failure, hypoglycemia, hypocalcemia (OR 15.3, 95% CI 1.9 - 120.6) and an alkaline reserve higher to 23mmol/L (OR 3.8, 95% CI = 1.2 - 12.5). In multivariate analysis, the variables associated with the occurrence of anemia were age <15 years (OR 14.4, 95% CI = 2.2 - 94.4) and the presence of other signs of severity (OR 12.6, 95% CI = 2.7 to 57.4) DISCUSSION. It would appear that severe anemia in vivax malaria infection could be explain by access simple on patient with comorbidities. This study also suggests the hypothesis that *P. vivax* can also be purveyor of serious forms as much as *P. falciparum*.

CONTEXTE. L'infection à *Plasmodium vivax* peut être accompagnée de critères de gravité tels que ceux décrits pour l'infection à *P. falciparum.* Ces formes sévères commencent à peine à être décrites, notamment en Amérique latine et en Guyane française. Notre étude a décrit la prévalence des cas sévères de paludisme à *P. vivax* et identifiée des facteurs de risques associés à l'anémie profonde au décours d'un accès palustre à *P. vivax.* METHODES. Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique cas-témoin appariée entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014 au centre hospitalier de Cayenne. Les critères d'inclusions correspondaient à tous les patients ayant consulté à l'hôpital avec un diagnostic par frottis-goutte épaisse positif à paludisme à *P. vivax* sans coïnfection paludéenne. Les critères d'inclusion étaient un taux d'hémoglobine < à 7g/dl ou hématocrite < à 20% chez l'adulte (hémoglobine < à 5g/dl ou hématocrite < à 15% chez l'enfant) lors du diagnostic de paludisme à *P. vivax*. La population témoin a été choisie comme des patients avec taux d'hémoglobine > 12 g/dl au décours d'un accès palustre à *P. vivax*. Les caractéristiques socio-ethnographiques, cliniques et biologiques ont été étudiées comme facteurs prédictifs par une analyse univariée puis multivariée. RESULTATS. 27 patients avec anémie profonde au décours d'accès palustres à *P. vivax* ont été recensés sur une période de 8 ans, soit 1,75% des accès palustres à *P. vivax* et 3 cas par an en moyenne. Les variables significativement associées à l'anémie profonde au cours d'un accès palustre à *P. vivax* en analyse bivariée étaient l'âge inférieur à 15 ans (Odds ratio [OR] à 4,9, intervalle de confiance [IC] à 95%= 1,3-18,6), le sexe féminin (OR 0,23, IC 95%= 0,06-0,89), la grossesse , la population vivant prés des fleuves (OR 4, IC 95%= 1,05-15,2), la température > 38°C (OR 36, IC 95%= 1,8-37,8), la durée entre l'apparition de la fièvre et le diagnostic de paludisme à *P. vivax* supérieure à 7 jours (OR 8,1, IC95%= 1,8-37,8), des saignements extériorisés (OR à 4, IC95%= 1,2-13,3), la présence d'autres signes de gravité hors anémie (OR 6,3, IC95%= 2,1-19,3), la microcytose (OR 8,3, IC95%= 1,8-38,7), une lymphopénie<500/mm3 (OR0,27, IC95%= 0,07-0,99), une insuffisance rénale aigue, une hypoglycémie, une hypocalcémie (OR 15,3,IC95%= 1,9-120,6) et une réserve alcaline supérieure à 23mmol/l (OR3,8, IC95%= 1,2-12,5). En analyse multivariée, les variables associées à la survenue d'anémie étaient l'âge < 15ans (OR 14,4, IC95%=2,2-94,4) et la présence d'autres signe de gravité (OR 12,6 ; IC95%=2,7-57,4) DISCUSSION. Il semblerait que les anémies profondes au décours d'accès à *P. vivax* puissent s'expliquer par la survenue de formes simples sur terrain prédisposé. Cette étude suggère aussi l'hypothèse que *P. vivax* peut aussi être pourvoyeur de formes graves tout comme *P. falciparum*.

TABLE DES MATIERES

Remerciements : 1
INTRODUCTION 16
GENERALITE SUR LA GUYANE ET LE PALUDISME 17
1.Spécificités territoriales guyanaises et organisation du système de soins 17
1.1 Situation géographie et climatique 17
1.2 Description de la population 19
1.3 Organisation du système de soins 21
1.4 Stratégie de lutte antipaludéenne appliquée en Guyane 22
2. Physiopathologie sur l'accès palustre à *Plasmodium vivax* 25
2.1 Généralités sur le paludisme 25
2.2 Modalités de transmission et immunités 26
2.3 Critères de gravités des accès palustres à *P. falciparum* selon l'OMS 29
2.4 Approche diagnostic et thérapeutique 31
3.Epidémiologie mondiale et guyanaise du paludisme 39
3.1 Epidémiologie du paludisme (rapport 2015 OMS) 39
3.2 Incidence et prévalence du paludisme à *P. vivax* en Guyane 42
3.3 Accès palustres graves à *P. vivax* 45
ETUDE DES ACCES PALUSTRES A PLASMODIUM VIVAX ACCOMPAGNÉS D'ANEMIE PROFONDE 48
OBJECTIFS DE L'ETUDE 48
SCHEMA D'ETUDE 48
1. Population d'étude 48
2. Critères d'inclusion et définition des cas 48
3.Choix de la population 49
4.Recueil et analyse des données 50
5.Aspect éthique 52
RESULTATS DE L'ETUDE 53
1.Prévalence et incidence de l'anémie profonde au cours de l'accès à *P. vivax* 53

2.Caractéristiques et déterminants associées à l'anémie profonde au décours d'un accès palustre à *P. vivax* 56
2.1 Déterminants sociodémographiques 56
2.2. Déterminants cliniques 64
2.3. Comparaison des caractéristiques biologiques 68
2.4. Déterminants évolutifs 75
DISCUSSION 79
1.Incidence du *P. vivax* avec anémie profonde 79
2.L'anémie profonde, phénomène indépendant du paludisme 80
3.*P. vivax*, pourvoyeur d'anémie profonde 85
LIMITES METHODOLOGIQUES DE L'ETUDE : 87
CONCLUSION 89
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 90
Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique 96
Outils de recherche utilisés 96
Revues scientifiques utilisées: 96
ANNEXES 97
Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour le recueil des données 97
Annexe 2 : Tableau des principales références bibliographiques 106
Annexe 3 : SERMENT D'HIPPOCRATE 110
Annexe 4 : SUMMARY 111
Annexe 5 : RESUME 112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Traitement du paludisme à *P. vivax* non compliqué (Source : OMS 2006) (2) 35
Tableau 2- Recommandations thérapeutiques pour le paludisme en Guyane française en 2013 (Source OMS 2010) (20) 36
Tableau 3- Répartition de la population selon l'âge- Variables continues 56
Tableau 4- Répartition de la population d'étude selon les communes de résidence-variables catégorielles 59
Tableau 5- Description sociodémographique des deux groupes 62
Tableau 6- Répartition selon les paramètres hémodynamiques- Variables continues 64
Tableau 7- Répartition selon les paramètres hémodynamiques- Variables catégorielles 65
Tableau 8- Répartition selon les critères fonctionnels d'admission aux urgences-variables catégorielles 66
Tableau 9- Répartition en fonction de la symptomatologie clinique à l'admission aux urgences 67
Tableau 10- Répartition en fonction du bilan biologique initiale- variables continues 68
Tableau 11- Caractéristique biologique à l'admission des accès palustres avec anémie profonde 70
Tableau 12- Répartition en fonction des paramètres du bilan biologique initial-valeurs catégorielles 71
Tableau 13- Description de la population selon les classes et taux de parasitémie .. 72
Tableau 14- Description de la population selon le taux de parasitémie-variables continues 72
Tableau 15- Bilan biologique avec taux d'hémoglobine minimal durant l'accès paslutre à P. vivax 74

Tableau 16- Bilan biologique avec taux d'hémoglobine maximal durant l'accès palustre à P. vivax 74
Tableau 17- Critère d'hospitalisation..... 75
Tableau 18- Prise en charge thérapeutique de la population totale- Variables catégorielles..... 76
Tableau 19- Variables associées à la survenue d'une anémie profonde au décours des accès palustres à *P. vivax* 77
Tableau 20- Variables biologiques sans les facteurs âge/sexe..... 78
Tableau 21- Variables biologiques testées avec les facteurs âge/sexe 78

LISTE DES FIGURES

Figure 1-Amérique du Sud et bouclier des Guyanes 17
Figure 2- Territoire de la Guyane française 18
Figure 3- Répartition des origines éthno-géographiques de la population sur le territoire guyanais (source : INSEE 2014) 20
Figure 4- Répartition des structures sanitaire en Guyane 22
Figure 5- Risque de paludisme en Guyane, janvier 2013(source ARS de Guyane). 24
Figure 6- Répartition des principales espèces de *Plasmodium* dans le monde..... 25
Figure 7- Frottis de sang. *Plasmodium vivax*. Trophozoïtes et gamétocytes (MGG*1000) (10) source : ANOFEL-UMVF 32
Figure 8- Représentation des principales zones de transmission de *P. vivax* 40
Figure 9- Nombre de paludisme en Guyane française entre 2000 et 2012 (18) 43
Figure 10- Surveillance hebdomadaire du nombre d'accès palustres diagnostiqués par le CDPS de Saint Georges, janvier 2014 à juillet 2016 45
Figure 11- Flow-chart (ou diagramme des flux) de l'étude..... 53
Figure 12- Répartition des accès palustres selon les espèces parasitaires de 2007 à 2014 54
Figure 13- Accès palustres à *P. vivax* entre 2007 et 2014 55
Figure 14- Accès palustres avec anémie profonde par espèce parasitaire 55
Figure 15- Répartition de la population avec anémie selon les tranches d'âge..... 57
Figure 16- Répartition des accès palustres par origine ethno-géographique 58
Figure 17- Répartition des communes de résidence des patients avec anémie profonde..... 60
Figure 18- Répartition de la population totale selon le taux de parasitémie..... 73

ABREVIATIONS

AMI: Amazon malaria initiative
ATU: Autorisation temporaire d'utilisation
CDPS : Centre délocalisé de prévention et de soins
CHAR : Centre hospitalier Andrée Rosemon (Cayenne)
CHC : Centre hospitalier de Cayenne
CHOG : Centre hospitalier de l'ouest guyanais
CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNR : Centre national de référence pour le paludisme
DARC: Duffy antigen receptor for chemokines
DBL: Duffy Binding Like
DOM (ou DROM) : Département et Région d'outre-mer
G6PD : Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
HRP-2 : Histidine Rich Protein 2
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
OMD : Objectif millénaire pour le développement
OMS : Organisation mondiale de la santé
OPS : Organisation panaméricaine de la santé
RBM: Roll back malaria.
RUP : Régions ultrapériphériques
SPE : Société de pathologies exotiques
SPILF: Société de pathologie infectieuse de langue française
TDR : Test de Diagnostic Rapide
UE: Union Européenne
USAID: United States agency for international development
VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une infection liée à des parasites de la famille des *Plasmodium*, dont cinq sont identifiés comme pathogènes pour l'homme. Parmi ceux-ci, *Plasmodium vivax* est l'espèce plasmodiale la plus répandue sur le continent Sud-américain (1).

Il est estimé encore malgré les plans de lutte à l'échelle mondiale que, 3,2 milliards de personnes environ (soit prés de la moitié de la population mondiale) restent exposés au risque de contamination du paludisme. En 2015, 97 pays et territoires étaient confrontés à une transmission continue du paludisme(2).

Malgré sa réputation de bénignité, l'infection à *P. vivax* peut être accompagnée de critères de gravité tels que ceux décrits pour l'infection à *P. falciparum* (3), mais ces formes commencent à peine à être décrites, notamment en Amérique latine.

L'étude présentée ici propose de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques de la population atteinte de paludisme à *P. vivax* à Cayenne ainsi que les facteurs de risques pouvant être associés à une anémie sévère au décours d'un accès palustre à *P. vivax.*

Ce travail a aussi permis d'étudier la prévalence et l'incidence des accès palustres à *P. vivax* diagnostiqués au Centre Hospitalier de Cayenne (CHC) entre 2007 et 2014.

GENERALITE SUR LA GUYANE ET LE PALUDISME

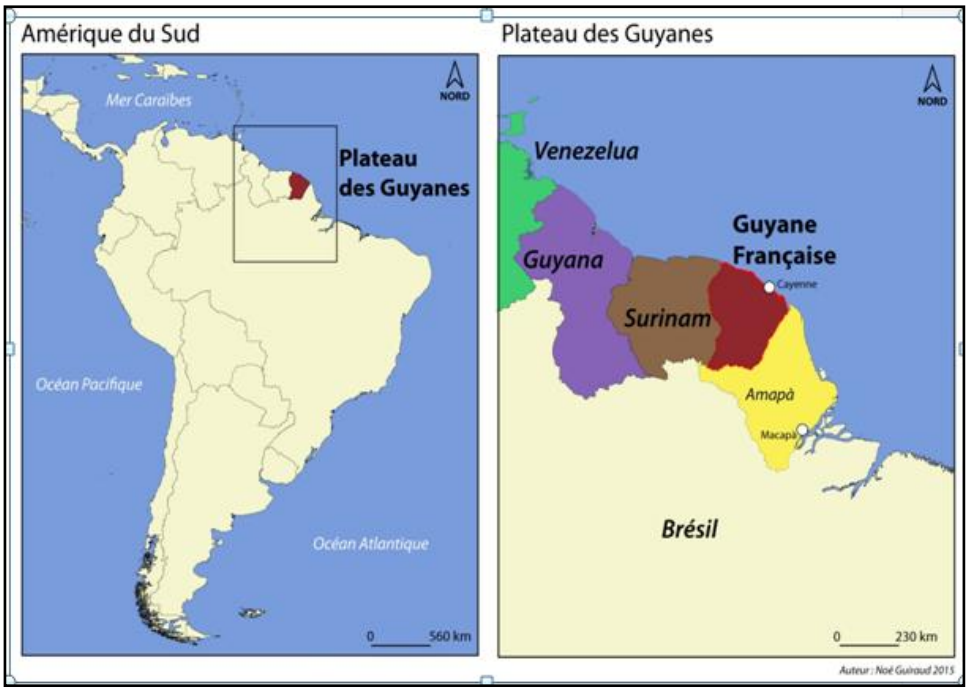
1. Spécificités territoriales guyanaises et organisation du système de soins

1.1 Situation géographie et climatique

La Guyane est une région et un département d'outre-mer (DOM ou DROM) français situé dans le nord-est de l'Amérique du Sud. C'est le seul territoire francophone du continent.

Il est situé sur l'un des gisements les plus anciens et les plus riches en minéraux du Monde qui est une formation géologique précambrienne appelée le bouclier guyanais. Ce bouclier s'étend de la Guyane française, au Suriname, au Guyana, et à certaines régions du Venezuela, à la Colombie et au Brésil.

Figure 1-Amérique du Sud et bouclier des Guyanes

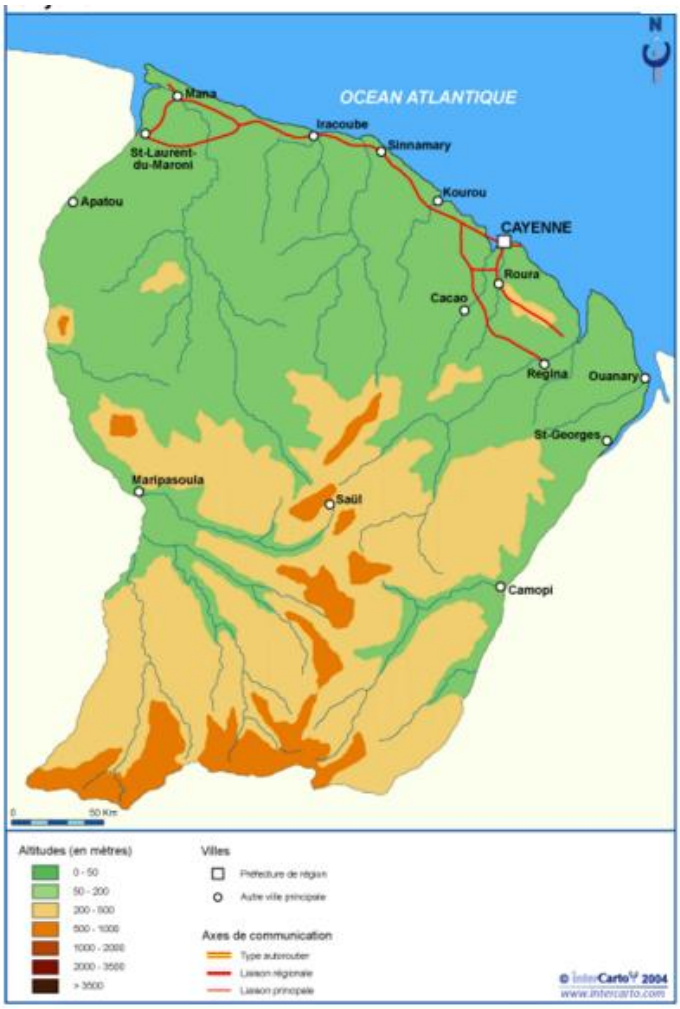


Conception : Noé Guiraud, Source : Epelboin L. et al., La Lettre de L'infectiologue, In press Juillet 2016

Avec une superficie de 84 000 km^2, la Guyane est le plus grand département français, soit un sixième du territoire métropolitain.

Limitée au Nord par l'Océan Atlantique et au Sud par les Monts Tumuc-Hamac, la Guyane est séparée du Brésil à l'Est par le fleuve Oyapock et du Suriname à l'Ouest par le fleuve Maroni (Figure 2).

Figure 2- Territoire de la Guyane française



Son territoire est constitué à 95% de foret équatoriale primaire, ce qui représente prés de huit millions et demi d'hectares, appartenant à la forêt amazonienne.

Le climat est de type équatorial avec une forte hygrométrie, bien souvent supérieure à 80%.
En dépit de sa position proche de l'équateur ainsi que sa façade océanique, les températures restent stables toute l'année entre 25 et 27°C cependant, il existe une forte amplitude diurne-nocturne pouvant varier entre 7 et 10°C, particulièrement dans l'intérieur du pays.
La Guyane est une des zones les plus humides au monde. La pluviométrie varie de 2000 à 4 000 mm par an selon les régions. Il existe une saison sèche de mi juillet à mi novembre.

Le département compte 2 arrondissements (Cayenne et Saint-Laurent-du-Maroni), 22 communes (Apatou, Awala -Yalimapo, Camopi, Cayenne, Grand-Santi, Iracoubo, Kourou, Macouria, Mana, Maripasoula, Matoury, Montsinéry-Tonnégrande, Ouanary, Papaïchton, Régina, Rémire-Montjoly, Roura, Saint-Elie, Saint-Georges, Saint-Laurent-du-Maroni, Saül, Sinnamary) et 19 cantons.

La Guyane française fait partie des neuf régions ultrapériphériques (RUP) de l'Union Européenne (UE). A ce titre, elle bénéficie d'aides structurelles de l'Europe.

1.2 **Description de la population**

Depuis vingt ans, on assiste à une forte croissance démographique, sans équivalent sur d'autres territoires français.
Cette évolution s'explique par un fort taux de natalité (>30%) et de fécondité ainsi qu'une immigration particulièrement importante en provenance des pays voisins.

Selon l'INSEE, la population comptait entre 115 000 à 130 000 habitants en 1991, 215 036 sont recensés le 1 er janvier 2007 contre 255 000 guyanais au 1er janvier 201. En 10 ans, la population a donc progressé de plus de 40%.
Une des caractéristiques démographiques de la Guyane est qu'elle possède une population extrêmement jeune : 49.4% de ces derniers auraient moins de 25 ans en début 2015.

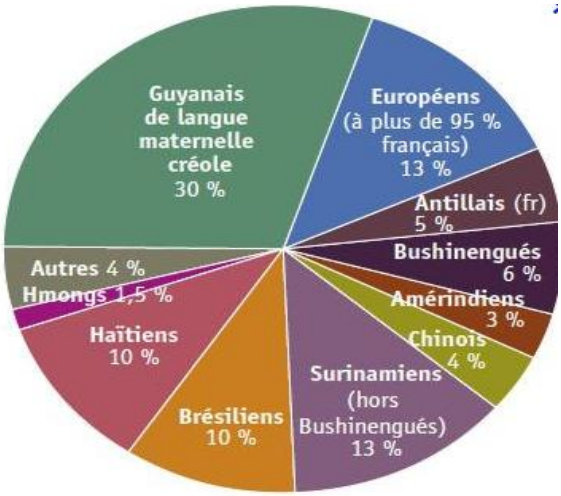
En 2013 selon l'INSEE, l'espérance de vie à la naissance en Guyane est de 76.7 ans pour les hommes et de 82.9 ans pour les femmes (en France métropolitaine, respectivement 78.8 et 85 années).

Par ailleurs, la population est très inégalement répartie. La densité d'habitants au km^2 est de 2.7 (source INSEE), mais l'essentiel des guyanais (90% de la population) est concentré sur le littoral et le long des fleuves frontaliers pour des raisons historiques (arrivée des colons par l'océan, plantations, bagnes) et géographiques (difficultés d'installation dans la forêt).

Les trois principales villes, Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sur le littoral, rassemblent près des deux tiers des habitants (contre moins de 20% pour les communes rurales).

La population guyanaise est très hétérogène et pluriethnique. De nombreuses communautés coexistent, avec au sein de la population de nationalité française les Créoles Guyanais et Antillais, les Amérindiens, les Bushinengues (ou Noirs Marrons), les Hmongs, et les Métropolitains, et parmi la population de nationalité étrangère, les Chinois, les Brésiliens, les Haïtiens, et des ressortissants de nombreux autres pays d'Amérique latine et Caraïbes.

Figure 3- Répartition des origines éthno-géographiques de la population sur le territoire guyanais (source : INSEE 2014)



A l'heure actuelle, l'occupation du territoire guyanais est hétérogène. On peut distinguer plusieurs zones caractéristiques d'ouest en est:

- Le fleuve Maroni, zone frontalière avec le Suriname principalement peuplée de Noirs Marrons dans la zone moyenne et d'Amérindiens Wayana et Emerillon dans le Haut-Maroni. Cette zone de Haut-Maroni se trouve confrontée aux activités d'orpaillage illégal pratiquées essentiellement par une population clandestine d'origine principalement brésilienne.
- La zone littorale où la ville de Cayenne draine plus de la moitié de la population guyanaise du littoral.
- L'intérieur de la Guyane, avec des petits villages peu peuplés, principalement Amérindiens.
- Le fleuve Oyapock, limite frontalière avec le Brésil, qui comprend une zone estuaire à majorité créole mais avec une forte immigration de l'Amapá voisin. Le Moyen-Oyapock (Camopi) et le Haut-Oyapock (Trois-Sauts) sont peuplés par des Amérindiens Wayampi et Emerillon. Le Moyen-Oyapock connaît depuis 1983 un fort afflux de population brésilienne suite au développement de l'exploitation aurifère dans cette zone.

La population étrangère en situation irrégulière est estimée à 40.000 personnes en Guyane (source : MIOMCTI-DéGéOM, 2013).

1.3 **Organisation du système de soins**

La Guyane est un territoire contrasté où les spécificités des pays développés (mortalité et morbidité fortement marquées par les affections cardio-vasculaires et tumorales, espérance de vie des femmes meilleure que celle des hommes) côtoient celles des pays en développement (importance de la traumatologie et des maladies infectieuses et parasitaires, mortalité et morbidité élevées pendant la période périnatale).

La seule route du département relie les zones urbaines côtières et longe le littoral allant de Saint-Laurent du Maroni à l'Ouest à Saint-Georges de l'Oyapock à l'Est.
Les fleuves et rivières parcourus en pirogues, ainsi que le transport aérien (Air Guyane) et hélicoptères militaire et médicaux (pour les urgences sanitaires notamment) sont les seuls moyens de transports rendant l'intérieur du pays accessible.

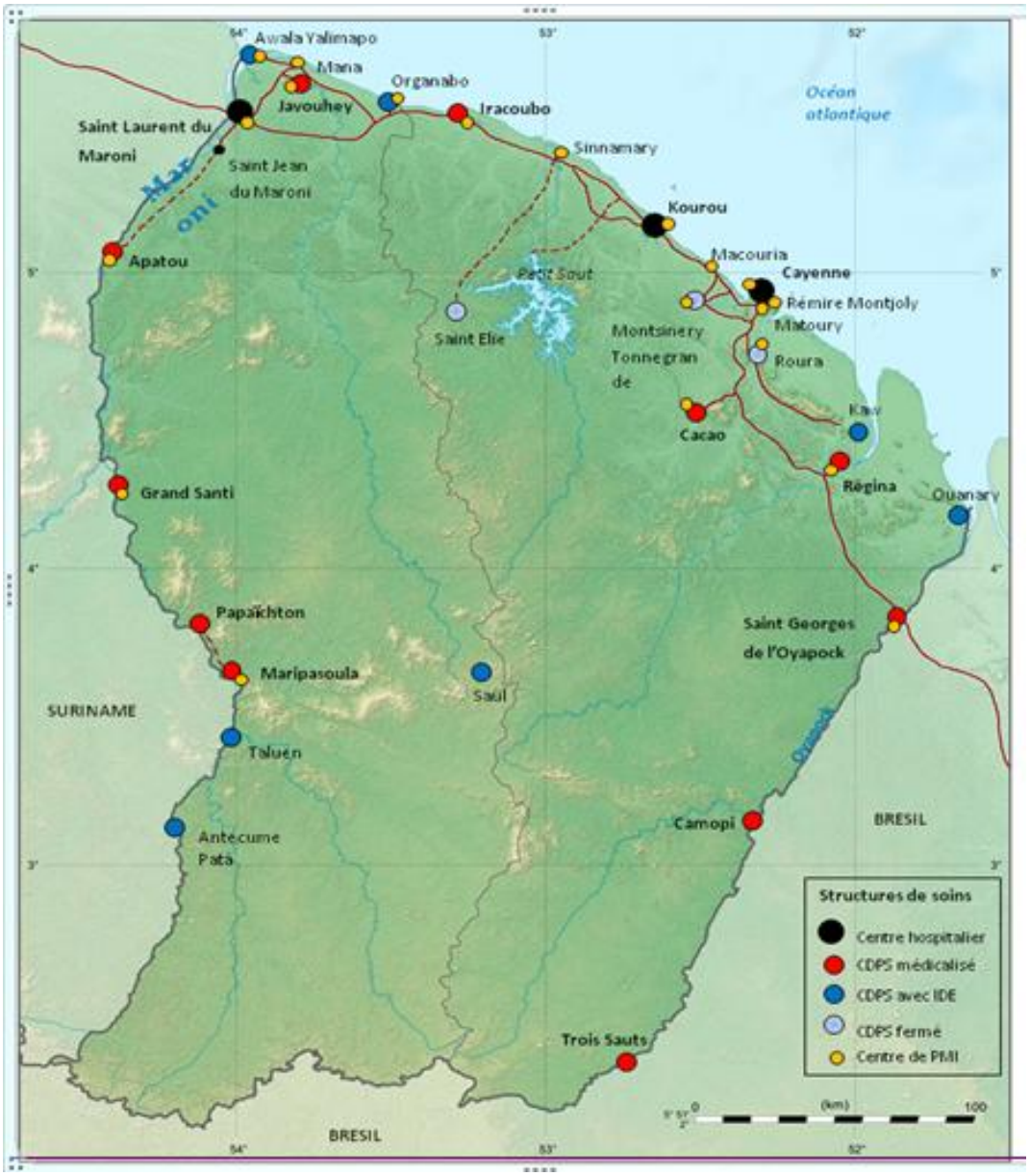
Le système de soins en Guyane française, doté de moyens financiers importants rencontre malgré tout des difficultés sur un milieu sensiblement différent du métropolitain tant par ses composantes naturelles que populationnelles (5).

La région dispose de 3 hôpitaux publics: le Centre hospitalier Andrée Rosemon de Cayenne (CHAR), le Centre hospitalier Franck Joly de l'Ouest guyanais (CHOG). Les dispensaires sont désormais Centre Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS).

Les urgences vitales sont évacuées par hélicoptère, les pathologies lourdes sont évacuées sur le CHAR par les moyens de transport réguliers (voiture, pirogue, avion). Les prélèvements biologiques sont acheminés de la même façon jusqu'aux laboratoires du littoral et des médecins spécialisés, en poste dans les hôpitaux du littoral, font tous les deux mois environ des missions dans l'intérieur (5).

Figure 4- Répartition des structures sanitaire en Guyane

(Source : Dr Paul Brousse, CDPS)



1.4 **Stratégie de lutte antipaludéenne appliquée en Guyane**

Le risque paludique est présent en Guyane essentiellement le long des deux fleuves frontières et dans les communes de l'intérieur. Quelques foyers sur le littoral sont également connus et contrôlés mais restent en dehors des villes.

Les populations à risque de paludisme en Guyane sont celles qui vivent le long des fleuves et en forêt.

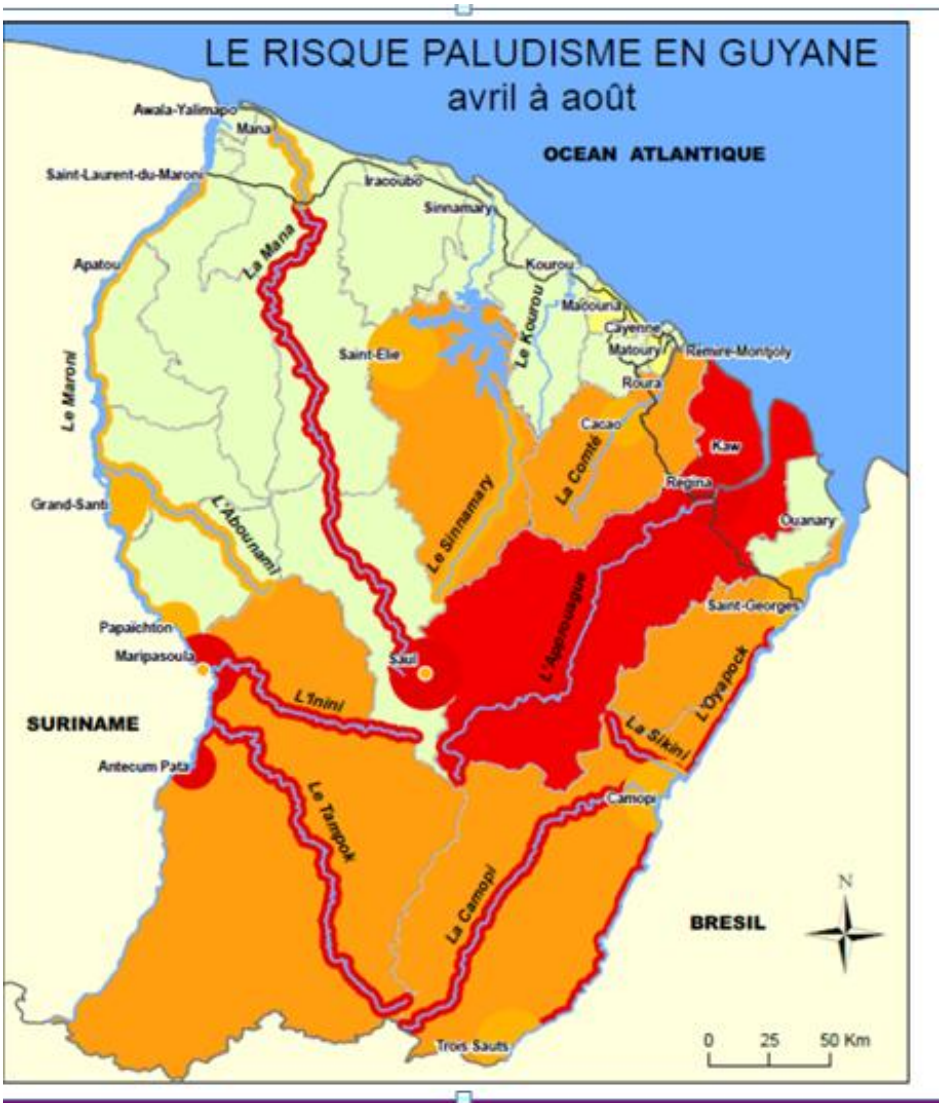
La liste vectorielle non exhaustive résume l'idée d'une protection collective et individuelle, comme l'aménagement de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophèles, l'aspersion intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent, les moustiquaires imprégnées d'insecticides (stratégie de lutte recommandée par l'OMS où les répulsifs dont deux sont recommandables en pratique : le DEET et le KBR 3023).
C'est dans cette logique qu'à partir de 2006, tous les médicaments antipaludéens prescrits sur le territoire sont devenus gratuits.

Les précautions en vue d'une protection efficace contre les anophèles doivent être prises dès la tombée de la nuit. Mais certains moustiques, comme *Anopheles darlingi* de la région amazonienne piquent entre 8 et 10 heures du soir avant l'heure du coucher. Il faut combiner moustiquaires imprégnées et répulsifs.

En décembre 1998, l'OMS a organisé la première réunion pour établir un «partenariat global pour faire reculer le paludisme».
Dans la région amazonienne en 2001, l'initiative contre le paludisme en Amazonie (AMI) a été lancée par USAID en soutien au partenariat RBM dans la sous-région. Le réseau RAVREDA a également été mis en œuvre en 2001 par plusieurs pays de la sous-région amazonienne en collaboration avec l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS), comme réponse au défi de la résistance aux traitements antipaludiques en région amazonienne.

L'Agence Régional de Santé a rédigé un nouveau plan de lutte contre le paludisme en Guyane destiné à contrôler le paludisme sur l'ensemble du territoire entre 2015 et 2018. Les objectifs de ce plan sont la diminution de la morbidité et de la mortalité liées au paludisme et la diminution du risque d'émergence de résistances et d'épidémies par une réduction de l'incidence à moins de 1 cas pour 1000 dans chaque localité de Guyane (7).

Figure 5- Risque de paludisme en Guyane, janvier 2013(source ARS de Guyane)



Pour les séjours sur les fleuves et en forêt, il vous est conseillé de dormir sous moustiquaire (si possible imprégnée) et à la tombée du jour, que vous portiez des vêtements couvrants et que vous utilisiez des produits répulsifs.

Zone à très faible risque : Pour les séjours sur les fleuves et en forêt, il vous est conseillé de dormir sous moustiquaire (si possible imprégnée) et à la tombée du jour, que vous portiez des vêtements couvrants et que vous utilisiez des produits répulsifs.
En particulier sur les communes de Matoury (Maya, Route de Stoupan et Cogneau-Lamirande) et de Macouria (PK 24 de la RN1).

Zone à faible risque de paludisme : Pour les séjours sur les fleuves et en forêt, il est impératif que vous dormiez sous moustiquaire (si possible imprégnée) et, à la tombée du jour, que vous portiez des vêtements couvrants et que vous utilisiez des produits répulsifs.

Zone à fort risque de paludisme : Pour les séjours sur les fleuves et en forêt, il est impératif que vous dormiez sous moustiquaire (si possible imprégnée) et, à la tombée du jour, que vous portiez des vêtements couvrants et que vous utilisiez des produits répulsifs. Ces mesures peuvent être accompagnées de la prescription par un médecin d'un traitement médicamenteux, mais celui-ci ne sera envisagé qu'au cas par cas, en fonction de votre destination exacte, de la durée de votre séjour ainsi que votre tolérance au traitement.

Validation : Comité de suivi des maladies transmises par les insectes en Guyane, le 21 juin 2013 — ***Réalisation de la carte*** : Cire AG

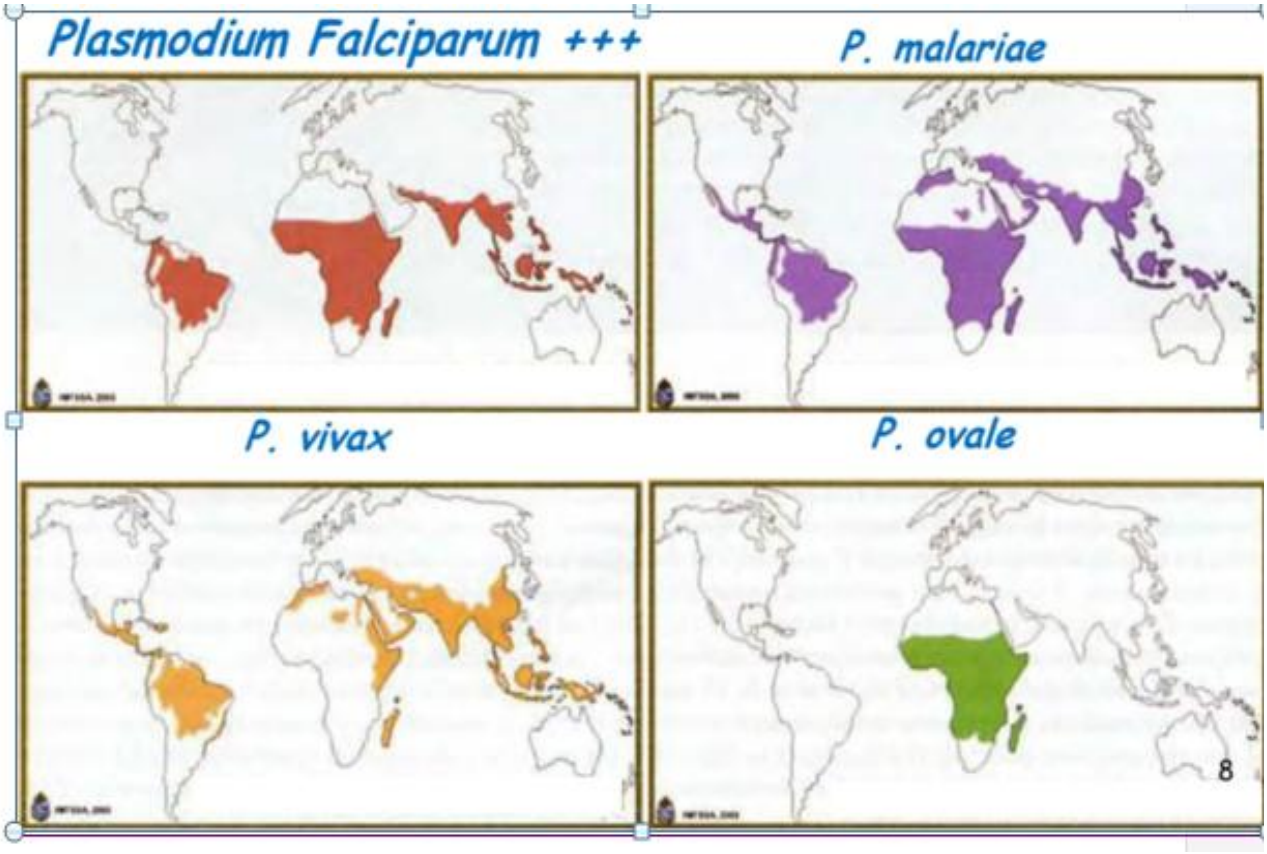
Sources : Direction de la Démoustication et des Affaires Sanitaires du Conseil Général de Guyane - ARS de Guyane - Forces Armées de Guyane - Département des Centres et Postes de Santé de la Guyane - LABM de ville et des Centres Hospitaliers - Cire AG

2. Physiopathologie sur l'accès palustre à *Plasmodium vivax*

2.1 Généralités sur le paludisme

Le paludisme est transmis par un parasite de type protozoaire sanguicole appartenant au genre *Plasmodium*. Les protozoaires du genre Plasmodium appartiennent au phylum des Apicomplexa (Sporozoa), à la classe des Haemosporidea et à l'ordre des Haemosporida.

Figure 6- Répartition des principales espèces de *Plasmodium* dans le monde



Le paludisme est transmis à l'homme par la piqure d'un moustique de la famille des Culicidae du genre *Anopheles.*

Sur plus de 400 espèces taxonomiques connues du genre *Anopheles*, environ 80 sont impliquées dans la transmission du paludisme (8).

En Amérique du Sud et particulièrement sur le bassin amazonien, c'est l'*Anophele (Nyssorhyncus) darlingi* qui est le vecteur principal du parasite *plasmodium*. En Guyane, au

moins 24 espèces d'anophèles ont été répertoriées, toutes vectrices potentiels du paludisme, mais *Anophele darlingi* reste historiquement le vecteur le plus marquant (9).

La répartition des anophèles à travers le monde dépasse largement celle du paludisme. Si les conditions favorables de réimplantation dans des foyers actuellement éradiqués survenaient, la transmission pourrait s'y établir de nouveau.

2.2 Modalités de transmission et immunités

Dans les infections paludéennes à *P. vivax*, les sporozoites intra-hépatiques peuvent rester quiescents, appelés hypnozoïtes, et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée. Celle-ci entraine la libération dans le sang de merozoïtes plusieurs mois après la piqure du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces.

La conjonction d'un cycle anophélien rapide et d'accès de reviviscence tardifs chez l'homme permet à *P. vivax* d'être transmis dans des zones où la saison chaude est de courte durée. La proportion des parasites donnant des formes hypnozoïtes est plus importante dans les régions où la période de transmission est courte, permettant la constitution d'un « réservoir » de parasite pour la période de transmission suivante, c'est-à-dire la saison chaude où le moustique vecteur est actif. Le risque d'accès tardif est plus important pour les patients contaminés en zone tempérée ou « froide ».

En revanche pour *P. vivax* contracté en zone tropicale, la périodicité de libération de mérozoïtes à partir des hypnozoïtes est de l'ordre d'un mois favorisant une transmission continue du parasite. La période pendant laquelle un patient risque de présenter un accès de reviviscence dépend de la charge infectante initiale, du « stock » d'hypnozoïtes et de la fréquence de réveil des mérozoites (3).

De par leur durée de vie pré-erythrocytaire spécifique ainsi que la synchronisation des schizogonies, il existe une différence de périodicité de fièvres en fonction de chaque espèce plasmodiale. Les affections par *P. vivax et P. ovale* décrivent une fièvre tierce. Un accès fébrile, qui correspond à un cycle érythrocytaire, se répète toutes les 48 heures jusqu'à diminuer d'intensité et s'espacer en dépit du développement immunitaire.

Ces accès sont généralement typiques avec une triade clinique frissons, fièvre et sueur. Ils peuvent ainsi se répéter des mois voire des années après la primo infection qui correspond au développement des hypnozoïtes hépatiques.

Pour chaque espèce de *plasmodium*, il existe des souches différentes en fonction du caractère biologique, de la virulence et propriété immunologique, de leur comportement envers le vecteur. Certaines souches présentent un potentiel enzymatique qui peut les rendre résistantes à certaines molécules antipaludéennes. Celles du *Plasmodium vivax* peuvent rester latentes très longtemps et déclencher des reviviscences des années après la primo-invasion. L'immunité dite « acquise » ne l'est qu'envers certaines souches de l'espèce lors des différentes vagues d'infestation ou d'une région à l'autre. Enfin, la cohabitation du parasite et de son vecteur est souche dépendante (10).

L'immunité humaine est un élément important dans la transmission du parasite, en particulier dans les zones de transmission modérée à élevée. Dans ces régions du monde, il s'agit d'une immunité « acquise », dite de prémunition. Elle s'acquiert progressivement au cours de longues expositions continues, c'est un équilibre trouvé après quelques années entre « hôte et parasite ».

Cette immunité n'est pas définitive, et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. Elle réduit peu à peu le risque de forme grave de la maladie, le sujet tolère ainsi des parasitémies de plus en plus élevées alors qu'il est asymptomatique.

C'est pourquoi en Afrique les décès par paludisme sont la majorité des enfants entre 4/6 mois et 5/6 ans, lorsque la protection maternelle transmise s'amoindrit et jusqu'à l'acquisition de cette nouvelle immunité de prémunition(6).

Dans les zones à moindre risque, l'immunité n'est que peu développée et le paludisme touche tous les âges.

Dans les communautés amazoniennes de Guyane, il a été décrit la présence d'infections palustres asymptomatiques à *P. vivax* pouvant être expliquée par le même phénomène. Cette même immunité progressive est médiée par des anticorps spécifiques, expliquant le transfert passif d'immunoglobulines purifiées provenant d'une personne immunisée à une personne naïve infectée pouvant faire baisser rapidement la parasitémie. Cependant, les facteurs qui permettent de développer cette immunité restent encore inconnus (3).

Au Brésil, la présence d'un anticorps anti- sporozoïte de *P. vivax* est décrite depuis les années 80 dans l'état de Parà au Nord Est du pays. Depuis lors un polymorphisme de la protéine CS de *P. vivax* a été mis en évidence permettant de distinguer 2 variantes : *P. vivax* VK210 (variant commun) dont la protéine CS présente une séquence répétitive d'acides aminés dite « classique »

et le variant VK247. A ce jour, on ne connait pas les manifestations cliniques dont peut être responsable le variant VK247.

Certaines études ont ainsi pu mettre en évidence que ces variants de *P. vivax* étaient présents dans la population d'Amazonie depuis plus de 12 ans. Les variants ont été détectés à la fois par sérologie et par PCR dans des prélèvements des zones d'endémies brésiliennes (11).

L'immunité naturelle peu connue fait appel à des facteurs génétiques qui confèrent une résistance érythrocytaire. Modification de la chaine *beta* de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE), modification des taux de synthèse des chaines de globine (thalassémies), modification d'une enzyme érythrocytaire essentiel, le G6PD, modification des caractères de la membrane et du cytosquelette des globules rouges (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire).

Pour infecter les hématies du *P. vivax*, l'homme doit être porteur de l'antigène « Duffy Antigen receptor for Chemokines» (DARC). Celui-ci étant le récepteur à *P. vivax* et *P. knowlesi* pour pénétrer dans les hématies via l'interaction entre leur « Duffy-binding-like domain » (DBL) et le récepteur DARC.

En Afrique subsaharienne, il est admis que le paludisme soit principalement dû à *P. falciparum* et *P. ovale* et que les populations de cette zone ne soient pas infectées par *P. vivax* car ils seraient majoritairement Duffy négatifs.

Il semble que *P. vivax* soit présent à bas bruit dans plusieurs régions africaines et que le dogme de son absence en Afrique doit être remis en cause. Il est facile de comprendre que la présence de l'infection gravissime à *P. falciparum* sous estime celle du *P. vivax*, dite infection bénigne (12).

« Les progrès réalisés dans le séquençage du génome de *P. vivax* et les études d'épidémiologie moléculaire semblent accréditer la thèse de l'existence de sous-espèces de *P. vivax* selon l'origine géographique» (3).
La notion de stabilité du paludisme découle de cette propriété.

Le paludisme instable est celui où la transmission est courte avec un *Anophèle* qui ne vit pas longtemps, l'immunité acquise n'est pas très développée au sein des individus de la population avec ainsi une forte mortalité à tous les âges. Le paludisme stable lui, est rencontré dans des zones où la transmission est prolongée avec un vecteur, anthropophile, évoluant dans des conditions environnementales idéales. L'immunité de prémunition se développe rapidement mais au prix d'une mortalité infantile élevée.

Une étude réalisée en Thaïlande chez des patients porteurs d'infection à helminthes non traités, a montré qu'il existe un lien complexe entre la parasitose digestive et le paludisme à *P. falciparum* (étudié dans cet article). Elle peut être expliquer par une diminution de l'immunité des sporozoïtes et une certaine protection des accès palustres graves chez les porteurs de parasitoses digestives (13).

Les accès répétés liés à des reviviscences d'hypnozoïtes comme avec P. vivax et P. ovale décrivant une fièvre bénigne, de frissons et sueurs. Ces accès s'accompagnent d'une splénomégalie, marqueur d'une immunité de prémunition. Sa présence chez les enfants de moins de 10 ans témoigne d'une zone d'endémie palustre (indice splénique).
Le patient peut présenter des accès de reviviscence quelques mois voire quelques années après la primo-invasion, tout dépend de la charge infectante initiale et du stock d'hypnozoïtes hépatiques ainsi que de la fréquence de leur réveil.

Il n'y a donc pas d'évaluation du risque et de la fréquence possible des survenues de reviviscences.

Un accès de reviviscence correspond à un nouveau cycle érythrocytaire, et qui survient lors de la libération de merozoïtes provenant d'hypnozoïtes. C'est la schizogonie hépatique retardée.

Une recrudescence s'explique par une réapparition d'une parasitémie détectable par frottis goutte épaisse malgré un traitement bien conduit mais pour lequel le parasite a pu développer une résistance.

Une rechute parasitaire est un accès clinique à distance de la primo invasion, l'origine des parasites n'est pas bien mis en évidence (hypnozoïte ou forme érythrocytaire résistante au traitement) (3).

La répétition des accès se caractérise par une anémie progressive et une splénomégalie croissante. Quelque soit l'espèce en cause, cela explique que tout paludisme peut avoir des répercussions graves chez le sujet infecté notamment chez les enfants.

2.3 Critères de gravités des accès palustres à *P. falciparum* selon l'OMS

Les critères de gravité selon l'OMS détaillent les paludismes à *P. falciparum* ou lors de coïnfection *P. falciparum/P. vivax* responsables de la plupart des millions de décès par an.

« Le paludisme grave se définit par la mise en évidence clinique ou au laboratoire du dysfonctionnement d'un organe vital» cite l'OMS dans son rapport de la prise en charge du paludisme grave, guide pratique, 3eme édition, 2013 (2).

Les signes cliniques énoncés ci-dessous correspondent aux critères de gravité des dernières recommandations de l'OMS, citées en 2007 :

- Troubles de la conscience (y compris coma aréactif) ;
- Prostration, faiblesse généralisée rendant impossible la position assise ou debout/marcher sans assistance ;
- Convulsions répétées, à plus de deux épisodes en 24h ;
- Respiration profonde et détresse respiratoire (respiration acidosique) ;
- Œdème pulmonaire et syndrome de détresse respiratoire aigue ;
- Collapsus circulatoire ou choc, correspondant à une tension artérielle systolique inférieure à 80mmHg chez l'adulte et à 50 mmHg chez l'enfant ;
- Ictère clinique avec mise en évidence d'une hyperbilirubinémie associée ;
- Anomalies hémorragiques.

Les signes biologiques associés aux critères de gravités clinique sont :

- La parasitémie est indubitablement un facteur de risque de survenu de décès même si la relation entre parasitémie et pronostic vital dépend du degré de la transmission du palustre. Une parasitémie supérieure ou égale à 20% est toujours associée à un mauvais pronostic vital quelque soit l'intensité de transmission paludéenne ;
- Hypoglycémie (<2.2mmol/l ou <40mg/dl) ;
- Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques <15mmol/l) ;
- Anémie normocytaire profonde (hémoglobine <5g/dl et/ou hématocrite <15% chez l'enfant tandis que chez l'adulte, hémoglobine < 7g/dl et/ou hématocrite<20%) ;
- Hémoglobinurie ;
- Hyperlactatémie (lactate > 5 mmol/l) ;
- Insuffisance rénale (créatinine sérique > 265 µmol/l) ;
- Présence d'un œdème pulmonaire radiographique.

Même si le paludisme grave à *P. vivax* est moins décrit par l'Organisation Mondiale de la Santé dans ses rapports, il peut être observé dans des zones de transmission élevée où il existe une

résistance à la chloroquine, comme en Indonésie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée, ainsi que dans des zones de faible transmission, comme en Inde ou en Amérique du Sud (14).

La maladie peut évoluer vers des symptômes observés dans le cas du paludisme grave à *P. falciparum*. L'anémie profonde et la détresse respiratoire sont le plus fréquemment retrouvées tout particulièrement chez l'enfant en bas âge (2).

La fièvre est souvent plus élevée dans les cas de *P. vivax* que dans ceux à *P. falciparum*. L'évolution de *P. vivax* peut persister plusieurs années entrainant une anémie, une hypoprotidémie, des œdèmes et une perte de poids importante responsable d'une malnutrition sévère (15).

Chez la femme enceinte, *P. vivax* est responsable d'une réduction pondérale de l'enfant ainsi que d'une anémie fréquemment retrouvée (16).

Selon l'OMS, des cas graves et des décès dus au paludisme à *P. vivax* ont été rapportés dans toutes les régions endémiques. En 2015, le nombre de décès dûs au paludisme à *P. vivax* est estimé entre 1400 et 14 900 au niveau mondial, dont 1400 à 12 900 en dehors de l'Afrique subsaharienne.

Malgré ce nombre important de décès par an, il n'existe que peu d'informations sur le risque attribuable à *P. vivax* grave et de décès associé pour une population donnée (OMS 2015).

En Amérique du Sud, des cas graves d'infection à *P. vivax* ont été décrits chez des voyageurs dans les zones non endémiques du Brésil (15). De même que des accès palustres à *P. vivax* graves ont été rapportés dans des zones de transmission élevées (17).

Cependant, il n'existe à ce jour aucun critère standardisé et utilisé de façon systématique permettant de caractériser ces accès palustres à *P. vivax*.

2.4 Approche diagnostique et thérapeutique

- Méthodes diagnostiques

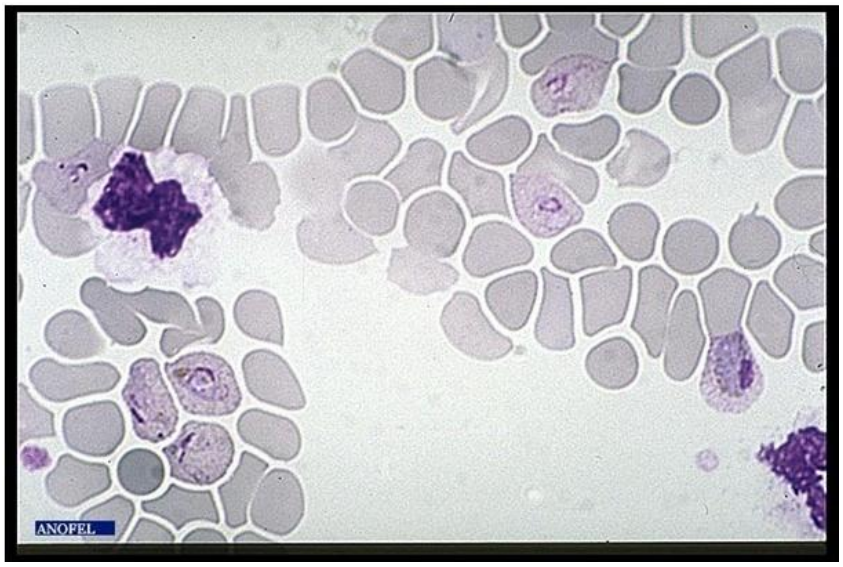
Les recommandations de 2007 associent deux techniques, le frottis mince et la goute épaisse. Elles demeurent des techniques de référence pour le diagnostic biologique du *plasmodium*, par une méthodologie simple mais précise et rigoureuse. Le but est de mettre en évidence des formes

érythrocytaire de Plasmodium sur un prélèvement de sang périphérique. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximal de 2 heures.

Le frottis mince permet l'étude morphologique des hématozoaires. Bien qu'il soit lecteur dépendant, il permet d'identifier les espèces plasmodiales. La spécificité de cette méthode est importante par la précision de l'espèce plasmodiale.

La goutte épaisse est une technique très ancienne et possède une grande sensibilité. Elle permet de détecter de très faibles charges de parasitémie, elle a un seuil de détection de 10 à 20 parasites par microlitres, ce qui correspond à une parasitémie de 0.0001%.

Figure 7- Frottis de sang. *Plasmodium vivax*. Trophozoïtes et gamétocytes (MGG*1000) (10)
source : ANOFEL-UMVF



En 2010, l'OMS a recommandé un dépistage de tous les cas suspects de paludisme. Le nombre total de test diagnostic rapide a augmenté, passant de 200 000 en 2005 à plus de 160 millions en 2013 dans le monde, alors que le nombre des examens microscopiques n'a pas évolué (estimé à 197 millions) (6).

Le Test de diagnostic rapide (TDR) est utilisé lorsque la méthode par microscope n'est pas possible. Il permet de détecter des antigènes sériques spécifiques de plasmodium par immunochromatographie, comme l'antigène Histidine Rich Protein 2 (HRP-2), spécifique à

Plasmodium falciparum, ou la Parasite Lactate Déshydrogénase, qui est une enzyme retrouvée dans les infections à *P. falciparum, P. vivax*.

Ils ont une bonne sensibilité (surtout s'ils détectent l'HRP-2 pour le *Plasmodium falciparum*) mais ils ne permettent pas de mesurer le taux de parasitémie et peuvent rester positifs jusqu'à 15 jours après la disparition du parasite dans le sang (faux positifs). Il existe aussi des faux négatifs, du à une parasitémie très faible lors de paludisme d'importation chez le voyageur sous chimioprophylaxie par exemple.

L'intérêt de son utilisation est possible à large échelle en zone d'endémie et éviterait la mise sous traitement présomptif contribuant ainsi à la sélection des souches résistantes de *P. falciparum*.

En Guyane, la difficulté d'équipement et de maintenance des microscopes ont rapidement contribuée à la distribution des TDR dans les centres de santé dès les années 2000. Il est devenu la norme standard dans tous les centres après 2007 (18).

Selon les recommandations de l'OMS, la microscopie classique par goutte épaisse et frottis sanguin est utilisée en systématique. Cependant lorsque le diagnostic microscopique est impossible comme dans les centres de santé (par manque de matériel, coupure d'électricité ou absence de personnel formé), le test de diagnostic rapide est utilisé pour la détection des antigènes sériques par bandelettes.

A l'hôpital de Cayenne, le diagnostic par biologique moléculaire est possible mais très peu utilisé.

- Traitement antipaludique et primaquine (19)

Le traitement antipaludéen dépend de plusieurs critères :

- La zone concernée
- L'âge et la présence de comorbidités chez le patient
- La présence d'une grossesse chez la femme
- L'espèce plasmodiale concernée
- La présence de critères de gravité faisant de l'infection, un accès palustre sévère

La principale difficulté rencontrée lors de prise en charge thérapeutique (curative ou prophylactique) d'une infection à plasmodium est l'émergence progressive de résistance au regard des antipaludiques et particulièrement de la chloroquine.

La chloroquine est un anti paludique très largement utilisé dans le monde durant la seconde moitié du XXème siècle, le phénomène de résistance est apparu dans les années 1960 et continue de s'élargir non seulement en termes d'intensité de résistance mais aussi à d'autres molécules et sur d'autres zones de transmissions.

La prise en charge antipaludéenne est basée sur les dernières recommandations de la dernière conférence de consensus de 2007.

L'accès palustre non compliqué est par définition une absence de signe de gravité. L'évolution est favorable et le patient guérit sans aucune séquelle.

Le rapport bénéfice/risque et l'efficacité thérapeutique permettent de choisir le traitement le plus adapté. Cinq molécules sont aujourd'hui prescrites : la quinine, la méfloquine, l'halofantrine et l'atovaquone-proguanil.

Pour les accès palustres à *P. vivax*, la chloroquine (Nivaquine®) est indiquée après certitude du diagnostic d'espèce. Elle reste encore assez efficace dans les zones de forte endémie parasitaire à *P. vivax* exceptée en Indonésie, Papouasie-Nouvelle Guinée, Thaïlande et Guyane.

Chez l'adulte, la chloroquine, comprimé de 100mg, est donnée par voie orale sur une durée de trois jours, en débutant par 6 comprimés le premier et deuxième jours puis 3 comprimés le troisième jour, ce qui correspond à une dose totale de 25mg/kg répartie sur 3 jours.

Chez l'enfant, la posologie est de 10mg/kg/jour pendant 2 jours puis 5mg/kg pour le troisième jour, la forme galénique en sirop existe pour le tout petit.

Tableau 1- Traitement du paludisme à *P. vivax* non compliqué (Source : OMS 2006) (2)

Propositions thérapeutiques	Ordonnance type pour un patient de 60 kg après un test G6PD normal
Contamination en zone de sensibilité à la chloroquine :	
Chloroquine Dose totale : 25 mg/kg/3 jours. Soit j1 : 10 mg/kg ; j2 : 10 mg/kg, j3 : 5 mg/kg	*Chloroquine (cp à 100 mg)* 6 cp le premier jour, puis 6 cp le deuxième jour, puis 3 cp le troisième jour
Primaquine 0,25 mg/kg par jour 14 jours	*Primaquine (cp à 7,5 mg)* ATU nominative 2 cp/j pendant 14 jours
Contamination en zone de faible sensibilité (Thaïlande)	
Chloroquine Dose totale : 25 mg/kg par trois jours. Soit j1 : 10 mg/kg ; j2 : 10 mg/kg, j3 : 5 mg/kg	*Chloroquine (cp à 100 mg)* 6 cp le premier jour, puis 6 cp le deuxième jour, puis 3 cp le troisième jour
Primaquine 0,50 mg/kg par jour 14 jours	*Primaquine (cp à 7,5 mg)* ATU nominative 4 cp/j pendant 14 jours
Contamination en zone de résistance (Indonésie, Papouasie-Nouvelle-Guinée)	
Mefloquine : 15 mg/kg, dose unique Primaquine : 0,50 mg/kg par jour, 14 jours	*LARIAM (cp 250 mg)* 2 cp matin et soir, un seul jour *Primaquine (cp à 7,5 mg)* ATU nominative 4 cp/j pendant 14 jours

La primaquine (classe des amino-8-quinoléines), en étant active sur les formes hépatocytaires (hypnozoïtes) prévient des accès de reviviscence. Cette propriété en fait le traitement prophylactique des accès à *P. vivax* et *P. ovale*.Sa posologie selon l'OMS est de 0.25mg/kg/jour pendant 14 jours et après 3 jours de chloroquine.

Il n'y a pas de rechute systématique et seuls quelques arguments épidémiologiques permettent de se faire une idée. Le risque de rechute d'une infection palustre est de l'ordre de 50 à 60% en Asie de Sud-Est contre 30% en Indonésie et est aux alentours de 15 à 20% dans le sous-continent indien. Le délai de survenue de la rechute est de même variable et en corrélation avec le niveau de contamination de la zone impaludée (3).

La tendance est de prescrire largement le traitement anti reviviscence par la primaquine pendant une durée non réductible de 14 jours selon l'OMS.

De plus, les cas de paludisme à *P. vivax* d'importation ayant augmenté en France du fait de l'augmentation des voyages (en Guyane) et la présence de militaires français dans les zones d'endémie, le Haut Conseil de la Santé Publique a émis un avis relatif à l'élargissement des prescriptions de primaquine. Elle est délivrée en pharmacie hospitalière sur ATU nominative et après vérification systématique de l'absence d'un déficit en G6PD.

La primaquine a commencé à être distribuée en Guyane, à partir de 2004.

Tableau 2- Recommandations thérapeutiques pour le paludisme en Guyane française en 2013 (Source OMS 2010) (20)

Therapeutic recommendations for malaria in 2013 in French Guiana				
	Plasmodium falciparum			
	Prophylaxis	Uncomplicated cases	Severe cases	*Plasmodium vivax*
1st line	Atovaquone-proguanil	Artemether-lumefantrine	Artesunate IV followed by artemether-lumefantrine	Chloroquine +/- primaquine
2nd line	Doxycycline	Atovaquone-proguanil	Quinine-doxycycline IV	

L'incertitude sur l'utilisation de la primaquine dans l'arsenal thérapeutique particulièrement en Guyane est dûe au risque d'hémolyse chez les patients déficitaires en G6PD. Principalement dans les zones isolées comme dans l'intérieur du pays guyanais, où l'acheminement des prélèvements sanguins est long et périlleux. Bien souvent le patient ne reçoit la primaquine qu'en cas de rechute ou de nouvelle infection, le temps que les prélèvements soient acheminés puis celui d'obtenir l'autorisation de la délivrance du traitement.

Le développement de tests simples pré thérapeutiques à la recherche du déficit pourrait permettre une utilisation quasi quotidienne de la primaquine, pour devenir une des solutions de prophylaxie très efficaces dans les zones impaludées.

- Chimiorésistance

Le parasite à *P. falciparum* est premier concerné par le phénomène de résistance aux antipaludiques mais des souches résistances de *P. vivax* ont été décrites.

Les premières souches chloroquino-résistances ont été décrites en 1957 en Asie du Sud est et en Amazonie. Elle atteint le continent Africain en 1980 et à ce jour, elle a envahi la totalité des zones d'endémie palustre d'Afrique.

La chloroquino-résistance correspond à la persistance de parasites asexués dans les hématies du patient 7 jours après le début du traitement considéré comme bien conduit par la chloroquine à la dose recommandée de 25mg/kg pendant 3jours.

La résistance est graduable en fonction du taux de parasitémie retrouvée et ne concerne que l'infection palustre à *P. falciparum*.

Trois seuils de résistances sont définis :

- Résistance de stade RI : disparition des parasites au 7ème jour, suivie d'une réapparition,
- Résistance de stade RII : diminution de la parasitémie,
- Résistance de stade RIII : aucune diminution de la parasitémie.

Les résistances de stade RI, RII, RIII permettent de séparer les pays infectés en 3 groupes 1, 2, 3, appelés par l'OMS les zones A, B, C. Les pays du groupe 0 étant sans paludisme recensé. Tous les pays d'Afrique sub-saharienne sont du groupe 3. Madagascar, les Comores et le Mozambique sont du groupe 3.

En Guyane française, la surveillance de la diminution de l'efficacité des médicaments est réalisée en continue depuis 1988 par le Centre national de référence pour le paludisme (CNRC), organisé par le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur guyanais(18). Depuis 2009, le CNRC travaille en collaboration avec l'unité de maladies infectieuses du CH de Cayenne pour évaluer le niveau de sensibilité sur le plan clinique, de l'arthemeter-lumefantrine pour le *P. falciparum* et de la chloroquine pour le *P. vivax*.

La Guyane se retrouve en zone 3 correspondant à une résistance élevée de *P. falciparum* à la chloroquine. Apres l'émergence d'une résistance à la chloroquine vers les années 1990, la molécule a été remplacée par la combinaison quinine et doxycycline en première ligne des accès palustres simples à *P. falciparum*. En raison de ce changement, le degré de résistance du *P. falciparum* à la chloroquine aurait nettement dû diminuer avec un retour à une sensibilité complète, seulement les raisons évoquées sont probablement l'utilisation de la chloroquine lors d'infections palustres à *P. vivax* (18).

Depuis quelques années et devant la constatation d'échecs thérapeutiques, la notion de résistances à la chloroquine du *P. vivax* est apparue.

La chloroquine reste la première indication thérapeutique du paludisme à *P. vivax* dans tous les pays à l'exception des pays où a été rapportée une chimiorésistance.
Les résistances à la chloroquine de *P. vivax* ont été documentées en Colombie, Pérou, Bolivie, Brésil, Guyana, Turquie, Ethiopie, Madagascar, Inde, Birmanie, Thaïlande, Vietnam, Indonésie, Papouasie-Nouvelle Guinée et Corée du Sud.
Dans ces zones, les thérapies sont combinées à base d'artémisinine depuis 2009 (21).

Pour évaluer la sensibilité des *Plasmodium*, il faut réaliser des tests in vitro et in vivo et la recherche de marqueurs moléculaires spécifiques.
Ces méthodes sont bien adaptées à *P. falciparum* mais la culture du *P. vivax* reste encore très difficile et ne permet pas de réaliser de nombreux échantillons in vitro. Les tests in vivo sont difficilement interprétables en raison de la présence d'hypnozoïtes et de la clinique parfois peu spécificique de *P. vivax* (3).

Le typage moléculaire des souches parasitaires permet de distinguer la rechute du nouvel épisode palustre, sans permettre d'exclure la possibilité d'un accès de reviviscence dans le cas du *P. vivax*.
Si l'épisode survient dans les deux semaines après un traitement bien conduit, il est probable qu'il s'agisse plutôt d'un cas de résistance palustre. Si l'épisode survient au-delà de ces deux semaines, la distinction est considérée comme difficile et les tests in vitro et typages moléculaires sont intéressants à réaliser.

La plupart des études ne mentionnent pas le dosage de chloroquine dans le sang lors des épisodes, ce qui rend difficile l'interprétation complète du phénomène (3).
Enfin, certaines études ont commencé à mettre un lien entre le typage moléculaire et la résistance à certaines molécules pour le *P. vivax*.

A ce jour, en comparaison avec *P. falciparum*, *P. vivax* est moins sensible à la mefloquine et plus sensible aux dérivés de l'artemisinine. L'amiodaquine est efficace mais les effets secondaires limitent son utilisation. La quinine est réputée pour être efficace même sur les souches considérées comme chloro-résistantes.

Il est possible de faire un parallèle entre les cas graves de paludisme à *P. vivax* rapportés en Nouvelle-Guinée et la résistance de *P. vivax* signalée. Cette résistance aux antipaludiques pourrait être elle-même considérée comme un conducteur de gravité dans les zones où la transmission de *P. vivax* est particulièrement plus importante que celle du *P.falciparum* (22).

3. Epidémiologie mondiale et guyanaise du paludisme

3.1 Epidémiologie du paludisme (rapport 2015 OMS)

En 2015, 214 millions de cas de paludisme ont été enregistrés contre 262 millions en 2000, soit une baisse du nombre de cas de paludisme estimée à 18%.

Sur le plan mondial, l'incidence du paludisme en tenant compte de la croissance démographique aurait diminué de 37% entre 2000 et 2015 selon les chiffres de l'OMS. 57 des 106 pays où la transmission était active en 2000 ont réduit l'incidence de la maladie de plus de 75%. D'après les estimations, 18 autres pays ont également fait baisser l'incidence du paludisme de 50 à 75%. Les diminutions les plus rapides ont été observées en Asie centrale et orientale.

Le rapport intitulé « *Achieving the Malaria Millennium Development Gaol Target* » (23), publié en 2015, montre que la cible des objectifs du millénaire pour le développement (OMD), consistant à « avoir maîtrisé le paludisme et commencé à inverser la tendance » a été atteint « de manière convaincante ».

Il est estimé encore malgré les plans de lutte à l'échelle mondiale que, 3,2 milliards de personnes environ (soit prés de la moitié de la population mondiale) reste exposés au risque de contamination du paludisme. En 2015, 97 pays et territoires étaient confrontés à une transmission continue du paludisme.

Le paludisme à *P. vivax* est un problème de santé publique important car il est très largement réparti sur tous les continents sauf en Afrique tropicale. Il représente les deux tiers des cas de paludisme dans le monde. L'OMS estimerait environ 130 à 390 millions de nouveaux cas de *P. vivax* chaque année.

En 2015, 13.8 millions de cas de *P. vivax* sont comptés dans le monde dont la moitié des cas de paludisme hors continent africain. La plupart des accès palustres à *P. vivax* a été recensé essentiellement en Asie du sud-est (74%), dans les pays de l'est méditerranéen (11%) et en

Amérique du sud (10%). Trois pays (Ethiopie, Inde et le Pakistan) enregistrent à eux seuls plus de 80% des cas de paludisme à *P. vivax* de cette même année.

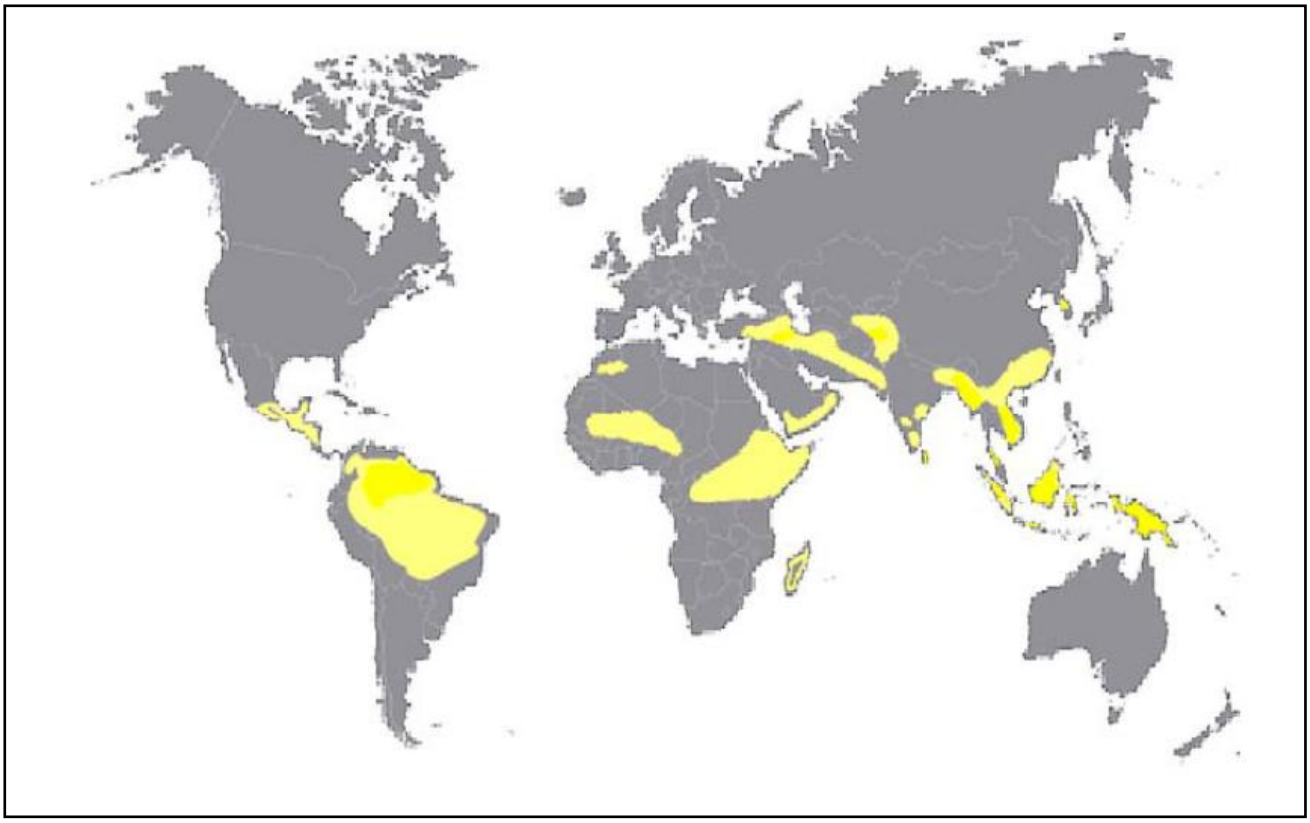
En Amérique du sud, le bassin amazonien est la zone la plus touchée du continent, même si *P. vivax* est transmis jusqu'aux contreforts des Andes au Pérou et en Bolivie. En Amérique centrale, la transmission concerne surtout le Guatemala où il est majoritaire par rapport au *P.falciparum*.

Le continent asiatique est entièrement touché par le *P. vivax*. Au Moyen orient, la transmission est en augmentation ces dernières années dans des pays tels que l'Afghanistan, le Tadjikistan et l'Azerbaïdjan. Quelques cas sporadiques sont décrits sur le pourtour méditerranéen, en Algérie, en Egypte et au Sud marocain. Le continent australien est aussi touché par *P. vivax*. De même que l'Indonésie, la Papouasie Nouvelle Guinée et les Iles Salomon où l'on décrit des cas graves de paludisme à *P. vivax* ces dernières années avec notion de résistance aux antipaludéens.

L'apparition de résistance pourrait expliquer de nouvelles modifications épidémiologiques du paludisme à *P. vivax* dans un avenir proche.

Figure 8- Représentation des principales zones de transmission de *P. vivax*

(L'intensité de la transmission est liée à l'intensité de la couleur) (Source Picot S. 2010) (3)



Des cas graves et de décès dus au paludisme à *P. vivax* ont été rapportés dans toutes les régions endémiques. En 2015, le nombre de décès dûs au paludisme à *P. vivax* est estimé entre 1400 et 14 900 à l'échelle mondiale, dont 3.5 à 16% des cas hors Afrique subsaharienne.

Trop peu d'informations sur le risque attribuable exclusivement au *Plasmodium vivax* permettent de recenser de façon réelle le nombre de cas et de décès liés au parasite dans les régions endémiques.

- Le paludisme d'importation (24)

Selon le Centre national de référence du Paludisme (CNR), un total de 2299 cas de paludisme sur le territoire français métropolitain a été déclaré en 2014, dont deux étaient présumés autochtones aéroportuaires. Le nombre de cas d'importation a été estimé à environ 4370 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine.
L'année 2014 a donc confirmé la tendance de 2013 avec une augmentation des cas de paludisme importés sur le territoire, contrairement à l'évolution mondiale des recensés en diminution.
Ces chiffres contradictoires avec la situation mondiale font appel à l'augmentation du nombre de convois militaires envoyés sur les zones de conflits, aux voyageurs de plus en plus importants mais aussi à leurs nouveaux comportements s'exposant à de nouveaux risques comme une expédition en zone forestière pouvant exposer à des espèces d'Anophèles diurnes.

Une augmentation de 8% des cas par rapport à l'année 2013 est observée. Ils sont dûs majoritairement à l'espèce *Plasmodium falciparum* (86%) et observés principalement chez des sujets d'origine africaine (76.5%) résidant en France ou arrivant d'Afrique.
Un accès de *Plasmodium knowlesi* a été diagnostiqué chez un voyageur au retour de Sumatra (Indonésie) séjour en forêt au contact des singes et d'évolution favorable sous chloroquine.

En ce qui concerne le *Plasmodium vivax,* environ 150 cas sont déclarés en France chaque année d'après le CNR, soit environ 5% des cas de paludisme.

L'incidence de *P. vivax* correspond entre 40 et 60% des cas de paludisme d'importation selon des études américaines et canadiennes. Cette différence majeure peut s'expliquer par un grand nombre de voyages vers l'Asie du Sud est et l'Amérique du sud de ces populations (25).

3.2 Incidence et prévalence du paludisme à *P. vivax* en Guyane

Le paludisme est un problème de santé publique en Guyane française. C'est une des régions d'Amérique du sud les plus touchées et où l'endémie palustre est la plus élevée avec le Brésil, le Venezuela et la Colombie (26).

Dans les années 90, le schéma d'incidence sur le territoire n'a pas beaucoup évolué avec un taux rapporté de 26 cas pour 1000 habitants et environ 3500 cas symptomatiques. C'est à partir des années 1990 que la Guyane devient un des territoires d'Amérique du sud les plus touchés.

A partir des années 2000, une recrudescence de la maladie (+100% et +390% respectivement *P. falciparum* et *P. vivax*) a été étudiée dans les régions de l'intérieur du pays et particulièrement dans la région est du territoire. Les villages le long du fleuve de l'Oyapock furent considérés comme une zone de haut risque de transmission paludéenne, particulièrement pour les enfants.

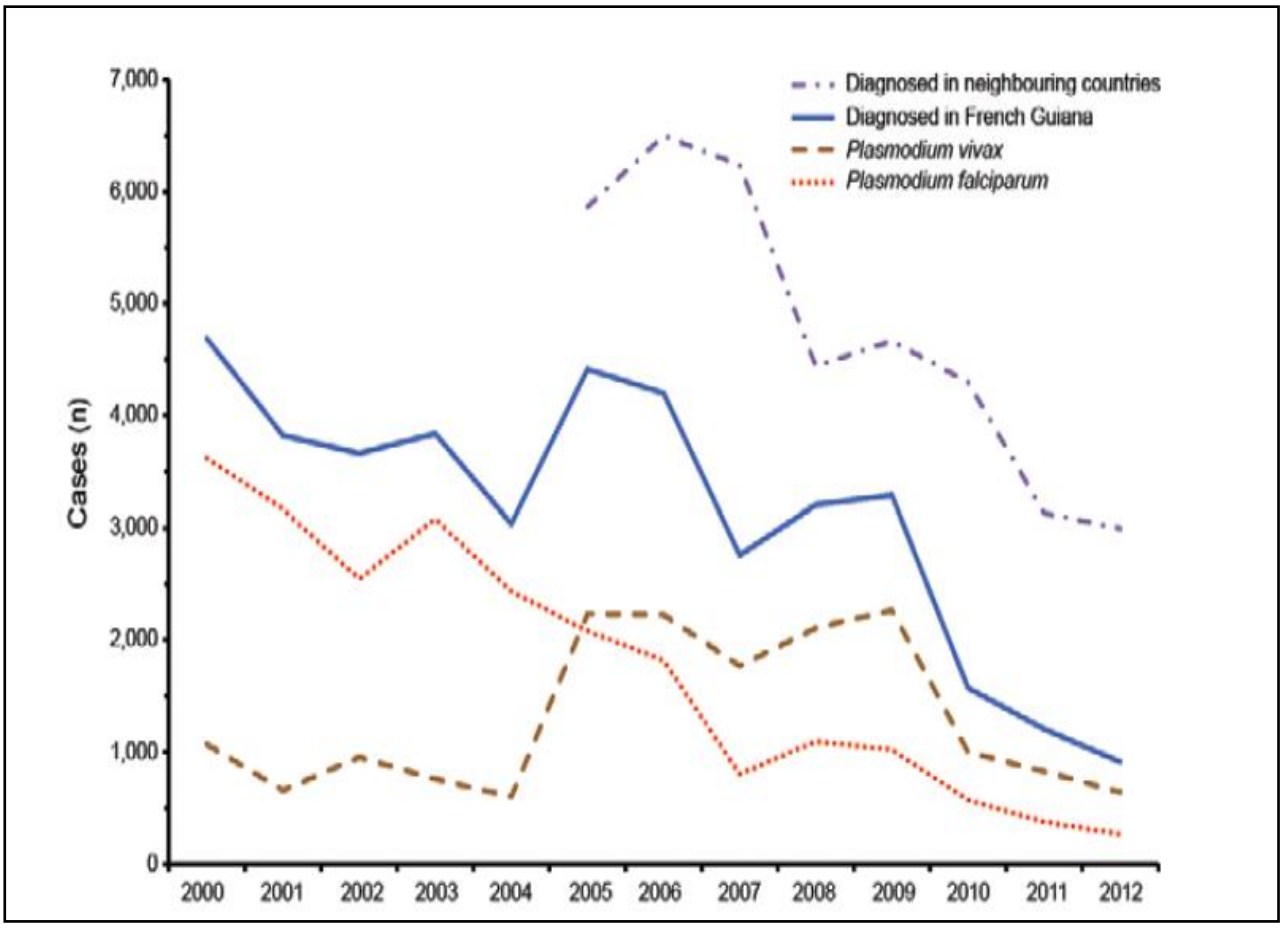
Au cours des 10 dernières années, l'épidémiologie du paludisme en Guyane s'est transformée avec le changement de stratégie mondiale et de contrôle du paludisme appliqué sur le bouclier guyanais. En 2005, l'incidence du *P. vivax* était supérieure à celle du *P. falciparum* et en 2012, cette espèce est responsable de 70% des cas de paludisme du territoire (18).
Particulièrement dans la région de l'intérieur des terres (Saul, Cacao, Regina) et orientale (St Georges de l'Oyapock et Camopi) où l'incidence général en 2013 a atteint 55.2 cas pour 1000 habitants.

Les caractéristiques de cette population atteinte de paludisme et vivant dans la zone d'Oyapock relèvent de quelques similitudes avec celle travaillant sur les mines d'or. C'est une population jeune en âge de travailler (incidence de 5 cas de paludisme symptomatique par millier d'habitants pour les personnes âgées entre 18 et 34 ans comparant à une incidence de 2.4 à 2.7 pour ceux âgés de 6 à 17 ans et de 35 à 59 ans respectivement).

A ce jour, les taux d'incidence du paludisme en Guyane française sont parmi les plus élevés sur le continent. Cela peut aussi être expliqué par les activités humaines accrues pouvant favoriser la transmission du paludisme (26).

En parallèle avec l'histoire épidémiologique paludéenne de la Guyane française, le Brésil a vu sa situation évoluer à partir de 1990, avec une prédominance record des cas dus à *P. vivax* atteinte en 1999 (82.4% des cas contre seulement 18.6% dus à *P. falciparum*).

Figure 9- Nombre de paludisme en Guyane française entre 2000 et 2012 (18)



Au Brésil dans l'état d'Amapá limitrophe à la Guyane française, 30% des personnes infectées travaillent dans l'exploitation aurifère. En Guyane, beaucoup de patients présentant des symptômes paludéens sont d'origine brésilienne. Il a été recensé un nombre important de cas (3000 cas en 2012) diagnostiqués au Suriname et au Brésil en provenance de territoire guyanais (18).

Ces caractéristiques mettent en évidence l'existence d'une corrélation entre une population mobile dans des zones d'endémie difficile d'accès se superposant avec les territoires aurifères guyanais.

L'activité minière d'or est un des facteurs responsables des niveaux élevés de mobilité humaine à travers l'ensemble du bouclier guyanais et a un impact sur la situation du paludisme dans cette région.

Cependant, les politiques nationales pour les mines d'or diffèrent selon le pays concerné. Au Suriname, les autorités prennent en compte le risque de contamination du paludisme et ont

adapté leur programme d'élimination du paludisme pour diagnostiquer et traiter la population sur place, dans les mines ou dans un laboratoire spécial situé à Paramaribo, spécifiquement adaptée aux besoins des travailleurs miniers.

En Guyane française, les contrats légaux d'activités aurifères sont rares et les contrats clandestins sont totalement désapprouvés. L'implication du gouvernement français va donc plus dans le sens d'une lutte contre les activités minières qu'en faveur d'un programme de lutte et de prévention du paludisme pour les populations victimes de maladies vectorielles occupants ces régions.

Dans ce contexte et malgré une forte relation entre le taux de transmission et l'activité minière sur le territoire guyanais, il est difficile de mettre en œuvre un plan de lutte contre le paludisme régional.

Néanmoins, une étude menée par le Centre d'Investigation Clinique de Cayenne est en cours (données non publiées) afin d'atteindre ces populations pour étudier et dépister le paludisme dans les sites aurifères.

Cette transmission du paludisme se caractérise aussi par l'automédication d'antipaludéen pouvant être responsable de résistances émergentes. Elles ont déjà été décrits pour l'association artéméther /luméfantrine au Suriname et en Guyane (18).

Selon l'InVS entre janvier et mi-juillet 2016 (24), plus de 100 accès palustres ont été enregistrés dont 77% étaient dûs à *P. vivax* et 23% à *P. falciparum.* En moyenne, 8 accès ont été recensés chaque semaine durant cette période.

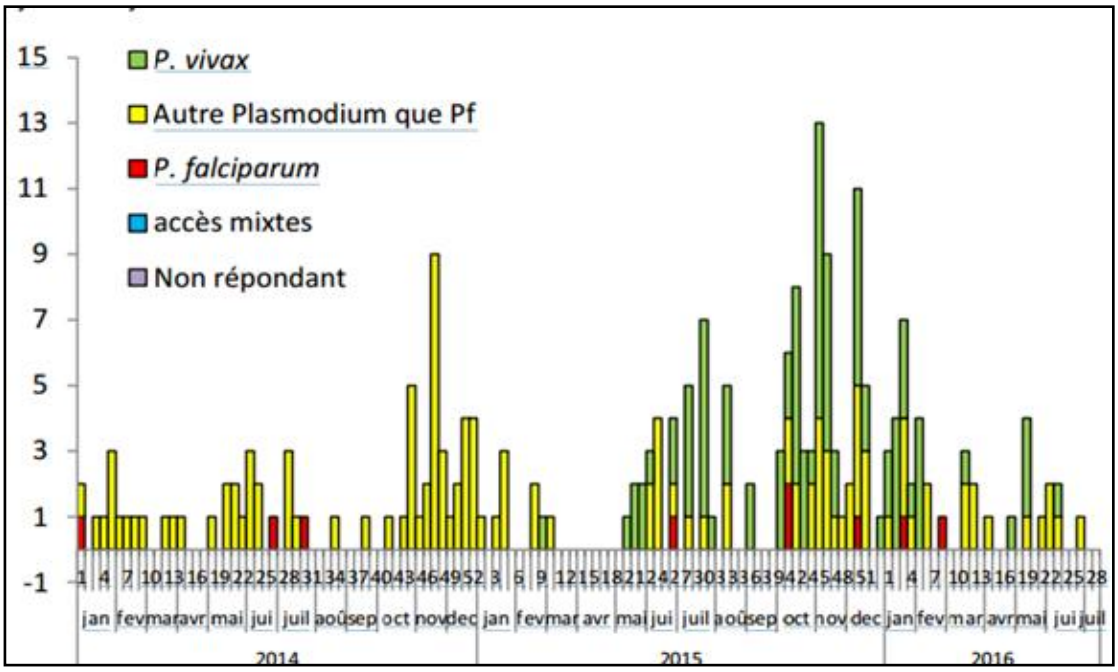
D'une façon générale, l'activité liée au paludisme est calme depuis le début de l'année 2016. Les communes regroupant le plus grand nombre d'accès palustres et de contamination sur cette période sont Maripasoula et St Georges de l'Oyapock, avec une augmentation de la transmission paludéenne à Trois-Sauts depuis le début de l'année. *P. vivax* est depuis 5 ans l'espèce majoritairement diagnostiquée pour les accès palustres au Centre hospitalier de Cayenne (27).

La zone de Kourou (Sinnamary - Macouria - Montsinery-Tonnegrande - Iracoubo) a enregistré 8 accès palustres (2acces/semaine) dont 7 dûs à *P. vivax*. Parmi ces accès, 6 concernaient des militaires. Un site d'orpaillage situé aux alentours de Saül a été identifié comme lieu présumé de contamination pour l'un des 8 accès palustres.

L'activité paludéenne à Saint Georges a recensé 11 accès au total durant cette période, tous étaient dûs à *P. vivax* et parmi eux 8 concernaient des enfants dont 6 avaient moins de 6 ans. 5 d'entre eux avaient par ailleurs eu 2 accès palustres à *P. vivax* durant les 12 derniers mois (Figure 10).

Figure 10- Surveillance hebdomadaire du nombre d'accès palustres diagnostiqués par le CDPS de Saint Georges, janvier 2014 à juillet 2016

(Source : Cire Antilles-Guyane, données : Département des CDPS-CHAR)



3.3 Accès palustres graves à *P. vivax*

Le paludisme à *Plasmodium vivax* a longtemps été négligé en raison de l'absence supposée d'accès palustres graves à *P. vivax* ainsi qu'une difficulté à maintenir vivant le parasite dans des milieux de culture responsable d'une limitation lors de l'évaluation de la résistance de *P. vivax* aux antipaludiques.

On décrit schématiquement *P. falciparum* comme potentiellement responsable de formes graves, sans récurrence possible, tandis qu'on associé à *P. vivax* des accès toujours bénins, mais avec des récurrences.

L'accès palustre à *P. vivax* se traduit par de la fièvre et une parasitémie moins importante que celle du paludisme à *P. falciparum* avec des complications cliniques rares. Plusieurs études, toutes régions du monde confondues ont pourtant décrit des accès graves à *P. vivax*.

Il a été constaté en Amazonie brésilienne à partir des années 80, et simultanément à une augmentation de la prévalence du *P. vivax*, une tendance progressive des complications cliniques inhabituelles chez des patients infectés par ce parasite ainsi qu'un taux d'hospitalisation égale à celui des infections à *P. falciparum*. De 1998 à 2002, 33 décès liés à une infection à *P. vivax* ont été déclarées au Brésil (28).

Toujours dans la même région, 17 autopsies ont été réalisées sur 19 personnes décédées avec un diagnostic clinique d'infection à *P. vivax* de 1996 à 2010. 13 examens ont révélés que la mort pouvait être attribuée à l'infection à *P. vivax* (29).

Une étude péruvienne publiée en 2014 dans l'American Journal of Tropical Medicine and Hygiene a rapporté 81 cas d'accès palustres à *P. vivax* répondant aux critères de l'OMS d'un paludisme grave entre 2008 et 2009 dans une zone de transmission exclusive de *P. vivax*. 28 de ces 81 patients, âgés de 26 à 38 ans principalement, ont présenté une anémie sévère (57%), un choc hypovolémique (25%), un syndrome de détresse respiratoire aigue (21%), une insuffisance rénale aigue (14%) et un tableau clinique de neuropaludisme (11%) ; 2 décès ont été rapportés (30).

Une revue de la littérature publiée dans Malaria Journal en 2012 souligne l'existence d'anémies profondes lors d'accès palustres à *P. vivax* décrites en Amazonie Brésilienne, considérée comme une zone de faible à modérée risque de transmission et en Asie du Sud-est, où le risque de contamination est plus élevé.

Elle a permis de recenser depuis 1987, 27 articles, 28 résumés d'événements scientifiques et 13 thèses décrivant quelques cas compliqués de paludisme à *P. vivax*. La plupart des informations communiquées n'ont été décrites qu'à partir de petites séries de cas de patients depuis des états brésiliens d'Amazonie. Les complications cliniques fréquemment retrouvées sont l'anémie, la

thrombopénie, l'ictère et le syndrome de détresse respiratoire aigue présents dans tous les groupes d'âges (33).

L'existence d'accès graves ou atypiques à *P. vivax* fait évoquer l'hypothèse d'un lien avec la chimiorésistance à la chloroquine. Une étude indienne publiée en 2003 a ainsi fait le rapprochement entre des présentations cliniques atypiques et graves et l'étude du profil de sensibilité à la chloroquine du *P. vivax*. Il en ressort que le paludisme à *P. vivax* peut présenter des formes atypiques comme des migraines, des éruptions cutanées urticariantes, des bradycardies extrêmes, une hypotension orthostatique, mais il peut aussi se compliquer d'atteinte cérébrale, d'anémie sévère, d'un ictère, d'une thrombopénie qui miment le tableau d'un accès palustre grave à *P. falciparum*. 2% des patients ayant développé des formes atypiques ou formes graves de paludisme à *P. vivax* ont présenté une résistance à la chloroquine (31).

ETUDE DES ACCES PALUSTRES A PLASMODIUM VIVAX ACCOMPAGNÉS D'ANEMIE PROFONDE

OBJECTIFS DE L'ETUDE

A la lecture de ces articles, l'une des formes les plus fréquentes d'accès palustre grave à *P. vivax* est l'anémie profonde. C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier spécifiquement ce paramètre parmi les accès à *P. vivax* pris en charge à Cayenne, d'autant que les accès palustres graves à *P. vivax* n'ont jamais été étudiés en Guyane à notre connaissance.

L'objectif principal est d'étudier les déterminants épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients présentant une anémie profonde au cours d'un accès à *P. vivax.*

L'objectif secondaire est de déterminer la fréquence et l'incidence de l'anémie profonde au cours des accès palustres à *P. vivax.*

SCHEMA D'ETUDE

Il s'agit d'une étude quantitative non interventionnelle, observationnelle, monocentrique cas-témoin appariée

1 Population d'étude

La population source choisie correspond à tous les patients ayant consulté au Centre Hospitalier de Cayenne (CHC) en Guyane entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014 et pour qui, le diagnostic microbiologique de paludisme à *Plasmodium vivax* était positif.

2 Critères d'inclusion et définition des cas

Le paludisme à *Plasmodium vivax* a été diagnostiqué au laboratoire de parasitologie-mycologie du CH de Cayenne par diagnostic direct au microscope, frottis sanguin et goutte épaisse, qui sont les deux méthodes de référence selon l'OMS.

Les autres tests biologiques n'avaient pas été utilisés de manière systématique mais seulement en cas de difficultés diagnostiques et lors de l'identification de l'espèce parasitaire. Ces tests n'ont pas été précisés dans les données.

Ont été inclus dans l'étude les patients présentant un accès palustre à *P. vivax* sans infection par *P. falciparum* associée et présentant un taux d'hémoglobine strictement inférieur à 7 g/dl et/ou un taux d'hématocrite inférieur à 20%, trois jours avant ou après le diagnostic microbiologique initial de paludisme.

A ce jour, il n'existe pas de consensus international concernant les critères de gravité du paludisme à *P. vivax.* Il a été appliqué par extension et comme déjà retrouvé dans la littérature, les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* déterminés par l'Organisation Mondiale de la Santé et dont les derniers sont issus des recommandations de 2007 énoncées par la SPILF.

Selon l'OMS, l'anémie correspond chez l'adulte à un taux d'hémoglobine strictement inférieur à 7g/dl ou un taux d'hématocrite strictement inférieur à 20% et chez l'enfant a un taux strictement inférieur à 5g/dl ou un hématocrite strictement inférieur à 15%.

- Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Les patients n'ayant pas eu d'hémogramme les trois jours avant ou après le diagnostic de paludisme à *P. vivax* confirmé par les méthodes de référence
- Les coïnfections plasmodiales à *P. vivax/P. falciparum,*
- Les patients pour lesquels le dossier médical était absent ou introuvable,
- Les patients ayant une cause d'anémie évidente autre, telles que liées à des interventions chirurgicales avec saignements per-opératoires.

3 Choix de la population

La population témoin, a été définie comme des patients n'ayant pas d'anémie. Pour éviter tout chevauchement de population, les témoins ont été choisis comme ceux ayant un accès palustre à *P. vivax* et un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl.

Deux témoins pour un cas ont été recueillis afin d'augmenter la puissance des résultats. Ces témoins ont été appariés sur la date de diagnostic pour atténuer les variations possibles liées aux méthodes diagnostiques sur la période 2007 à 2014.

Les données sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques ont été recueillies à l'aide d'une même grille d'évaluation appliquée aux dossiers cas et aux dossiers témoins. La fiche de recueil de données est présente dans les annexes ci-dessous.

4 Recueil et analyse des données

Les données décrites plus haut ont été recueillies sur des fiches de recueil de données papier puis la base de données a été créée à partir du logiciel Microsoft Excel.

La population a été identifiée à partir du listing des patients paludisme *P. vivax* positif du laboratoire de parasitologie-mycologie du CHC, logiciel Hexalis®, puis sélectionnée à partir des données de taux d'hémoglobine et d'hématocrite du laboratoire de biochimie, via le logiciel DMU-NET®.

Les données socio-démographiques et cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux du logiciel Cora® du CHC.

Les variables qui ont été prise en compte pour l'analyse descriptive étaient : le sexe, la date de naissance, la commune de résidence, l'origine ethno-géographique, la durée d'hospitalisation, les antécédents médico-chirurgicaux (dont obstétricaux pour les femmes) la présence d'un traitement habituel, le nombre antérieur d'accès palustre (s), la présence d'une chimioprophylaxie, l'histoire de la maladie avec la date de début des symptômes (dont la fièvre), les signes fonctionnels et cliniques à l'admission, le bilan biologique initial, l'espèce plasmodiale avec la parasitémie, la présence de gamétocytes, la présence d'un traitement antipaludéen avant la confirmation diagnostique, la présence d'une coïnfection bactérienne, parasitaire ou virale, l'évolution clinique et biologique durant l'hospitalisation, le type de traitement antipaludéen, la durée et la voie d'administration, la présence d'autres critères de paludisme grave autre que l'anémie selon l'échelle d'accès palustre à *P. falciparum* de l'OMS, les dates et la quantité de transfusion sanguine associée, enfin l'évolution si connue avec notion de reviviscence, rechute et/ou mise sous primaquine.

Le taux de parasitémie a été identifié en 5 classes parasitaires. La classe 1 présente un taux de parasitémie inférieure à 0.00125%, la classe 2 correspond à un taux entre 0.00125 et 0.0125%, la classe 3 entre 0.0125 et 0.125%, la classe 4 est comprise entre 0.125 et 1.25% et la classe 5 correspond à un taux de parasitémie supérieure à 1.25%.

- Analyse statistique des données

Les données du groupe des patients présentant une anémie profonde au cours d'un accès à *P. vivax* ont été comparées à un groupe témoin de patient sans anémie au cours d'un accès à *P. vivax*.

Les deux groupes ont été comparés en analyse uni et bivariée de façon à mettre en évidence les variables significativement associées à l'anémie profonde au cours des accès palustres à *P. vivax*.

Les variables quantitatives, telles que les paramètres biologiques ont été étudiées en calculant les médianes et les espaces interquartiles puis comparées par le test de Kruskal-Wallis.
Dans un second temps, ces variables ont été transformées en variable qualitatives binaires à partir des seuils du laboratoire de l'hôpital et/ou les seuils généralement admis dans la littérature médicale.
Pour permettre une analyse en régression logistique, la plupart des variables continues ont été transformées en variables catégorielles. Les cut-offs pour les critères biologiques ont été testés plusieurs fois à travers des valeurs normales du laboratoire d'hématologie et de biochimie de Cayenne mais aussi en rapport avec les critères de sepsis sévère selon l'OMS.

Les variables catégorielles du groupe cas ont été comparées à celles du groupe témoin par une analyse uni variée, par régression logistique appariée, permettant de mettre en évidence des variables significativement associées aux anémies profondes au cours des infections à *P. vivax*. Pour les variables catégorielles pour lesquelles il y avait un nombre de données manquantes trop importantes, ne permettant pas d'utiliser un test apparié, le test de chi2 a été utilisé.

Les variables retenues pour le modèle multivarié ont été les variables ayant un $p<0,2$ en analyse univariée. N'ont été inclues dans le modèle les variables avec 10% ou plus de données manquantes, ainsi que les données de l'examen clinique, dont le recueil est trop aléatoire en rétrospectif. L'analyse multivariée a été réalisée selon un modèle de régression logistique pas à pas descendante manuelle. A chaque étape, a été retirée du modèle la variable ayant le p le plus élevé au LR-test. Le modèle final sera retenu quand toutes les variables seront statistiquement significative au seuil de $p<0,05$. Plusieurs modèles ont été testés. Ainsi un premier modèle prenant en compte principalement les variables démographiques a été élaboré, de façon à mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques indépendamment associées aux patients présentant une anémie profonde au cours des accès à *P. vivax*. A ensuite été réalisée une analyse multivariée

prenant exclusivement en compte les variables biologiques, avec un modèle forçant sur les variables sexe et âge.

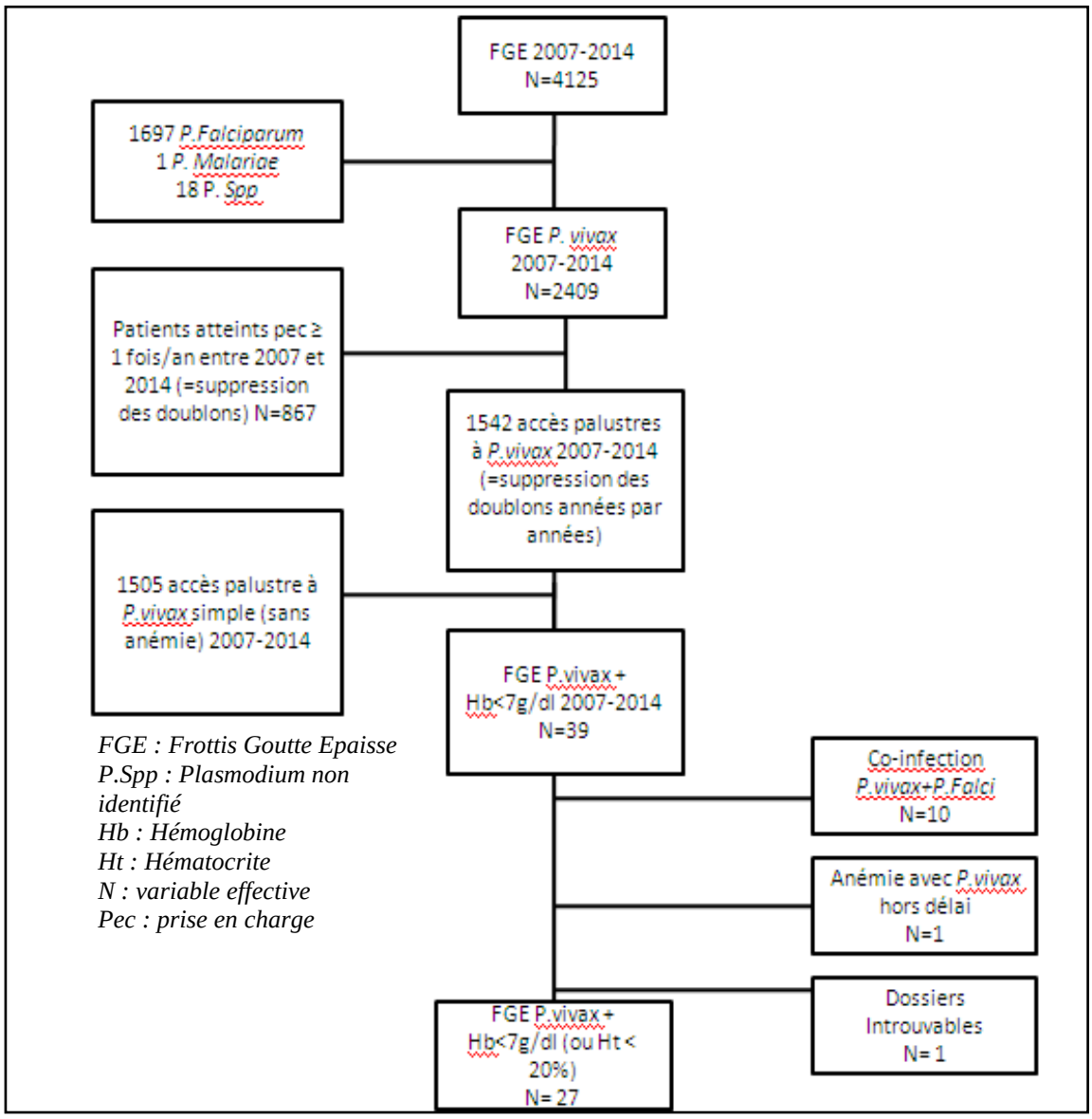
5 Aspect éthique

La Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) autorise l'utilisation anonyme des données des dossiers hospitaliers lors d'études rétrospectives monocentriques au sein de l'Hôpital de Cayenne.

RESULTATS DE L'ETUDE

1 Prévalence et incidence de l'anémie profonde au cours de l'accès à *P. vivax*

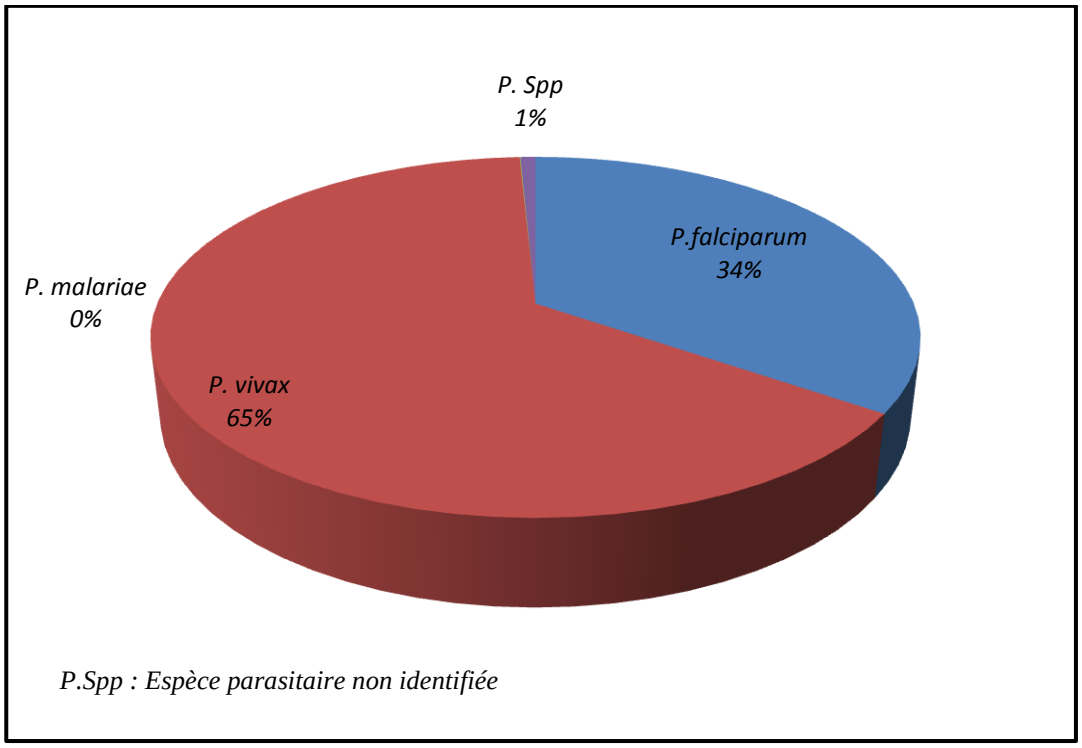
Figure 11- Flow-chart (ou diagramme des flux) de l'étude



Sur la période d'étude, ont été identifiés 4125 accès palustres au laboratoire du CHC parmi lesquels, après suppression des doublons, 1542 accès à *P. vivax* dont 27 patients présentant une anémie profonde au cours d'accès palustres à *P. vivax* après application des critères d'exclusion

(voir figure 11). Ceci représente une moyenne de 3,8 cas par an (27 sur 7 ans) au CHC et 27/1542 soit 1,75% des accès palustres à *P. vivax*. Parmi ces accès palustres à *P. vivax*, 1505 d'accès palustres sans anémie sévère ont été diagnostiqués. 12 dossiers ont été exclus dont 10 accès pour coïnfections plasmodiales *P. vivax/P. falciparum*, 1 dossier introuvable et 1 dossier pour lequel l'anémie était supérieure à 3 jours après confirmation du diagnostic de paludisme

Figure 12- Répartition des accès palustres selon les espèces parasitaires de 2007 à 2014



2409 accès palustres à *P. vivax* ont été diagnostiqués entre 2007 et 2014 au Centre Hospitalier de Cayenne, 1697 accès à *P. falciparum* et 19 coïnfections plasmodiales (dont 1 accès à *P. malariae*).

Figure 13- Accès palustres à *P. vivax* entre 2007 et 2014

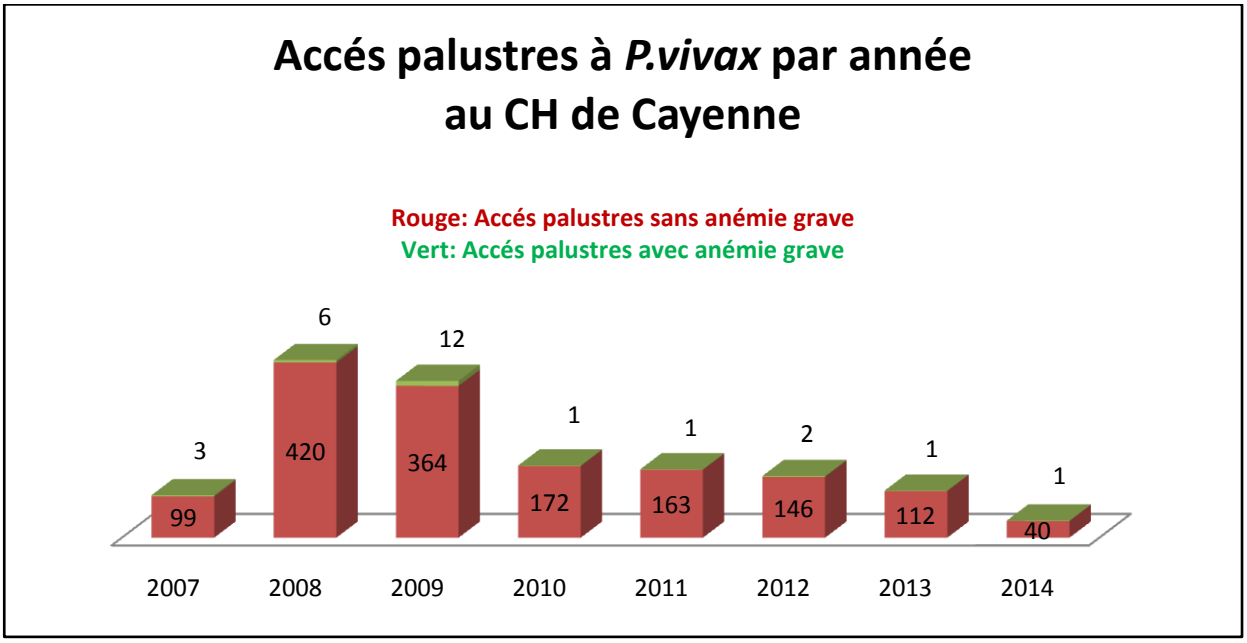
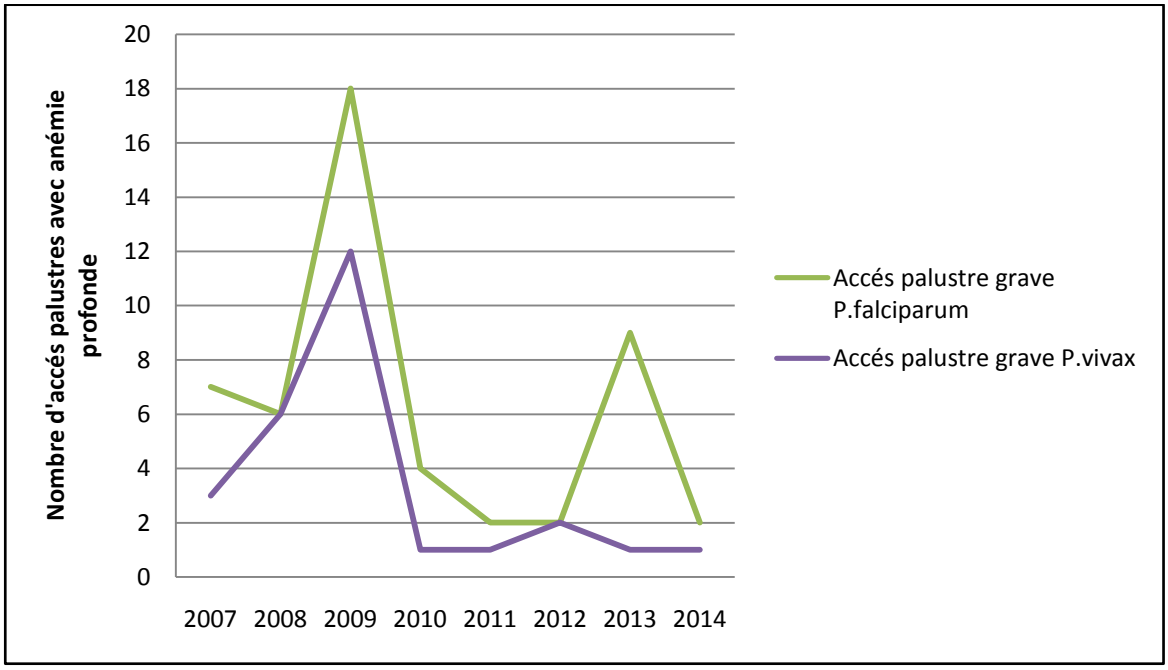


Figure 14- Accès palustres avec anémie profonde par espèce parasitaire



On constate une décroissance progressive du nombre d'accès palustres annuels sur la période d'étude, ce qui correspond à la tendance constatée en Guyane ces dernières années.

2 Caractéristiques et déterminants associées à l'anémie profonde au décours d'un accès palustre à *P. vivax*

❖ ANAYSE UNI ET BIVARIEE

2.1 Déterminants sociodémographiques

- Âge

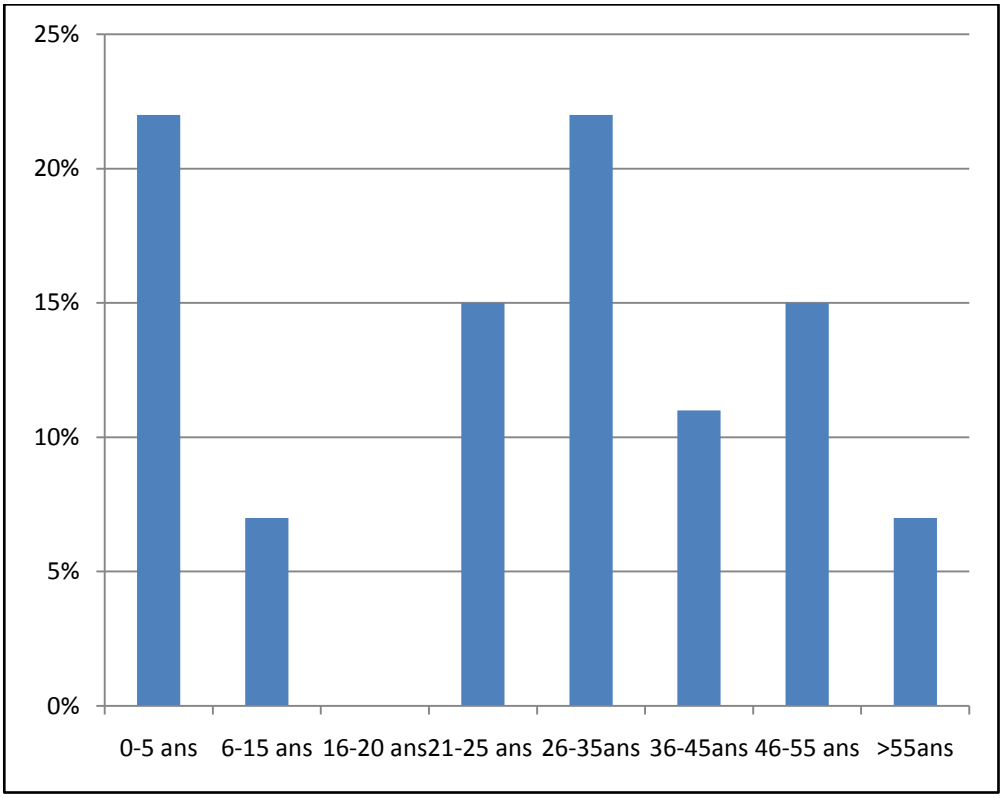
Tableau 3- Répartition de la population selon l'âge- Variables continues

Age (années)	médiane	interquartile 25-75	minimum-maximum	p
Population avec anémie (N=27)	26	9 - 43	0,5 -76	0,05
Population sans anémie (N=54)	35	23 - 45	7 - 69	-
Population totale (N=81)	31	21 - 45	0,5 - 76	-

La population avec anémie était plus jeune que celle de la population témoin.
La médiane d'âge pour le groupe témoin est de 35 ans contre 26 ans dans le groupe des patients ayant présentés une anémie profonde.
22% (6/27) de la population avec anémie avait moins de 5 ans, ce qui correspond à l'un des groupes les plus touchés avec celui des 26-35 ans (6/27 cas soit, 22%) (Figure 15).
La médiane d'âge était de 26 ans et l'interquartile 25-75 situé entre 9-43 ans (p : 0.0514). Le plus jeune avait 6 mois et le plus âgé avait plus de 76 ans.

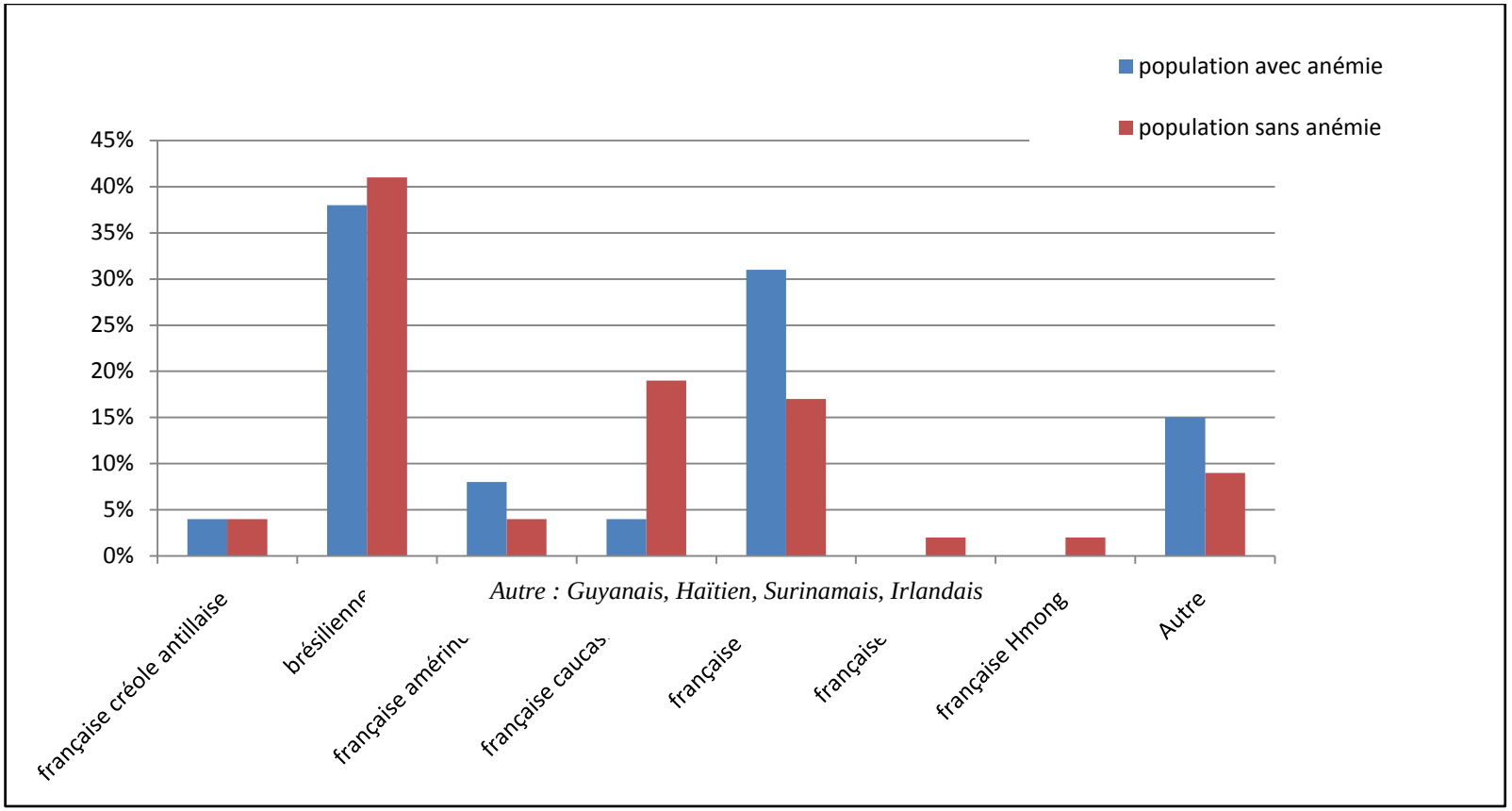
Au sein de la population de cas, il existait un sex ratio H/F de 1.1 (14 hommes pour 13 femmes), les hommes représentent 52% des patients. Les femmes sont significativement plus représentées dans le groupe de patients avec anémie que dans le groupe témoin avec un indice de significativité à 0.033, odds ratio à 0.23 (IC 95% : 0.06-0.89) (Tableau 5).

Figure 15- Répartition de la population avec anémie selon les tranches d'âge



- Origine ethno-géographique

Figure 16- Répartition des accès palustres par origine ethno-géographique



- Commune de résidence

Tableau 4- Répartition de la population d'étude selon les communes de résidence- variables catégorielles

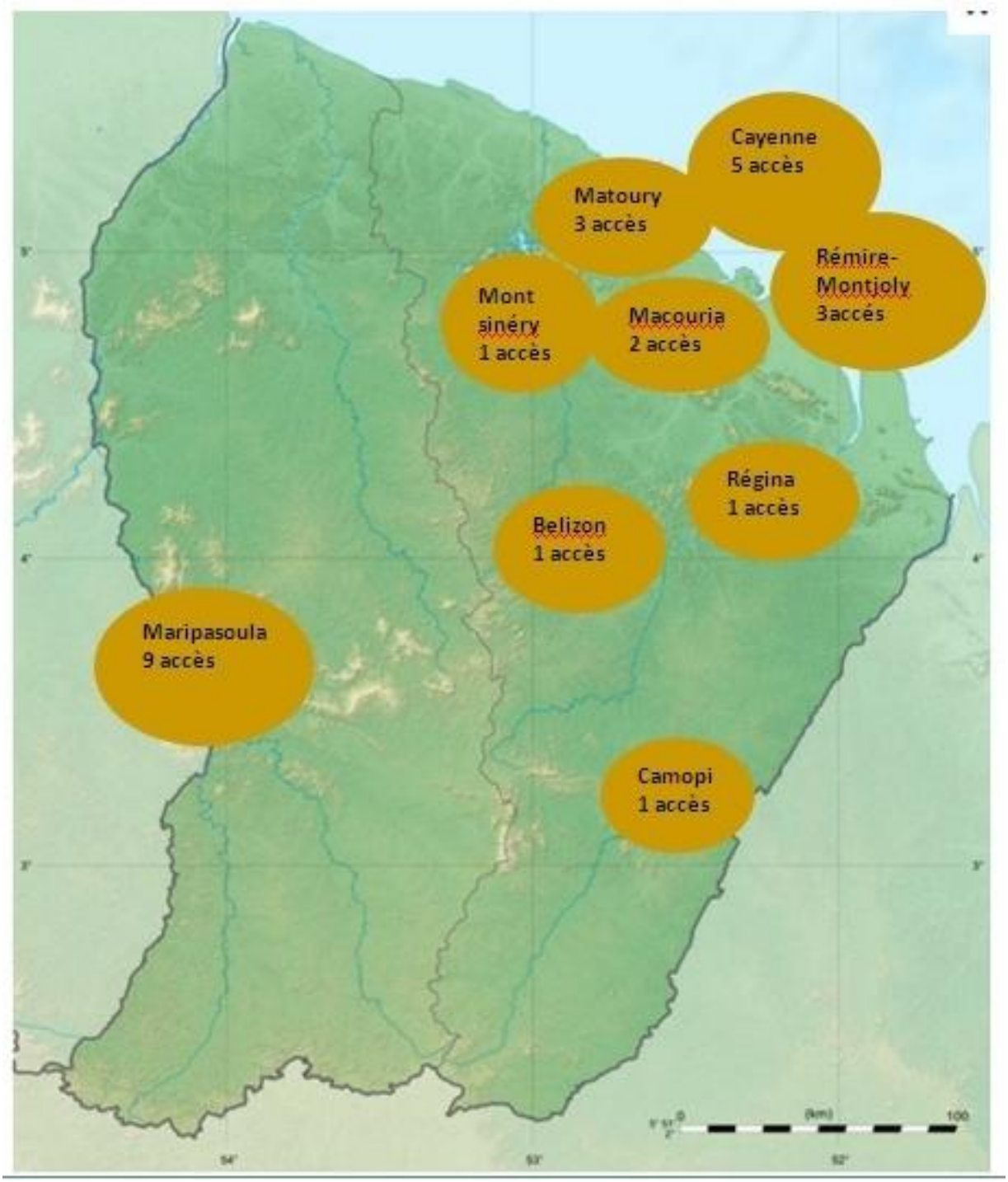
Commune de résidence	Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)	
	n	%	n	%
Zone ouest du littoral (St Laurent du Maroni, Mana, Iracoubo, Awala)	0/26	0%	1/53	2%
Zone Kourou, Sinnamary, Macouria, Tonnegrande	2/26	8%	10/53	19%
Ile de Cayenne (Rémire-Montjoly, Cayenne, Matoury)	12/26	46%	30/53	57%
Communes de l'intérieur (Saul, St Elie, Belizon)	1/26	4%	3/53	6%
Oyapock (St Georges, Camopi, Trois-Saut)	2/26	8%	8/53	15%
Maroni (Maripasoula, Grand Santi, Papaichton, Apatou)	9/26	35%	1/53	2%

n: variable effective/variable totale

Au sein des résultats significatifs, la variable « commune de résidence à proximité des fleuves » est associée à la survenue d'anémie profonde au décours d'acces palustres à *P. vivax* (Tableau 4).

Dans la population avec anémie, la majorité (9/27) vivait sur le fleuve Maroni à Maripasoula, ce qui correspond à 35% de la population étudiée. 5 cas résidaient à Cayenne et 7 cas (46%) sur l'ile de Cayenne (Figure 18 ci-dessous).

Figure 17- Répartition des communes de résidence des patients avec anémie profonde



- Antécédents d'accès palustres

Il s'agissait du premier épisode palustre (toutes espèces confondues) d'accès dans 45% des cas au sein de la population cas contre 36% pour la population témoin.

70% de la population étudiée n'avait pas de problème médico-chirurgical, il s'agit donc d'accès palustre à *P. vivax* avec anémie sévère au sein d'une population saine. Il n'y avait pas de différence significative par rapport à la population témoin.

Parmi les femmes étudiées, 6 d'entre elles étaient enceintes (46%) et 0% parmi les témoins (Tableau5).

- Comparaison socio-démographique

Tableau 5- Description sociodémographique des deux groupes

DESCRIPTION SOCIO-DEMOGRAPHIQUE	Population totale (N=81)	Population avec anémie sévère (N=27)	Population sans anémie (N=54)	p	OR (IC 95%)
AGE (ANNEES)					
Age < 15	14%	30%	6%	0,02	4,9 (1,3-18,6)
Age >15	82%	70%	93%	0,02	0,2 (0,05-0,78)
Age>50	14%	15%	15%	1	-
SEXE					
Sexe masculin	64%	52%	74%	0,033	0,23 (0,06-0,89)
Ratio homme/femme	200%	107%	286%	-	-
REGION GEOGRAPHIQUE					
Résidence Cayenne	23%	19%	24%	0,37	-
Résidence île de Cayenne	48%	42%	50%	0,24	-
Résidence fleuve	21%	38%	13%	0,042	4 (1,05-15,2)
Résidence intérieur	33%	46%	27%	0,1	2,6 (0,8-8,0)

ORIGINE ETHNO-GEOGRAPHIQUE					
Nationalité française	48%	46%	49%	0,7	-
Nationalité métropolitaine	15%	8%	19%	0,12	0,27 (0,05-1,38)
Nationalité brésilienne	41%	38%	42%	0,6	-
Nationalité métropolitaine et créole	39%	35%	42%	0,6	-
COMORBIDITES					
Antécédents médicaux	27%	30%	25%	0,89	-
Grossesse	22% (6/27)	100% 46% car 6/13	0% (0/14)	0,004	$> \infty$ (NR)
Antécédents d'accès palustres	74%	69%	76%	0,14	0,68 (0,41-1,12)
ACCES PALUSTRES ANTERIEURS (NOMBRES D'ACCES)					
Aucun	31%	45%	32%	-	-
1 épisode	33%	64%	29%	-	-
> 1 épisode	35%	36%	39%	-	-
Antécédents *P. vivax*	54%	50%	56%	0,33	-
Chimioprophylaxie	2%	0%	4%	-	-

2.2 Déterminants cliniques

- Paramètres hémodynamiques à l'admission

Tableau 6- Répartition selon les paramètres hémodynamiques- Variables continues

	Population totale (N=81)			Population avec anémie (N=27)			Population sans anémie (N= 54)			
	Médiane	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	**Médiane**	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	**Médiane**	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	p
FC	112	100-132	65-235	119	101-139	74-235	110	99-124	65-160	-
TAs	113	99-130	72-160	107,5	95-131,25	72-160	113	100,5-127	78-152	0.74
TAd	68	58-80	44-100	60	54,75-80	46-100	69	58,5-79,5	44-91	0.42
SpO2	98	97-100	81-100	99	98,5-100	81-100	98	96,75-100	91-100	0.14
T°	38,9	37,68-39,7	36,5-40,9	37,9	37,175-39,275	36,5-38,1	39	38,17-39,7	36,5-40,7	0.11

FC : Fréquence cardiaque (bpm)

TA s : Pression artérielle systolique (mmHg)

TA d : Pression artérielle diastolique (mmHg)

SpO2 : Saturation artérielle en oxygène (%)

T° :Température (degrés)

Tableau 7- Répartition selon les paramètres hémodynamiques- Variables catégorielles

	Population totale (N=81)		Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**	**OR (IC 95%)**
FC > 120 bpm	24/77	31%	10/25	40%	14/52	27%	0,36	-
TA systolique < 90 mmHg	5/71	7%	3/20	15%	2/51	4%	0 ,23	-
SpO2 < 96 %	9/75	12%	3/23	13%	6/52	12%	0,77	-
Température ≥ 38 °C	52/76	68%	12/24	50%	40/52	77%	0,045	0,3 (0,09-0,95)

FC : Fréquence cardiaque (bpm)

TA systolique : Pression artérielle systolique (mmHg)

TA diastolique : Pression artérielle diastolique (mmHg)

SpO2 : Saturation artérielle en oxygène (%)

n :variable effective/variable totale

La température était plus élevée dans la population témoin que la population cas.

- Symptômes à l'admission

Parmi les résultats du tableau ci-dessous, les variables plus fréquentes dans le groupe étudié par rapport au groupe témoin sont la durée de la fièvre supérieure à 7 jours par rapport au jour du diagnostic d'accès palustre à *P. vivax*. Au sein de la population avec anémie, 62% (soit 13 cas sur 21 étudiés) présentaient une fièvre depuis plus d'une semaine lors du diagnostic par FGE.

Les nausées/vomissements sont plus fréquents dans le groupe étudié que dans le groupe.

Tableau 8- Répartition selon les critères fonctionnels d'admission aux urgences- variables catégorielles

	Population totale (N=81)		Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**	**OR (IC 95%)**
Durée de la fièvre >7jours	24/73	33%	13/21	62%	11/52	21%	0,007	8,1 (1,8-37,8)
Douleurs abdominales	36/81	44%	16/27	59%	20/54	37%	0,053	-
Vomissements/ Nausée	33/81	41%	7/27	26%	26/54	48%	0,08	0,43 (0,17-1,1)
Arthralgies	11/16	69%	3/6	50%	8/10	80%	0,77	-
Myalgies	22/23	96%	5/5	100%	17/18	94%	0,59	-
Dyspnée	6/24	25%	4/10	40%	2/14	14%	0,15	-
Toux	15/31	48%	5/9	56%	10/22	45%	0,75	-
Anorexie	12/16	75%	5/5	100%	7/11	64%	0,11	-
Douleurs rétro orbitaires	3/32	9%	0/27	0%	3/5	60%	0,15	-
Diarrhées	19/49	39%	6/12	50%	13/37	35%	0,35	-
Asthénie	19/21	90%	13/13	100%	6/8	75%	-	-
Saignements	19/79	24%	8/27	30%	11/52	21%	-	-

n : variable effective/variable totale

- Paramètres symptomatiques à l'admission

Tableau 9- Répartition en fonction de la symptomatologie clinique à l'admission aux urgences

	Population totale (N=81)		Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**	**OR (IC95%)**
Coma	0/81	0%	0/27	0%	0/54	0%	-	-
Trouble de la conscience	6/81	7%	3/27	11%	3/54	5%	0,39	-
Prostration/ obnubilation	0/81	0%	0/27	0%	0/54	0%	-	-
Hémoglobinurie	16/34	47%	6/10	60%	10/24	42%	0,73	-
Crépitants auscultatoires	3/60	5%	1/19	5%	2/41	5%	-	-
Hépatomégalie	11/47	23%	6/15	40%	5/32	16%	0,23	-
Splénomégalie	16/46	35%	11/16	69%	5/30	17%	0,063	7,6 (0,89-63,9)
Ictère	5/22	23%	3/9	33%	2/13	15%	0,19	-
Pâleur cutanéo-conjonctivale	16/31	52%	13/15	87%	3/16	19%	<0,001	-
Purpura	0/81	0%	0/27	0%	0/54	0%	-	-
Saignements	12/81	15%	8/27	30%	4/54	7%	0,04	4 (1,2-13,3)

n : variable effective/variable totale

Les variables cliniques retrouvées plus fréquemment dans la population cas étaient :

-la splénomégalie. Parmi la population avec anémie profonde, 69% présentaient une splénomégalie à l'admission aux urgences contre 17% dans le groupe témoin.

-la présence de saignements apparait aussi comme étant associée au groupe patient avec anémie profonde. Parmi les saignements présents dans la population cas, 30% présentaient un saignement dont une épistaxis, des métrorragies et des hématémèses.

2.3 Comparaison des caractéristiques biologiques

- Bilan biologique initial

Tableau 10- Répartition en fonction du bilan biologique initiale- variables continues

	Patients avec anémie (N=27)				Patients sans anémie (N=54)				
	Médiane	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	**n**	**Médiane**	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	**n**	**p**
Hémoglobine (g/dl)	6,5	5,55-7,85	3,4-11,7	27	13,4	14,2-12,9	8,7-17,1	53	-
Hématocrite (%)	19,2	16,55-23,05	9,4-33,4	27	39	40,9-37	26,2-49,8	53	-
VGM (µ3)	85	77-90	43-115	25	87	90-85	68-98	53	0,19
Leucocytes (/mm3)	5700	4100-7350	1900-21100	27	4700	6200-3800	1900-11100	53	0,22
Neutrophiles (/mm3)	2870	2055-5472	6070-10950	27	3370	4620-2620	870-10170	53	0,55
Lymphocytes (/mm3)	1091	672,5-1875	297-11500	26	655	1184-427,5	140-2660	53	0,02
Plaquettes (/mm3)	108500	74250-144250	9500-405000	26	75000	116000-49000	18000-314000	53	0,16
TP (%)	76	64,25-81,25	39-93	22	79	89,5-71,5	45-101	31	0,04
Fibrinogène (g/l)	3,85	2,42-4,68	1,3-5,8	6	5,6	5,9-4,1	3,8-6	5	0,13
SGOT (UI/l)	25	19-41,25	13-133	22	24	41,75-21	10-187	48	0,77
SGPT (UI/l)	17	14-22,25	9,0-83	22	23	49-18	10-138	49	0,02
Bilirubine totale (µmol/l)	21	14-26,2	6,9-109	23	23	30-14,5	5,9-76	47	0,83
PAL (UI/l)	117	56,25-135,5	42-254	22	82	103,7-62,5	16-288	46	0,29
CRP (mg/l)	85,7	51,55-135,75	10,5-211	24	72,85	48,25-117,75	3,5-365	52	0,86

	Patients avec anémie (N=27)				Patients sans anémie (N=54)				
	Médiane	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	**n**	**Médiane**	**Interquartile 25-75**	**Min-Max**	**n**	**p**
Urée (mmol/l)	4,15	3,12-5,27	0,7-24,5	26	4,9	5,85-3,9	2,5-29	54	0,09
Créatinine (mmol/l)	60,2	40,8-85,2	24,1-378	26	77,1	87,15-63,42	36-105	54	0,03
Glycémie (mmol/l)	5,5	4,3-6,2	2,09-14,5	25	6,1	7-5,4	4,5-18	53	0,02
Calcémie (mmol/l)	2,13	2,04-2,17	1,6-2,46	22	2,22	2,3-1,97	1,97-2,46	47	0,009
RA (mmol/l)	24	21-25	14-30	25	25	27-24	20-30	51	0,008

VGM= Volume Globulaire Moyen ;

TP= Temps de Prothrombine ;

SGOT = Transaminases ; SGPT= Transaminases ;

PAL= Phosphatases alcalines ;

CRP = Protéine C Réactive

La médiane des lymphocytes étaient plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe étudié tout comme celle du taux de prothrombine. Le taux de créatinine et d'urée est moins élevé dans le groupe témoin que celui étudié. La calcémie apparait comme une différence intéressante entre les deux groupes.

Les valeurs biologiques ci-dessous n'ont pas pu être comparées entre les deux groupes en raison d'un trop grand nombre de données manquantes dans le groupe témoin. Le tableau ci-joint correspond ainsi aux variables continues de la population avec anémie permettant de caractériser l'anémie profonde au décours des accès palustres à *P. vivax* de cette étude.

Tableau 11- Caractéristique biologique à l'admission des accès palustres avec anémie profonde

Paramètres biologiques	Médiane	Interquartile25-75	Minimum-Maximum	Effectif
LDH (UI/l)	319	286-382	280-542	5
Réticulocytes (/mm3)	159500	127000-220000	32000-391000	12
Fer sérique (mg/l)	13,95	2,4-15,37	1,5-19,6	10
Transferrine (g/l)	2	1,9-2,1	1-2,4	5
Ferritine (µg/l)	316	232,5-460	170- >2420	13
Vitamines B12 (µg)	191	146,5-532	102-873	3
Folates (ng/ml)	10,2	10,1-10,7	7,4-14,1	5

LDH= Lactate déshydrogénase

La microcytose est associée aux patients ayant présentés une anémie profonde au décours d'accès palustres à *P. vivax*.
Les résultats sont sensiblement identiques pour les taux de neutropénie inférieure à 2000/mm3 et la lymphopénie inférieure à 500/mm3.

L'insuffisance rénale aigue correspondant à un taux de créatinine supérieure à 110µmol/l survient plus fréquemment dans le groupe de patients avec anémie profonde. De même que l'hypocalcémie inférieure à 2.20 mmol/l.

A l'inverse, la médiane du taux de plaquettes dans le groupe témoin est plus faible que celle du groupe cas où la valeur est de 108 500/mm3 contre 75 000/mm3.

Dans cette analyse univariée, les résultats montrent que la thrombopénie n'est pas associée à la survenue d'une anémie profonde car elle a été plus fréquemment retrouvée dans le groupe témoin (tableau 12).

Tableau 12- Répartition en fonction des paramètres du bilan biologique initial- valeurs catégorielles

	Population totale (N=81)		Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)		P	OR (IC95%)
	n	%	n	%	n	%		
VGM < 80	12/78	15%	9/25	36%	3/53	6%	0,007	8,3(1,8-38,7)
Leucocytes <4000/mm3	22/80	28%	6/27	22%	16/53	30%	0,43	-
Neutrophiles <2000/mm3	12/80	15%	7/27	26%	5/53	9%	0,068	3,2 (0,91-11,0)
Lymphocytes<500/mm3	22/78	28%	4/26	15%	18/52	35%	0,048	0,27 (0,07-0,99)
Plaquettes <100 000/mm3	47/79	59%	11/26	42%	36/53	68%	0,036	0,32 (0,11-0,93)
TP<70%	15/53	28%	8/22	36%	7/31	23%	0,23	-
SGOT >40UI/L	19/70	27%	6/22	27%	13/48	27%	1	-
SGPT>40UI/L	19/71	27%	3/22	14%	16/49	33%	0,07	-
Cytolyse (SGOT et/ou SGPT) >40 UI/L	23/71	32%	6/22	27%	17/49	35%	0,4	-
Bilirubine totale>50µmol/l	5/70	7%	3/23	13%	2/47	4%	0,25	-
PAL> 105UI/L	24/68	35%	13/22	59%	11/46	24%	0,014	4,2(1,3-13,3)
CRP>150 mg/L	13/76	17%	4/24	17%	9/52	17%	0,8	-
Urée Plasmatique >7,67 mmol/l	6/80	7%	3/26	11%	3/54	5%	0.38	-
Créatinine >110 µmol/l	3/80	4%	3/26	12%	0/54	0%	0,01	NC
Glycémie <3,3 mmol/l	3/78	4%	3/25	12%	0/53	0%	0,01	NC
RA> 23mmol/l	18/76	24%	10/25	40%	8/51	16%	0,027	-
Lactates> 1,4 mmol/l	4/5	80%	3/3	100%	1/2	50%	-	-
Calcémie <2,2 mM	41/69	59%	19/22	86%	22/47	47%	0,01	15,3 (1,9-120)
AgNS1 dengue	1/48	2%	0/16	0%	1/32	3%	-	-
IgM Dengue positive	3/17	18%	2/27	7%	1/54	2%	-	-
EPS positif	2/8	25%	2/8	25%	1/9	11%	-	NC
Hémoculture positive (Staphylocoque Coagulase Negative)	1/38	3%	1/13	8%	0/25	0%	-	NC
ECBU positive	2/17	12%	0/8	0%	2/9	22%	-	NC

n :variable effective/variable totale; NC non calculable car l'un des groupes un nombre nul de cas.VGM= Volume Globulaire Moyen ;TPTemps de Prothrombine ;PAL Phosphatases Alcalines ;CRPProtéine C réactive ; RA= Réserve alcaline ; SGOT et SGPT= Transaminases ;EPS= Examen Parasitologique des Selles.

- Caractéristiques plasmodiales

Tableau 13- Description de la population selon les classes et taux de parasitémie

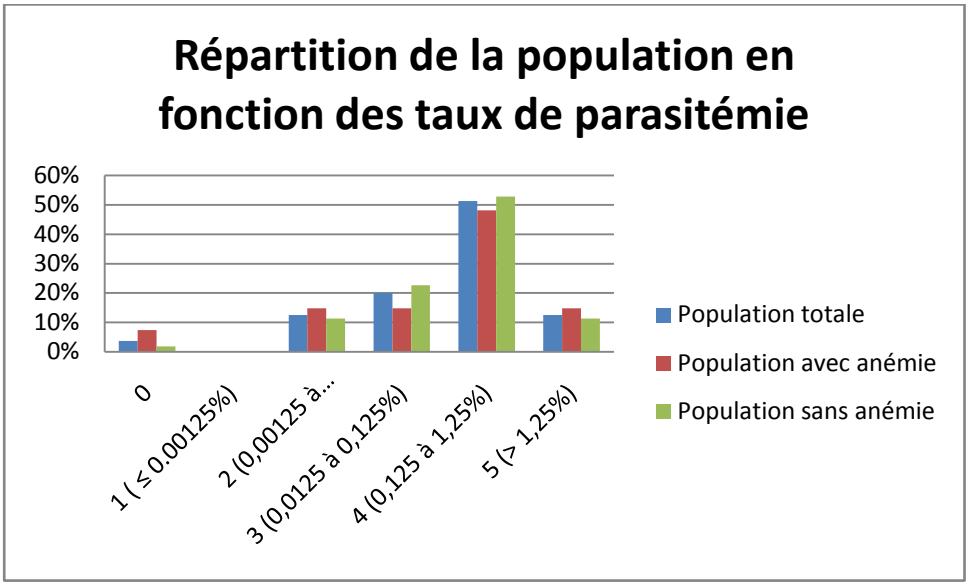
	Population totale (N=81)		Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)		P	OR (IC95%)
	n	%	n	%	n	%		
classe parasitaire								
0	3/80	4%	2/27	7%	1/53	2%	0,49	2 (0,18-22,1)
1 (≤ 0.00125%)	0/80	0%	0/27	0%	0/53	0%		
2 (0,00125 à 0,0125%)	10/80	13%	4/27	15%	6/53	11%		
3 (0,0125 à 0,125%)	16/80	20%	4/27	15%	12/53	23%		
4 (0,125 à 1,25%)	41/80	51%	13/27	48%	28/53	53%		
5 (> 1,25%)	10/80	13%	4/27	15%	6/53	11%		
parasitémie								
>= 1 %	12/80	15%	6/27	22%	6/53	11%	0,19	-
>= 5%	11/80	14%	10/27	37%	1/53	2%	0,48	-
présence de gamétocytes	50/55	91%	19/22	86%	31/33	94%	0,7	-

n : variable effective/variable totale

Tableau 14- Description de la population selon le taux de parasitémie-variables continues

Parasitémie (%)				
	Population totale (N=81)	**Population avec anémie (N=27)**	**Population sans anémie (N=54)**	**p**
Médiane	0,30	0,35	0,28	0,59
Interquartile 25-75	0,1-0,625	0,1-0,775	0,1-0,6	-
Minimum-Maximum	0,002-2,00	0,01-2,00	0,002-2,00	-

Figure 18- Répartition de la population totale selon le taux de parasitémie



Classe parasitaire :

Classe 0 : taux de parasitémie nul

Classe 1 : taux de parasitémie inférieur à 0.00125%

Classe 2 : taux de parasitémie compris entre 0.00125% et 0.0125%

Classe 3 : taux de parasitémie compris entre 0.0125% et 0.125%

Classe 4 : taux de parasitémie compris entre 0.125% et 1.25%

Classe 5 : taux de parasitémie supérieur à 1.25%

La médiane du taux de parasitémie pour le groupe cas était de 0.35% (contre 0.28% pour le groupe témoin) et un interquartile 25-75 compris entre 0.1-0.78% (contre 0.1-0.6%).

Les résultats de la répartition des classes parasitaires sont sensiblement identiques entre les deux groupes.

- Paramètres infectieux

Chez les patients porteurs d'une anémie au décours d'accès palustre à *P. vivax*, plusieurs étaient porteurs d'une helminthiase digestive mais la parasitose a été très peu recherchée chez la plupart des patients cas et témoins.

- Bilans biologiques de contrôle de la population avec anémie profonde

Tableau 15- Bilan biologique avec taux d'hémoglobine minimal durant l'accès palustre à *P. vivax*

	Population avec anémie (N=27)			
	médiane	**interquartile 25-75**	**minimum-maximum**	**p**
Hémoglobine (g/l)	6,25	5,37-6,67	3,4-6,9	-
Hématocrite (%)	18,4	15,65-19,75	9,4-21,7	-
Plaquettes (/mm3)	106500	81750-161250	38000-405000	0,81
Leucocytes (/mm3)	4750	4225-6600	1400-21100	0,78
Polynucléaires Neutrophiles (/mm3)	2402	1709-4372,5	410-10630	0,36
Protéine C réactive (mg/l)	91,5	60-141	30,2-144	0,97
Urée Plasmatique (mmol/l)	2,8	2,4-4,15	1,5-11,8	0,10
Créatinine (µmol/l)	54,15	41,02-64,12	31,5-487	0,056
Glycémie (mmol/l)	4,5	4,1-5	3,4-6,2	0,034

Tableau 16- Bilan biologique avec taux d'hémoglobine maximal durant l'accès palustre à *P. vivax*

	Population avec anémie (N=27)			
	médiane	**interquartile 25-75**	**minimum-maximum**	**p**
Hémoglobine (g/dl)	9,4	8,0-10	7,3-11,4	-
Hématocrite (%)	27,6	24,1-30,1	21,4-33,1	-
Plaquettes (/mm3)	126000	78500-239500	40000-342000	0,38
Leucocytes (/mm3)	6100	5075-7300	3700-14000	0,89
Polynucléaires neutrophiles (/mm3)	3165	2285-4022,5	840-11030	0,44

2.4 Déterminants évolutifs

- Critères d'hospitalisation

Tableau 17- Critère d'hospitalisation

	Population totale (N=81)		Population avec anémie (N=27)		Population sans anémie (N=54)		P	OR (IC95%)
	n	%	n	%	n	%		
Présence de signe de gravité	20/81	25%	14/27	52%	6/54	11%	0,001	6,3 (2,1-19,3)
Patients hospitalisés	39/80	50%	26/27	96%	13/53	25%	<0.001	∞ (NR)
Hospitalisation en pédiatrie	11/81	14%	11/27	41%	0/54	0%	0.01	5,3 (1,4-20,1)
Durée d'hospitalisation >5 jours	17/41	41%	15/26	58%	2/15	13%	0.1	6,04 (0,68-53,3)

n: variable effective/variable totale

L'hospitalisation est bien entendu plus fréquente et la durée du séjour est plus long dans le groupe cas que chez les témoins.
Tous les patients âgés de moins de 15 ans dans la population avec anémie ont été hospitalisés en pédiatrie.
Aucun des patients n'a été hospitalisé en réanimation ou soins continus.

La présence de signe de gravité est plus fréquemment retrouvée dans le groupe cas que dans le groupe témoin. 25% de la population totale a présenté au moins un signe de gravité en dehors de l'anémie selon l'échelle de gravité des accès palustres à *P. falciparum* de l'OMS. 52% dans la population avec anémie ont présenté un signe de gravité supplémentaire à celui de l'anémie profonde selon les critères de l'OMS, contre 11% dans le groupe témoin.

Les signes de gravité retrouvés dans le groupe accès palustre à *P. vivax* avec anémie profonde sont l'ictère biologique (4/27), l'hyperlactatémie retrouvée chez un seul patient (1/27), (4/27) hémorragies extériorisées dont 2 épisodes d'hémoglobinurie macroscopique. (1/27) insuffisance rénale aigue avec un taux de créatinine supérieure à 110 µmol/. (2/27) hypoglycémies et (1/27) défaillance neurologique à type de prostration.

Dans le groupe témoin, (3/27) épisodes d'hémoglobinurie macroscopique ont été rapportés, (1/27) ictère biologique et (1/27) défaillance respiratoire.

- Prise en charge thérapeutique

Tableau 18- Prise en charge thérapeutique de la population totale- Variables catégorielles

	Population totale (N=81)		**Population avec anémie (N=27)**		**Population sans anémie (N=54)**			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**p**	**OR (IC95%)**
Nivaquine	69/78	88%	19/24	79%	50/54	93%	0,084	0,23 (0,04-1,21)
Primaquine	19/81	23%	2/27	7%	17/54	31%	0,026	0,17 (0,04-0,81)
Antibiotiques	9/57	16%	5/19	26%	4/38	11%	0,17	3,3 (0,61-17,9)
Transfusions	17/77	22%	17/23	74%	0/54	0%	<0,001	-

n : variable effective/variable totale

La NIVAQUINE a été utilisé dans 88% (69/78) au sein de la population totale dont 93% dans le groupe témoin contre 79% dans le groupe avec anémie.

La PRIMAQUINE a plus été utilisée dans le groupe témoin que dans le groupe étudié puisque 7% des patients seulement ont eu le traitement dans le groupe cas contre 31% dans le groupe témoin.

Seuls les patients présentant une anémie profonde ont été transfusés et parmi eux 30% des patients avaient moins de 15 ans.

❖ ANALYSE MULTIVARIEE

➢ Premier modèle multivarié sans variable biologique

Un premier modèle a été testé ne prenant en compte que les variables démographiques et évolutives. Les variables inclues dans le modèle étaient l'âge le sexe, le lieu de résidence (fleuves et intérieur vs. littoral), l'origine géographique (métropolitains vs non métropolitains), la présence de fièvre à l'admission, la parasitémie supérieur à 1% (même résultat avec ou sans cette variable), et la présence de signes de gravité (issus de la conférence de consensus sur les accès palustres graves à *P. falciparum*).

Le tableau suivant représente les variables associées de façon indépendante à la survenue de l'anémie profonde au cours des accès palustres à *P. vivax* (tableau 19).

Tableau 19- Variables associées à la survenue d'une anémie profonde au décours des accès palustres à *P. vivax*

	Population avec anémie N=27 (%)	**Population sans anémie N =54 (%)**	**p**	**OR (IC95%)**
Présence de signes de gravité	52%	11%	0,001	12,6 (2,7-57,4)
Age < 15 ans	30%	6%	0,006	14,4 (2,2-94,4)

Dans ce modèle, les variables indépendamment associées à la survenue d'anémie profonde au cours d'accès palustre à *P. vivax* étaient l'âge inférieur à 15 ans et la présence de signes de gravité clinico-biologiques autres que l'anémie profonde.

- Second modèle multivarié comprenant les variables biologiques

Ce modèle a été réalisé selon deux modalités : la première en ne testant que les variables biologiques. La seconde, en testant les variables biologiques incluant l'âge et le sexe dans ce modèle.

Les variables biologiques qui ont été inclues sont la thrombopénie (plaquettes < 100 G/L), lymphopénie (< 0.5 G/L), neutropénie (PNN<2 G/L), microcytose (VGM < 80 µm3) et parasitémie > 1%.

Les résultats sont sensiblement identiques dans les deux modèles (tableau 20 et 21).

Tableau 20- Variables biologiques sans les facteurs âge/sexe

	Population avec anémie N=27 (%)	**Population sans anémie N=54 (%)**	**p**	**OR (IC95%)**
VGM < 80 µm3	36%	6%	0,04	8,6 (1,2-64,2)
Neutrophiles < 2000/mm3	26%	9%	0,49	7,8 (1,01-60,4)
Plaquettes < 100 000/mm3	42%	68%	0,01	0,09 (0,02-0,56)

Tableau 21- Variables biologiques testées avec les facteurs âge/sexe

	Population avec anémie N=27 (%)	**Population sans anémie N=54 (%)**	**p**	**OR (IC95%)**
VGM < 80 µm3	36%	6%	0,033	15,8 (1,24-201,3)
Plaquettes <100 000/mm3	42%	68%	0,02	0,12 (0,02-0,68)

En analyse multivariée, la microcytose était indépendamment associée au groupe de patients avec anémie profonde tandis que la thrombopénie était retrouvée plus fréquemment chez les patients sans anémie.

DISCUSSION

Nous présentons ici une étude originale rapportant pour la première fois en Guyane française la fréquence des anémies profondes au décours d'accès palustres à *P. vivax* ainsi que les déterminants d'anémie profonde au cours de cette infection.

1. Incidence du *P. vivax* avec anémie profonde

Les rapports de l'OMS sur l'épidémiologie paludéenne dans le monde montrent que la prévalence du paludisme à *P. vivax* est nettement supérieure à celle du *P. falciparum* sur le continent asiatique et d'Amérique latine.

L'infection à *P. vivax* dans notre étude représente 58% des accès palustres toutes espèces confondues, ce qui correspond à l'évolution de la répartition plasmodiale entre espèces sur le continent d'Amérique du sud.

Une revue de la littérature a été publiée en 2014, dans la revue scientifique « PLoS Neglected tropical diseases » dans le but de rassembler les preuves scientifiques déjà parues que l'infection à *P. vivax* est aussi sévère que celle à *P. falciparum*. Il est conclu que l'incidence d'accès à *P. vivax* avec signes de gravité sont non négligeable et par conséquent que le parasite *P. vivax* pouvait être une cause majeure d'accès palustre grave (36).

On pouvait s'attendre à une augmentation linéaire du nombre de cas d'anémie profonde proportionnelle à celle du taux de parasitémie comme pour l'infection à *P. falciparum* où une parasitémie supérieure à 20% est un signe de gravité. Hors dans notre étude, ce n'est pas le cas.

Il est intéressant de voir que la survenue des cas d'anémie au décours d'accès à *P. vivax* est similaire à celle des accès à *P. falciparum* en fonction des années.

27 cas d'anémie profonde au décours de 1542 accès palustres à *P. vivax* (soit 1,75% des accès palustres) ont été recensés entre 2007 et 2014. Il s'agit d'un phénomène rare qui correspond à plus

de 3 cas/an. 12 anémies profondes ont été recensées en 2009 et une moyenne de un cas par an minimum sur la période d'étude.

Aucun décès n'est survenu durant la période d'étude. La bonne prise en charge d'une anémie profonde au décours d'un accès palustre à *P. vivax* en Guyane n'est pas pourvoyeuse de décès.

100% des patients anémiés ont été transfusés. Les anémies au décours d'accès à *P. vivax* sont donc graves mais le pronostic vital des patients n'était pas engagé.
Le décès lié directement au *Plasmodium vivax* est rare mais l'infection paludéenne est une cause de décès indirecte importante pour des patients atteints de malnutrition, de sepsis sévère, de comorbidités dont l'infection à VIH tout comme décrit dans l'étude publiée en 2014 et réalisée en Papouasie Nouvelle Guinée. L'anémie est la principale cause primaire de décès retrouvée dans celle-ci (17).

Notre étude montre que l'anémie profonde au cours d'un accès palustre à *P. vivax* est un phénomène plutôt rare moins de 2% des cas. Ce résultat remet en cause le dogme selon lequel *P. vivax* n'est pas pourvoyeur de formes graves et justifie la réalisation systématique d'au moins une numération formule sanguine à chaque accès.
Au vu de ces résultats, la question qui nous a semblé essentielle était de savoir si ces anémies au décours d'accès à *P. vivax* traduisaient l'existence de formes graves directement lié à cette espèce plasmodiale supposée bénigne ; ou bien si cette anémie révélait un terrain fragile d'un patient prédisposé au décours d'accès palustre bénin à *P. vivax*. C'est ce à quoi nous allons essayer de répondre dans les paragraphes suivants.

2. L'anémie profonde, phénomène indépendant du paludisme

L'âge est un facteur qui rend plus probable la survenue d'une anémie sévère dans la petite enfance au décours d'un accès palustre à *P. vivax* et pourrait contribuer à ce que le taux de parasitémie associé à l'anémie soit supérieur chez les enfants de bas âge (41).

Notre étude a montré que les enfants représentent la population la plus importante dans le groupe cas. Ils représentent 30% de la population avec anémie profonde au décours d'accès palustre à *P. vivax* contre 6% dans la population témoin, p= 0.02, OR (IC 95%) = 4.9 (1.3-18.6).

Si l'on considère l'enfance jusqu'à 15ans, c'est un facteur prédictif de gravité d'un accès palustre à *P. vivax* avec anémie.

En comparaison avec les enfants plus âgés, les jeunes enfants produisent des concentrations plus faibles de cytokine pro-erythropoiétiques, interleukine-10, en réponses à des stimuli inflammatoires et ont une plus faible expression de leurs globules rouges (42).

Dans la plupart des zones d'endémie mixte, *P. vivax* a une plus grande incidence dans l'enfance que *P. falciparum* (43).
C'est une population vulnérable qui en plus de décrire proportionnellement des taux d'hémoglobine très bas, tous les enfants de notre étude présentent une thrombopénie inférieure à 100 000/mm3. Un cas âgé de moins de 5 ans présente un taux plaquettaire à moins de 50 000/mm3.

L'infection à *P. vivax* chez les enfants de moins de 3 mois est associée à un risque accru d'anémie sévère et de thrombopénie par rapport à ceux qui ont développé une infection à *P. falciparum*(16).

Une étude a été réalisée dans une des zones endémiques de Colombie au cours de l'année 2013 pour évaluer la fréquence de l'infection à *P. vivax* bénigne et sévère dans une population d'enfants (<14ans). En considérant que les critères de gravité sont ceux de l'OMS applicables à *P. falciparum*, 8.1% des enfants ont présenté au moins un des critères de gravité du paludisme dont l'anémie sévère, l'insuffisance rénale aigue ou encore une détresse respiratoire aigue (43). Les jeunes enfants sont à risque élevé d'anémie mal tolérée et sévère lors d'accès palustre à *P. vivax* et ce, en particulier dans les pays où la transmission est intense et les rechutes palustres fréquentes. Malgré une parasitémie généralement plus faible que celle du *P. falciparum*, le *P. vivax* entraine une baisse quasi-similaire du nombre de globules rouges parce qu'une plus grande proportion d'hématies non infectées sont détruites (28).

De plus, l'accès palustre grave à *P. vivax* chez l'enfant est responsable d'une hospitalisation plus importante (37) et systématique sur Cayenne dans le cadre d'une anémie profonde au décours de l'accès.

En Papouasie Nouvelle Guinée, les enfants âgés de moins de 3 ans meurent plus d'accès palustres à *P. vivax* que d'accès à *P. falciparum* en raison de la présence d'anticorps maternels transmis à

l'enfant et le protégeant du *P. falciparum* (16). Ce phénomène est encore mal compris et peu décrit pour le *P. vivax.*

Une étude sur la mortalité a été entreprise au Venezuela dans un travail publié en 2007. Sur une période de 10 ans, 1/3 des décès liés au paludisme (toutes espèces parasitaires confondues) était des enfants âgés de moins de 10 ans dont 30 décès dûs au *Plasmodium vivax,* avec une tendance en 10 ans à une augmentation de sa mortalité (contrairement au *P. falciparum* où le taux de mortalité a diminué sur cette même période) (44).

Il serait intéressant afin de mieux comprendre ce phénomène de protection immunitaire naturelle de comparer la mortalité chez les nourrissons au décours d'accès palustre à *P. falciparum* et ceux au décours de *P. vivax* dans une zone de faible transmission paludéenne comme la Guyane.

Un certain degré d'immunité acquise dans les zones endémiques a également été suggéré comme cause d'infection apyrétique et de faible gravité des symptômes (45).

Nous pensons au terme de notre étude et au vu des résultats que la population masculine âgée de 26 à 35ans est tout autant vulnérable que la population pédiatrique à la différence que les accès palustres et les anémies sont moins sévères. Ils présentent moins de critère de gravité supplémentaire que les enfants et le taux d'hémoglobine est proportionnellement moins bas que chez les enfants.

Deux autres arguments nous confirment l'hypothèse d'une immunité acquise : la provenance du fleuve ainsi que la durée de la fièvre supérieure à 7 jours.

Malgré une population guyanaise très hétérogène, les hommes en âge de travailler dans les activités aurifères loin des structures médicales (expliquant la durée de fièvre supérieure à 7 jours) et prés des fleuves représentent la population la plus atteinte d'anémie profonde au décours d'accès palustre à *P. vivax* mais pas forcément la plus sévère.

- Age et taux de parasitémie, facteurs de risque d'anémie profonde

Une précision doit être faite pour les critères âge et taux de parasitémie.

A ce jour, l'immunité développée pour le *P. vivax* est encore mal comprise et nous avions envie d'évoquer une immunité acquise possible devant une exposition au parasite constante et la

répétition des infections, avec un taux de parasitémie de plus en plus élevée et toujours mieux tolérée par le patient. Tel un équilibre parfait entre parasite et hôte récepteur et la survenue d'un facteur déclenchant qui fait basculer l'accès palustre jusque là asymptomatique en un accès palustre avec anémie chronique devenant sévère.
Cependant nos résultats ne vont malheureusement pas dans le sens de cette hypothèse puisque notre étude n'a pas mis en avant de relation significative entre le taux de parasitémie et le critère d'âge.
Une étude prospective incluant un plus grand nombre de patients seraient probablement plus intéressant puisque cette hypothèse a été évoquée dans la littérature médicale.

Une étude rétrospective a publié dans le « American Journal of tropical medicine and hygiene » des données d'archives : 98 épisodes d'infections paludéennes à *P. vivax* d'une période de 4 à 11 semaines ont été recensés afin de documenter les variations du taux d''hémoglobine associée à des concentrations de parasitémie continue. Un équilibre semble être établi entre les semaines 4 et 6 d'exposition au parasite. Les diminutions des concentrations d'hémoglobine sont plus importantes après la première semaine de l'infection parasitaire mais il n'existe pas de restauration du taux d'hémoglobine à un taux antérieur si la parasitémie persiste et ce quelque soit son taux (46).

Dans les régions équatoriales où plus de 80% de *P. vivax* est présent et est responsable de rechutes précoces et régulières, l'anémie est progressive et correspond à des épisodes d'hémolyse et de dyserythropoièse (42).

Les prochaines études devraient se concentrer sur une association possible entre le taux de parasitémie, l'anémie profonde et l'âge du patient au décours des accès palustres à *P. vivax* afin de valider cette idée.

Ces précédentes hypothèses démontrent que l'anémie peut être liée aux caractéristiques socio-démographiques et comorbidités du patient. Il s'agit d'état individuel prédisposé à l'anémie durant un accès palustre à *P. vivax* comme la population pédiatrique, la malnutrition, la présence de comorbidités (17).

La grossesse (46% des femmes inclues dans la population cas vs 0% dans la population témoin, p=0.004) est un facteur prédictif de formes graves de paludisme à *P. vivax* dans notre étude, tout

comme ce qui a déjà été décrit. L'anémie encore une fois peut s'expliquer par la survenue de formes simples sur un terrain individuel fragilisé.

Durant la grossesse, l'anémie et la thrombopénie sont à nouveau les deux symptômes les plus fréquemment rapportés, la mort du fœtus ou de la femme reste occasionnelle (47).

« Le Brésil représente le plus grand nombre des cas de paludisme signalés chez les femmes enceintes sur le continent latin » (48). Les caractéristiques des femmes enceintes atteintes du paludisme à *P. vivax* dans une zone endémique de l'Amazonie brésilienne ont été décrites récemment dans l'étude de Bôtto-Menezes et al (48). Celle-ci confirme que le paludisme à *P. vivax* peut entrainer des conséquences dangereuses sur la santé de l'enfant comme favoriser les naissances prématurées ou encore un bébé de faible poids à la naissance en particuliers chez des femmes primipares et/ou adolescentes sans suivi médical de grossesse. La même étude a d'ailleurs été réalisée en Inde et publiée en aout 2015, elle renforce l'idée qu'il existe plus de complications obstétricales et néonatales chez les jeunes femmes primipares (49).

Une étude multicentrique a édité un rapport scientifique comparant les caractéristiques cliniques et biologiques des accès palustres graves à *P. vivax* simultanément en Inde (Rajasthan) et au Brésil (Amazonie) où prédomine *Plasmodium vivax*. Elle confirme une fois de plus que malgré les différences des taux de létalité au décours d'accès grave à *P. vivax*, les femmes enceintes et les patients atteints de comorbidités sont les plus touchés de façon proportionnelle dans les deux régions du monde malgré la variabilité observées des différents contextes (50).

Les résultats des coïnfections n'ont malheureusement pas été contributifs par manque de données, biais non négligeable de mon étude. L'examen de parasitologie des selles, la présence d'une bactériémie n'ont été recherchés que chez très peu de patients avec anémie et chez aucun témoin. Le chikungunya a été identifié de manière systématique sur Cayenne, qu'à partir de 2014.

Au décours d'une étude rétrospective cas-témoin, il est difficile de pouvoir comparer de façon similaire un groupe de personnes considérées comme sain (absence d'anémie) à un autre considéré comme malade (avec anémie profonde) et de récupérer les mêmes examens complémentaires médicaux.
Pourtant, les résultats entre parasitose digestive et accès palustre à *P. vivax* aurait été probablement très intéressant sur la prédisposition d'anémie.

Une probable interaction entre la dengue et l'anémie profonde ou la présence de parasitoses digestives au décours d'accès paludéen à *P. vivax* n'a pas pu être étudiée comme il est décrit dans la littérature (51).
Une étude de 2012 réalisée en Guyane française a montré que la présence d'une coïnfection dengue-paludisme (toute espèce confondue) semblait rendre plus sévère l'accès palustre avec plus grand risque de thrombopénie et d'anémie profonde qu'un accès palustre pur (50).

3. *P. vivax*, pourvoyeur d'anémie profonde

Une étude publiée en 2014 réalisée au Brésil a permis d'examiner les profils d'hémoglobine de patients infectés en comparant trois groupes : une population de patients fébriles avec diagnostic de paludisme (quelque soit l'espèce parasitaire identifiée), un groupe de patients fébriles avec recherche de paludisme négative et un dernier groupe de patients témoins apyrétiques entre 2009 et 2012. De façon significative, le taux moyen d'hémoglobine des groupes de patients infectés par le *P. falciparum* et ceux infectés par le *P. vivax* était plus faible que le taux d'hémoglobine chez les patients fébriles sans infection palustre, de même que pour le groupe contrôle apyrétique. Ni l'espèce parasitaire en cause (*P. vivax* ou *P. falciparum*) ni l'âge ou encore le sexe ne ressortaient comme des résultats significatifs mais les femmes en âge de procréer présentaient les taux d'hémoglobine les plus faibles (32).

Dans notre étude, 52% de la population avec anémie profonde présentait des signes de gravité associés, selon la classification SPILF qui détermine les critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* d'importation: l'ictère biologique (15%), les hémorragies extériorisées (15%), l'hypoglycémie (7%), l'hyperlactatémie (4%), l'insuffisance rénale aigue (4%) et une défaillance neurologique (4%).

Ces complications sont associées au groupe de patients avec anémie profonde alors qu'elles n'ont pas été significativement retrouvées dans le groupe témoin.

De plus, la comparaison de la présence de critères de gravité autres que l'anémie dans le groupe cas par rapport aux témoins a montré que ces critères étaient 6 fois plus fréquents dans le groupe d'étude (52% vs 25% ; p 0.001 ; OR 6,3 (IC95% 2,1-19,3).

Les résultats de notre étude sont donc en faveur d'une gravité potentielle des accès palustres à *P. vivax.*

A Manaus au sein de l'Amazonie brésilienne, une étude a mis en évidence les caractéristiques du profil clinique sévère des accès palustres à *P. vivax*. Elle a inclus 17 patients hospitalisés avec un diagnostic de paludisme à *P. vivax* confirmé par PCR et identifié comme graves selon les critères de l'OMS. Les principales complications, similaire à dans notre étude étaient l'ictère biologique et l'anémie sévère (34).

En Inde, une publication a décrit en étudiant le profil génétique du parasite comment et pourquoi l'accès palustre à *P. vivax* pouvait être responsable d'accès graves tout autant qu'un accès palustre à *P. falciparum* (35).

A ce jour pourtant, il n'existe aucun critère de gravité pour le paludisme à *P. vivax*. Les critères de l'OMS précédemment définis pour le paludisme à *P. falciparum* semblent être utilisés couramment pour la plupart des cas de paludisme à *P. vivax* graves rapportés dans les études en milieu hospitalier dans la littérature. Bien que les critères de l'OMS aient démontré une bonne sensibilité pour prédire l'infection grave à *P. vivax* dans les petites séries de cas, il serait intéressant que soit validée une échelle de gravité propre à *P. vivax* (37).

Dans notre étude contrairement à la littérature médicale, la thrombopénie n'apparait pas comme une variable associée aux anémies profondes, en analyse bivariée comme en multivariée.

La thrombopénie sévère est de plus en plus mentionnée comme un indicateur de gravité pour le paludisme à *P. vivax* alors que pour *P. falciparum*, elle n'est pas recensée comme critère de gravité par l'OMS (25).

Une étude prospective indienne de 2002 a relevé les manifestations atypiques des accès palustres à *P. vivax*, la thrombopénie apparaissait comme une forme sévère dans 3.6% des cas (31).

Nos données sur le taux plaquettaire ne confirment pas la tendance des résultats précédents puisqu'elle est plus fréquemment retrouvée dans le groupe témoin.

Une équipe australienne met en garde sur le phénomène ambigu de la thrombopénie au décours d'accès palustre à *P. vivax*. En l'absence d'autres complications graves et hémorragiques, la thrombopénie ne devrait pas être assimilée comme un indicateur de gravité au risque de surestimé les cas graves de paludisme à *P. vivax* (14).

En raison de l'absence d'étude de haute qualité, il est actuellement difficile de savoir si une thrombopénie sévère dans le cadre de paludisme à *P. vivax* doit être considérée comme une indication du paludisme grave à *P. vivax*.

La neutropénie très peu décrite dans la littérature a été plus fréquemment retrouvée dans le groupe avec anémie profonde au sein de notre étude, en analyse bivariée et multivariée.
Un article publié au Venezuela signale une neutropénie relative retrouvée dans 78% de leur population au décours d'une étude identifiant les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de cas de paludisme d'importation (39).

De même que l'hypocalcémie inférieure à 2.2 mmol/l représente dans notre étude un facteur prédictif d'anémie profonde au décours d'accès palustre à *P. vivax*. L'hypocalcémie doit être pensée plus globalement comme un paramètre biologique de carence nutritionnelle voire de dénutrition. Car il a déjà été décrit une corrélation entre accès grave à *P. vivax* et état staturo-pondéral tout particulièrement chez l'enfant (40) (41).

Pour valider une relation possible entre l'hypocalcémie, la dénutrition et une anémie profonde au décours d'accès palustre à *P. vivax*, il aurait été intéressant d'avoir accès aux données anthropométrique standards lors du recueil de données.

LIMITES METHODOLOGIQUES DE L'ETUDE :

- Biais d'information :

La principale limite méthodologique de l'étude est liée à son caractère rétrospectif qui entraine de nombreuses données manquantes. Elles concernent l'examen clinique du patient. De nombreuses données sont aussi manquantes concernant le bilan biologique du groupe témoin afin de comparer de façon identique : caractérisation de l'anémie (bilan martial, haptoglobine, vitamine…) et des bilans infectieux (recherche de portage parasitaire, de coïnfection virale ou bactérienne).

- Biais de classement :

Pour les patients cas, il a été décidé d'inclure les dossiers des patients ayant un taux d'hémoglobine strictement inférieur à 7g/dl sur un délai de 3 jours avant ou après le diagnostique biologique d'accès palustre à *P. vivax*. Mais cette méthode n'est pas justifiable si ce n'est le caractère rétrospectif de l'étude.

- Biais d'échantillonnage :

Manque d'exhaustivité car les données de Saint Laurent du Maroni et de Kourou n'ont pas été recueillies. Les patients pris en charge dans les CDPS et diagnostiqués par un test rapide sur place sans être envoyés à l'hôpital, n'ont pas pu bénéficier d'un bilan avec numération formule sanguine.

Le nombre d'anémie profonde au décours d'accès palustre à *P. vivax* a probablement été sous estimé en Guyane.

- Biais de sélection :

Notre étude porte sur les formes graves des accès à *P. vivax*. Cependant pour des raisons de faisabilité, nous nous sommes concentrés sur les formes graves uniquement associées à l'anémie profonde. Il aurait été intéressant de reprendre l'échelle des critères de gravité de l'OMS pour inclure tous les patients présentant une forme grave d'accès palustres quelque soit sa manifestation clinico-biologique (insuffisance rénale, hypoglycémie...).

CONCLUSION

Notre étude est la première étude à s'intéresser aux déterminants des accès à *P. vivax* associés à l'anémie profonde en Guyane. L'anémie profonde au cours des accès à *P. vivax* est un phénomène rare mais réel dans notre région.

La question d'une véritable forme grave selon des critères propres au *Plasmodium vivax* se retrouve de plus en plus présente dans la littérature médicale et notre étude va également dans ce sens.

L'anémie profonde au décours d'un accès palustre à *P. vivax* ne semble pas être une découverte fortuite dûe à une autre cause au décours d'un accès palustre simple à *P. vivax,* mais plus probablement associée à des formes graves de *P. vivax*.

Il est difficile de dire si les accès palustres à *P. vivax* peuvent prétendre à une échelle de gravité comme *P. falciparum*. Il semblerait en effet que les anémies au décours d'accès à *P. vivax* puissent être envisagées sur des terrains individuels de vulnérabilité comme la présence de comorbidité, la dénutrition, l'enfance et les grossesses, tout autant que par des critères de gravité.

Afin de valider ces résultats et de les compléter, il serait intéressant d'identifier d'une part tous les facteurs de gravité de l'accès palustre à *P. vivax*, et d'autre part poursuivre notre étude avec d'autres aspects spécifiques comme l'insuffisance rénale notamment.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Coura JR, Suárez-Mutis M, Ladeia-Andrade S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection--a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. mai 2006;101(3):229‑37.

2. Organisation mondiale de la santé. La prise en charge du paludisme grave guide pratique. Genève: OMS; 2013.

3. Picot S. Plasmodium vivax est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? Médecine Mal Infect. août 2006;36(8):406‑13.

4. Carme B, de Thoisy B, Motard A, Aznar C, Vie JC. Parasitoses humaines et mammiferes sauvages en Guyane française. Médecine Trop Rev Corps Santé Colon. 2000;60(3):223‑31.

5. Carde E. Le système de soins français à l'épreuve de l'outre-mer : des inégalités en Guyane. Espace Popul Sociétés Space Popul Soc. 1 févr 2009;(2009/1):175‑89.

6. Aubry P. Paludisme : actualités 2015.

7. Paludisme, du nouveau ! [Internet]. [cité 2 mars 2016]. Disponible sur: http://ars.guyane.sante.fr/Paludisme-du-nouveau.180981.0.html

8. Marrama L, Jambou R, Rakotoarivony I, Leong Pock Tsi JM, Duchemin JB, Laventure S, et al. Malaria transmission in Southern Madagascar: influence of the environment and hydro-agricultural works in sub-arid and humid regions. Part 1. Entomological investigations. Acta Trop. janv 2004;89(2):193‑203.

9. Girod R, Roux E, Berger F, Stefani A, Gaborit P, Carinci R, et al. Unravelling the relationships between Anopheles darlingi (Diptera: Culicidae) densities, environmental factors and malaria incidence: understanding the variable patterns of malarial transmission in French Guiana (South America). Ann Trop Med Parasitol. mars 2011;105(2):107‑22.

10. Stéfani A. Epidémiologie du paludisme et environnement: étude de deux communautés amérindiennes de l'est et de l'ouest guyanais [Internet]. Antilles-Guyane; 2011 [cité 2 mars 2016]. Disponible sur: http://www.theses.fr/2011AGUY0448

11. Daniel-Ribeiro CT, Lacerda MVG, Oliveira-Ferreira J. [Plasmodium vivax malaria in the Brazilian Amazon: some aspects of its epidemiology, clinical spectrum and naturally induced immune responses]. Bull Société Pathol Exot 1990. juin 2008;101(3):243‑8.

12. Luxemburger C, Nosten F, Kyle DE, Kiricharoen L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. Trans R Soc Trop Med Hyg. févr 1998;92(1):45‑9.

13. Nacher M, Singhasivanon P, Yimsamran S, Manibunyong W, Thanyavanich N, Wuthisen R, et al. Intestinal helminth infections are associated with increased incidence of Plasmodium falciparum malaria in Thailand. J Parasitol. févr 2002;88(1):55‑8.

14. Antinori S, Corona A, Ridolfo AL, Galimberti L, Ricaboni D, Milazzo L, et al. Imported Plasmodium vivax malaria with severe thrombocytopaenia: can it be severe malaria or not? Malar J. 2016;15(1):105.

15. Anstey NM, Jacups SP, Cain T, Pearson T, Ziesing PJ, Fisher DA, et al. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. J Infect Dis. 1 mai 2002;185(9):1326‑34.

16. Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Lampah DA, Hasanuddin A, Warikar N, et al. Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juin 2009;48(12):1704‑12.

17. Douglas NM, Pontororing GJ, Lampah DA, Yeo TW, Kenangalem E, Poespoprodjo JR, et al. Mortality attributable to Plasmodium vivaxmalaria: a clinical audit from Papua, Indonesia. BMC Med. 2014;12:217.

18. Musset L, Pelleau S, Girod R, Ardillon V, Carvalho L, Dusfour I, et al. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. Mem Inst Oswaldo Cruz. août 2014;109(5):525‑33.

19. WHO | World Malaria Report 2015 [Internet]. WHO. [cité 6 mars 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/

20. World Health Organization, éditeur. Guidelines for the treatment of malaria. 2. ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 194 p.

21. Thuan PD, Ca NTN, Toi PV, Nhien NTT, Thanh NV, Anh ND, et al. A Randomized Comparison of Chloroquine Versus Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Plasmodium vivax Infection in Vietnam. Am J Trop Med Hyg. 8 févr 2016;

22. Rogerson SJ, Carter R. Severe vivax malaria: newly recognised or rediscovered. PLoS Med. 17 juin 2008;5(6):e136.

23. Aregawi M, Cibulskis RE, Kita Y, Otten M, Williams R, World Health Organization, et al. World malaria report 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.

24. Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015 (à l'attention des professionnels de santé). [Internet]. 2015. 363-421 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12582

25. Elliott JH, O—Brien D, Leder K, Kitchener S, Schwartz E, Weld L, et al. Imported Plasmodium vivax Malaria: Demographic and Clinical Features in Nonimmune Travelers. J Travel Med. 1 juill 2004;11(4):213‑9.

26. Hustache S, Nacher M, Djossou F, Carme B. Malaria risk factors in Amerindian children in French Guiana. Am J Trop Med Hyg. avr 2007;76(4):619‑25.

27. Ginouves M, Veron V, Musset L, Legrand E, Stefani A, Prevot G, et al. Frequency and distribution of mixed Plasmodium falciparum-vivax infections in French Guiana between 2000 and 2008. Malar J. 2015;14(1):446.

28. Douglas NM, Anstey NM, Buffet PA, Poespoprodjo JR, Yeo TW, White NJ, et al. The anaemia of Plasmodium vivax malaria. Malar J. 2012;11(135):10–1186.

29. Lacerda MVG, Fragoso SCP, Alecrim MGC, Alexandre MAA, Magalhães BML, Siqueira AM, et al. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of Plasmodium vivax malaria: to what extent does this parasite kill? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. oct 2012;55(8):e67-74.

30. Quispe AM, Pozo E, Guerrero E, Durand S, Baldeviano GC, Edgel KA, et al. Plasmodium vivax Hospitalizations in a Monoendemic Malaria Region: Severe Vivax Malaria? Am J Trop Med Hyg. 2 juill 2014;91(1):11‑7.

31. Mohapatra MK, Padhiary KN, Mishra DP, Sethy G. Atypical manifestations of Plasmodium vivax malaria. Indian J Malariol. juin 2002;39(1‑2):18‑25.

32. Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. Is Plasmodium vivax Malaria a Severe Malaria?: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 14 août 2014 [cité 3 mai 2016];8(8). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133404/

33. Siqueira AM, Cavalcante JA, Vítor-Silva S, Reyes-Lecca RC, Alencar AC, Monteiro WM, et al. Influence of age on the haemoglobin concentration of malaria-infected patients in a reference centre in the Brazilian Amazon. Mem Inst Oswaldo Cruz. août 2014;109(5):569‑76.

34. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda MV, et al. Severe Plasmodium vivax malaria, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis. oct 2010;16(10):1611‑4.

35. Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. Plasmodium vivax malaria. Emerg Infect Dis. janv 2005;11(1):132‑4.

36. Lança EFC, Magalhães BML, Vitor-Silva S, Siqueira AM, Benzecry SG, Alexandre MAA, et al. Risk factors and characterization of Plasmodium vivax-associated admissions to pediatric intensive care units in the Brazilian Amazon. PloS One. 2012;7(4):e35406.

37. Rodriguez-Morales AJ, Ferrer MV, Barrera MA, Pacheco M, Daza V, Franco-Paredes C. Imported cases of malaria admitted to two hospitals of Margarita Island, Venezuela, 1998-2005. Travel Med Infect Dis. janv 2009;7(1):44‑8.

38. Williams TN, Maitland K, Phelps L, Bennett S, Peto TE, Viji J, et al. Plasmodium vivax: a cause of malnutrition in young children. QJM Mon J Assoc Physicians. déc 1997;90(12):751‑7.

39. Anstey NM, Russell B, Yeo TW, Price RN. The pathophysiology of vivax malaria. Trends Parasitol. mai 2009;25(5):220‑7.

40. Kai OK, Roberts DJ. The pathophysiology of malarial anaemia: where have all the red cells gone? BMC Med. 2008;6:24.

41. Medina-Morales DA, Montoya-Franco E, Sanchez-Aristizabal VDP, Machado-Alba JE, Rodríguez-Morales AJ. Severe and benign Plasmodium vivax malaria in Emberá (Amerindian) children and adolescents from an endemic municipality in Western Colombia. J Infect Public Health. 7 oct 2015;

42. Rodriguez-Morales AJ, Benítez JA, Arria M. Malaria mortality in Venezuela: focus on deaths due to Plasmodium vivax in children. J Trop Pediatr. avr 2008;54(2):94‑101.

43. O'Brien AT, Ramírez JF, Martínez SP. A descriptive study of 16 severe Plasmodium vivax cases from three municipalities of Colombia between 2009 and 2013. Malar J. 2014;13:404.

44. Collins WE, Jeffery GM, Roberts JM. A Retrospective Examination of Anemia During Infection of Humans with Plasmodium Vivax. Am J Trop Med Hyg. 4 janv 2003;68(4):410‑2.

45. Lacerda MV, Mourão MP, Alexandre MA, Siqueira AM, Magalhães BM, Martinez-Espinosa FE, et al. Understanding the clinical spectrum of complicated Plasmodium vivax malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. Malar J. 9 janv 2012;11(1):1‑18.

46. Bôtto-Menezes C, Silva Dos Santos MC, Lopes Simplício J, Menezes de Medeiros J, Barroso Gomes KC, de Carvalho Costa IC, et al. Plasmodium vivax Malaria in Pregnant Women in the Brazilian Amazon and the Risk Factors Associated with Prematurity and Low Birth Weight: A Descriptive Study. PloS One. 2015;10(12):e0144399.

47. Mohammad Sohail, Shayan Shakeel, Shweta Kumari, Aakanksha Bharti, Faisal Zahid, Shadab Anwar, et al. Prevalence of Malaria Infection and Risk Factors Associated with Anaemia among Pregnant Women in Semiurban Community of Hazaribag, Jharkhand, India. Hindawi Publ Corp BioMed Res Int. 13 août 2015;Vo lume 2015(Article ID 74051):16.

48. Siqueira AM, Lacerda MVG, Magalhães BML, Mourão MPG, Melo GC, Alexandre MAA, et al. Characterization of Plasmodium vivax-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India. BMC Med. 2015;13:57.

49. Melo GC, Reyes-Lecca RC, Vitor-Silva S, Monteiro WM, Martins M, Benzecry SG, et al. Concurrent helminthic infection protects schoolchildren with Plasmodium vivax from anemia. PloS One. 2010;5(6):e11206.

50. Epelboin L, Hanf M, Dussart P, Ouar-Epelboin S, Djossou F, Nacher M, et al. Is dengue and malaria co-infection more severe than single infections? A retrospective matched-pair study in French Guiana. Malar J. 1 mai 2012;11:142.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Mots clés : Plasmodium vivax; accès palustre ; anémie profonde

MeSH Terms: Plasmodium vivax; Malaria; severe anemia

Outils de recherche utilisés

- PUBMED
- SCOPUS
- OPEN WORLD CAT
- ARS, Agence Régionale de Santé
- InVS, Institut de Veille Sanitaire
- PASCAL
- BDSP (banque de données en santé publique)
- GOOGLE SCHOLAR
- Société de Pathologie Infectiologie de Langue Française

Revues scientifiques utilisées:

- World Health Organization, tropical medicine and international health
- EID Journal, Emerging infectious Diseases
- PLOS ONE
- Malaria Journal
- The American Society of Tropical Medicine and Hygiene
- BioMedical Research International
- Brazil Journal Infection Disease

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire utilisé pour le recueil des données

FICHES RECUEIL DE DONNEES

FICHE : ….

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE PALUDISME VIVAX 2007-2014

VIVAX A (Hb<7 ou Hte < 20%) **VIVAX sans A (Hb>12 et Hte > 20%)**

ETAT CIVIL

Nom : …… Prénom:……

Sexe: □M □F DDN:…… /……/……. Age :…….

Commune de résidence: □NR

□ Cayenne	□ Rémire-Montjoly	□ Roura	□ Maripasoula
□ Montsinéry	□ Macouria	□ Saint-Elie	□ Autre ……
□ Sinnamary	□ Iracoubo	□ Kourou	
□ Matoury	□ Awala	□ Mana	
□ Apatou	□ Saint Laurent	□ Gd-Santi	
□ Régina	□ Saint Georges	□ Papaïchton	
□ Ouanary	□ Camopi	□ Saül	

Séjour hors de son domicile ou de Guyane dans les 21 jours précédant l'apparition des signes :

□ Guadeloupe	□ Martinique	□ Guyana
□ Brésil	□ Haïti	□ Suriname
□ Kourou	□ Saint Laurent	□ Saint Georges
□NR	□ Autre …….	

Date du séjour du ……. au ……..

Origine ethno-géographique □ NR

□Fr créole Guyane □Brésil □Autre: …….

□Frçs caucasien □Haïti

□Frçs Hmong □Guyana

□Frçs Chinois □Surinam

□Frçs Bushi □Chinois

□Frçs Amérindien □Antilles

ANTECEDENTS ET COMORBIDITES

Antécédents d'accès palustre : □ Non □ Oui

Nombre d'accès palustre :

Date du dernier accès palustre :

Type d'espèces :

Traitement pris :

Antécédents généraux □NR

□ Diabète □ Insuffisant rénal

□ Grossesse en cours (nombre de SA : …)

□Chirurgicaux □ Insuff hépatique/cirrhose

□ HTA □IRespC

□ Gynéco/obstétrique □ Cardiopathie

□ Obésité □ VIH

□ Tabac □ ID non VIH

□ OH □Drépanocytose,type:

□Autre : ……. □ Cancer

Traitement de fond : □ Oui □ Non □ NR

Si oui, lequel :

CHIMIOPROPHYLAXIE ANTI PALUDEENNE : OUI/ NON

Date de début : / / Date de fin : / /

LAQUELLE :

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date de début des symptômes: ……/……/…… □ NR

Date de début de la fièvre : ……..

Date de l'examen : ……..

SIGNES CLINIQUES INITIAUX

FC : …… **TAS :** …….. **TAD :**…….. **SPO2 :** …….

T°C : ……

Signes Fonctionnels : (OUI/NON/NR)

Céphalées Toux Saignements, Type : ……. Dyspnée Myalgies

Douleur, Type : …….. Anorexie Nausées/Vomissements

Asthénie Diarrhées Arthralgies Douleur retro-orbitaire

Signes cliniques : (OUI/NON/NR)

Coma Trouble de la conscience Prostration/obnubilation

Hémoglobinurie BU Crépitant auscultatoires

Hépato splénomégalie Ictère Purpura Pâleur cutaneo conjonctivale

Transfert en réanimation : OUI / NON

Quelle date : Motif :

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

Paramètres	**Valeur**	**Paramètres**	**Valeur**	**Paramètres**	**Valeur**
Hb		**Lymphocytes**		**Haptoglobine**	
Hématocrite		**CRP**		**Reticulocytes**	
GB		**Urée**		**Fer sérique**	

PNN		**Creatinine**		**Transferrine**	
Plaquettes		**PCT**		**Ferritine**	
TP		**PAL**		**CSF**	
Fibrinogène		**Glycémie**		**Folates**	
ASAT/ALAT		**Lipase**		**Groupe sanguin**	
Bili Totale		**LDH**		**RAI**	
Bili Conjuguée		**Lactates**			

BILAN BIOLOGIQUE PENDANT EVOLUTION

Critères biologiques	**J1**	**J2**	**J3**	**J4**	**J5**	**J6**	**J7**	**J8**	**J9**	**J10**
Hb (g/dl)										
Ht (%)										
Urée (mmol/l)										
Créatinine (µmol/l)										
Glycémie										
Bilirubine Totale										
ASAT (UI/l)										
ALAT (UI/l)										
Leucocytes										
PNN										

BILAN INFECTIEUX

Taux de parasitémie : **Classe parasitaire :**

Présence de gamètes :

Sérologie Dengue : Date : ……/……/…… J+ (FGE):…..…

IgM: Positive / Negative / NR

PCR Dengue: Positive/negative/NR

AgNS1: Positive / Negative / NR

Hémoculture(s) : Positive/ Négative Germes :……

ECBU : OUI/ NON

Coproculture : OUI / NON **EPS** : OUI/ NON

Recherche anguillulose : OUI / NON

Autres examens complémentaires :

Radiographie thoracique : OUI / NON

EVOLUTION

Traitement reçu avant hospitalisation :

Type d'antipaludéen :

□ Chloroquine □ Quinine IV

□ Artesunate (MALACEF) □ Halofantrine (HALFAN)

□ Atovaquone-proquanil (MALARONE) □ Doxycycline

□ Artemether-lumefantrine (RIAMET) □ Clindamycine

Autre : …….

Date de début :……/……/……

Date de fin : ……/……/……..

<u>Aggravation avec nécessité de soins intensifs/réanimation</u> : OUI / NON / NR

Nombre de jours :

<u>CRITERES DE PALUDISME GRAVE DE L'ADULTE (SPILF 2007) :</u>

Défaillance neurologique* : OUI / NON / NR

Hémoglobinurie macroscopique : OUI / NON / NR

Défaillance respiratoire** : OUI / NON / NR

Anémie profonde***** : OUI / NON / NR

Défaillance cardio circulatoire*** : OUI / NON / NR

Hypoglycémie (glycémie < 2.2 mM) : OUI / NON / NR

Convulsions répétées (> 2 épisodes/24h) : OUI / NON / NR

Acidose****** : OUI / NON / NR

Hémorragie (définition clinique) : OUI / NON / NR

Hyperlactatémie (> ou égale à 2.5 mM) : OUI / NON / NR

Ictère (clinique ou bilirubine > 50 µmol/l) : OUI / NON / NR

Hyperparasitémie (parasitémie >4%) : OUI / NON / NR

Insuffisance rénale aigue**** : OUI / NON / NR

Transfusions associées : OUI / NON/ NR Date :

Transfu n°1 : ……..

Transfu n°2 : ……

Transfu n°3 :…….

Nombre total de CGR :

Epuration Extra rénale : **OUI / NON / NR**

Date d'apyrexie :……/……/……

Date de sortie d'hospitalisation : ……

Statut : □ décès □ guérison avec séquelle □ guérison sans séquelle

Evolution connue à 6 mois : OUI / NON / NR

Note :

**défaillance neurologique :*

-obnubilation, confusion, somnolent, prostration

-coma avec score de Glasgow < 11

***défaillance respiratoire :*

-ventilation mécanique ou ventilation non invasive PaO2/FiO2<300mmHg

-ventilation spontannéePaO2<60mmHget/ou SpO2<90% en AA et/ou FR > 32/min

- signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires

****défaillance cardiocirculatoire :*

-Pas < 80 mmHg en présence de signes d'insuffisance cirucualtoire peripherique

-Patient recevant des drogues vasoactives quelque soit la PA

-Signes périphériques d'insuffisance ciruculatoire sans hypoTA

*****Insuffiance rénale aigue : creatinine > 265µmol/l ou urée sanguine > 17 mM ET diurèse < 400 ml/24h*

******Anémie profonde Hb< 7g/dl ou Ht< 20%*

Annexe 2 : Tableau des principales références bibliographiques

Nom de l'article	Année de publication	Journal de publication	Type d'étude	Nombre de cas	Durée d'étude
Prevalence of Malaria Infection and Risk Factors Associated with anaemia among pregnant women in semiurban community of Hazaribag, Jharkhand, India	2015	Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International	étude cas témoin, monocentrique, observationnelle	1715 cas	1 année (septembre 2012 à décembre 2013)
A RETROSPECTIVE EXAMINATION OF ANEMIA DURING INFECTION OF HUMANS WITH *PLASMODIUM VIVAX*	2003	ASTMH, The American Journal of tropical medicine and hygiene	étude rétrospective, observationnelle, pluricentrique	98 cas	
Dyserythropoiesis and ineffective erythropoiesis in *Plasmodium vivax* malaria.	1989	Britih Journal of Haematology	étude observationnelle	9 cas	
***Plasmodium vivax* Malaria**	2005	EID Journal, Emerging infectious Disaease	revue de littérature		
The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand.	1997	Trans R Soc Trop med Hyg	étude observationnelle, comparative	4728+5776 cas	Thaïlande, 2 ans

Concurrent helminthic infection protects schoolchildren with *Plasmodium vivax* from anemia	2010	Plos On	étude de cohorte	54 cas	Brésil
The anaemia of *Plasmodium Vivax* malaria	2012	Malaria Journal	revue de littérature		
Mortality attributable to *Plasmodium vivax*malaria: a clinical audit from Papua, Indonesia	2014	BMC Medicine		3495 dont 65 DCD	Papouasie Nouvelle Guinée
Risk Factors and Characterization of *Plasmodium Vivax*-Associated Admissions to Pediatric Intensive Care Units in the Brazilian Amazon	2012	Plos On	étude rétrospective.	34 enfants	Brésil
Severe *Plasmodium vivax Malaria*, Brazilian Amazon	2010	EID Journal, Emerging infectious Disease	étude rétrospective,	17	Brésil
Concurrent Helminthic Infection Protects Schoolchildren with *Plasmodium vivax* from Anemia	2010	Plos On	cohorte		Brésil
Influence of age on the hemoglobin concentration of malaria-infected patients in a reference centre in the Brazilian Amazon	2014	Mem Inst Oswaldo Cruz.	étude cas témoin	7831	Brésil

***Plasmodium vivax* and Mixed Infections Are Associated with Severe Malaria in Children: A Prospective Cohort Study from Papua New Guinea**	2008	Plos Medicine	étude de cohorte	9537 cas	Papouasie Nouvelle Guinée
Severe and benign *Plasmodium vivax* malaria in Emberá (Amerindian) children and adolescents from an endemic municipality in Western Colombia	2016	Journal of infection and public health	étude observationnelle	270enfants	Colombie
Vivax Malaria: A Major Cause of Morbidity in Early Infancy	2009	Clinical infection disease	étude descriptive	4900 enfants	Papouasie Nouvelle Guinée
Acute respiratory distress syndrome due to vivax malaria: case report and literature review.	2005	Brazil Journal Infection Disease	case report	1 cas	Brésil
Atypical manifestations of *Plasmodium vivax* malaria.	2002	Indian Journal Malarian	étude prospective	111 cas	Inde
Imported *Plasmodium vivax* malaria with severe thrombocytopaenia: can it be severe malaria or not?	févr-16	Malaria Journal	case report	1 cas	Pakistan

Postmortem Characterization of Patients With Clinical Diagnosis *of Plasmodium vivax* Malaria: To What Extent Does This Parasite Kill?	2012	Clinical infection disease	étude rétrospective	17 cas	Brésil
***Plasmodium vivax* Hospitalizations in a Monoendemic Malaria Region: Severe Vivax Malaria?**	2014	The American Society of Tropical Medicine and Hygiene	étude rétrospective	81 cas	Pérou
Imported cases of malaria admitted to two hospitals of Margarita Island, Venezuela, 1998–2005	2009		étude rétrospective		Venezuela
Characterization of *Plasmodium vivax*-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India	2015		étude prospective multicentrique	778	Inde + Brésil
Is dengue and malaria co-infection more severe than single infections? A retrospective matched-pair study in French Guiana	2012	Malaria Journal	étude rétrospective cas témoin	312	Guyane française

Annexe 3 : SERMENT D'HIPPOCRATE

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 les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le 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 seront 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

Annexe 4 : SUMMARY

INTRODUCTION. Infection with *P. vivax* may be accompanied by severity criteria such as those described for *P. falciparum* infections. Recently some severe forms of these infections have been described, especially in Latin America and French Guiana. Our study describes the prevalence of severe cases of *P. vivax* malaria and identifies risk factors associated with severe anemia in vivax malaria. METHODS. A retrospective, observational and monocentric study has matched case-control between January 2007 and December 2014 in Cayenne hospital. The inclusion criteria were all the patients with a diagnosis ofblood smear-thick positive in *P. vivax* malaria alone. Inclusion criteria were as follows: hemoglobin <7 g/dL or hematocrit <20% in adults (hemoglobin <5 g/dL or hematocrit <15% in children) in the diagnosis of *P. vivax* malaria. The control group included patients with hemoglobin> 12 g/dl with vivax malaria infection. The socio-ethnographic, clinical and biological have been studied as predictors by univariate and multivariate analysis. RESULTS. 27 patients with severe anemia during vivax malaria infection were identified over a period of 8 years, that being 1.75% of malaria cases by *P. vivax* and 3 cases per year on average. The variables significantly associated with severe anemia in vivax malaria infection in a bivariate analysis were: age less than 15 years (odds ratio [OR] 4.9, confidence interval [CI] 95 % = 1.3 - 18.6), female sex (OR 0.23, 95% CI 0.06 - 0.89), pregnancy, people living near rivers (OR 4, 95% CI = 1.05 - 15.2), body temperature>38° C (OR 36, 95% CI = 1.8 - 37.8), time between the fever onset and diagnosis of *P. vivax* malaria greater than 7 days (OR 8.1, 95% CI = 1.8 - 37.8), external bleeding (OR 4, 95% CI = 1.2 - 13.3), presence of other signs of serious except anemia (OR 6.3, 95% CI = 2.1 - 19.3), microcytosis (OR 8.3, 95% CI = 1.8 to 38.7), lymphopenia<500/mm^3 (OR 0.27, 95% CI = 0.07- 0.99), acute renal failure, hypoglycemia, hypocalcemia (OR 15.3, 95% CI 1.9 - 120.6) and an alkaline reserve higher to 23mmol/L (OR 3.8, 95% CI = 1.2 - 12.5). In multivariate analysis, the variables associated with the occurrence of anemia were age <15 years (OR 14.4, 95% CI = 2.2 - 94.4) and the presence of other signs of severity (OR 12.6, 95% CI = 2.7 to 57.4) DISCUSSION. It would appear that severe anemia in vivax malaria infection could be explain by access simple on patient with comorbidities. This study also suggests the hypothesis that *P. vivax* can also be purveyor of serious forms as much as *P. falciparum*.

Annexe 5 : RESUME

CONTEXTE. L'infection à *Plasmodium vivax* peut être accompagnée de critères de gravité tels que ceux décrits pour l'infection à *P. falciparum.* Ces formes sévères commencent à peine à être décrites, notamment en Amérique latine et en Guyane française. Notre étude a décrit la prévalence des cas sévères de paludisme à *P. vivax* et identifiée des facteurs de risques associés à l'anémie profonde au décours d'un accès palustre à *P. vivax.* METHODES. Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique cas-témoin appariée entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014 au centre hospitalier de Cayenne. Les critères d'inclusions correspondaient à tous les patients ayant consulté à l'hôpital avec un diagnostic par frottis-goutte épaisse positif à paludisme à *P. vivax* sans coïnfection paludéenne. Les critères d'inclusion étaient un taux d'hémoglobine < à 7g/dl ou hématocrite < à 20% chez l'adulte (hémoglobine < à 5g/dl ou hématocrite < à 15% chez l'enfant) lors du diagnostic de paludisme à *P. vivax*. La population témoin a été choisie comme des patients avec taux d'hémoglobine > 12 g/dl au décours d'un accès palustre à *P. vivax*. Les caractéristiques socio-ethnographiques, cliniques et biologiques ont été étudiées comme facteurs prédictifs par une analyse univariée puis multivariée. RESULTATS. 27 patients avec anémie profonde au décours d'accès palustres à *P. vivax* ont été recensés sur une période de 8 ans, soit 1,75% des accès palustres à *P. vivax* et 3 cas par an en moyenne. Les variables significativement associées à l'anémie profonde au cours d'un accès palustre à *P. vivax* en analyse bivariée étaient l'âge inférieur à 15 ans (Odds ratio [OR] à 4,9, intervalle de confiance [IC] à 95%= 1,3-18,6), le sexe féminin (OR 0,23, IC 95%= 0,06-0,89), la grossesse , la population vivant prés des fleuves (OR 4, IC 95%= 1,05-15,2), la température > 38°C (OR 36, IC 95%= 1,8-37,8), la durée entre l'apparition de la fièvre et le diagnostic de paludisme à *P. vivax* supérieure à 7 jours (OR 8,1, IC95%= 1,8-37,8), des saignements extériorisés (OR à 4, IC95%= 1,2-13,3), la présence d'autres signes de gravité hors anémie (OR 6,3, IC95%= 2,1-19,3), la microcytose (OR 8,3, IC95%= 1,8-38,7), une lymphopénie<500/mm3 (OR0,27, IC95%= 0,07-0,99), une insuffisance rénale aigue, une hypoglycémie, une hypocalcémie (OR 15,3,IC95%= 1,9-120,6) et une réserve alcaline supérieure à 23mmol/l (OR3,8, IC95%= 1,2-12,5). En analyse multivariée, les variables associées à la survenue d'anémie étaient l'âge < 15ans (OR 14,4, IC95%=2,2-94,4) et la présence d'autres signe de gravité (OR 12,6 ; IC95%=2,7-57,4) DISCUSSION. Il semblerait que les anémies profondes au décours d'accès à *P. vivax* puissent s'expliquer par la survenue de formes simples sur terrain prédisposé. Cette étude suggère aussi l'hypothèse que *P. vivax* peut aussi être pourvoyeur de formes graves tout comme *P. falciparum*.

Discipline : Médecine infectieuse et tropicale

Mots clés : *Plasmodium vivax*, anémie profonde, accès palustre grave, facteur prédictif

Keywords : *Plasmodium vivax*, severe anemia, plasmodium infection, risk factors

U.F.R. : Faculté de Médecine Victor Segalen – Université Bordeaux 2