



**HAL**  
open science

# Étude épidémiologique du paludisme d'importation au centre hospitalo-universitaire de Grenoble de 1990 à 1996

Emmanuelle Schmuck

► **To cite this version:**

Emmanuelle Schmuck. Étude épidémiologique du paludisme d'importation au centre hospitalo-universitaire de Grenoble de 1990 à 1996. Sciences pharmaceutiques. 1998. dumas-01667252

**HAL Id: dumas-01667252**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01667252>**

Submitted on 19 Dec 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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2<sup>e</sup> exemplaire



D

115 022289 1

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNÉE: 1998

N° d'ordre:

7007

**ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU PALUDISME  
D'IMPORTATION AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
DE GRENOBLE DE 1990 A 1996**

THÈSE

présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

**SCHMUCK EMMANUELLE**

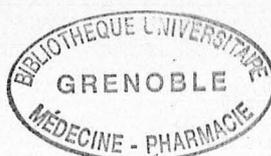
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 26 Février 1998 à 18h00

Devant le jury composé de:

Madame Le Professeur R. GRILLOT  
Madame Le Professeur C. PINEL  
Monsieur Le Docteur P. TROUILLER  
Monsieur Le Docteur J-P. BRION

Président du jury



A Monsieur BRION, Madame GRILLOT,  
Monsieur TROILLER pour avoir accepté d'être membres du jury.

A Madame PINEL, pour son aide, sa gentillesse, et ses encouragements.

A Jean-François, pour toute son aide, sa compréhension et sa patience.

A toute ma famille pour son soutien..

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur A. FAVIER

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

<i>AGNIUS-DELORD</i>	<i>Claudine</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
<i>ALARY</i>	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<i>BAKRI</i>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<i>BENOIT-GUYOD</i>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
<i>CALOP</i>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
<i>CUSSAC</i>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<i>DEMENGE</i>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<i>DROUET</i>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<i>FAVIER</i>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<i>GOULON</i>	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<i>GRILLOT</i>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<i>LECLERC</i>	<i>Gérard</i>	<i>Chimie Organique</i>
<i>MARIOTTE</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<i>ROCHAT</i>	<i>Jacques</i>	<i>Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques</i>
<i>ROUSSEL</i>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<i>SEIGLE-MURANDI</i>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<i>STEIMAN</i>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<i>WOUESSIDJEW</i>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

# PLAN

\* Introduction

\* Partie I: **Le paludisme**

- Le cycle du parasite
- La répartition géographique du paludisme et des différentes espèces
- Le mode de contamination
- La clinique
- Le diagnostic du paludisme
- Le traitement du paludisme

\* Partie II: **Le paludisme au CHU de Grenoble de 1990 à 1996**

- Matériel et méthodes
- Restitution des données
- Étude de cas
- Interprétation des résultats
- Conclusions

\* Bibliographie

## INTRODUCTION

Le paludisme est actuellement la maladie infectieuse la plus préoccupante au niveau mondial.

Concernant environ 1/3 de la population, on impute à cette parasitose, qui sévit essentiellement au niveau des zones intertropicales, des millions de décès chaque année (secondaires aux complications des accès palustres à *Plasmodium falciparum*, espèce la plus répandue).

Le faible nombre d'antipaludéens à disposition actuellement, ainsi que l'évolution galopante des résistances vis à vis de ces traitements, présentes dans tous les continents, ne laissent pas présager une évolution favorable ces prochaines années, et l'essor considérable des voyages internationaux, particulièrement en zone d'endémie, sont autant de raisons de craintes d'aggravation de cette parasitose dans les prochaines décennies.

Après une partie de rappels concernant cette parasitose, nous avons étudié les cas de paludisme diagnostiqués et traités au CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Grenoble depuis le début de l'année 1990 jusqu'à la fin de l'année 1996, afin de définir l'évolution du paludisme d'importation au niveau de la région grenobloise.

# Partie I

## Le Paludisme

# LE PALUDISME

## LE CYCLE DU PARASITE

- 1- Le cycle du parasite
- 2- Explication
  - 2.1 La contamination humaine
  - 2.2 La schizogonie hépatique
  - 2.3 La schizogonie érythrocytaire
  - 2.4 La gamétocytogénèse
  - 2.5 La sporogonie

## LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU PALUDISME ET DES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE *PLASMODIUM*

- 1- Les conditions influençant la répartition géographique du paludisme
  - 1.1 Le climat
  - 1.2 Les reliefs
  - 1.3 Répartition des villes et des populations
- 2- Les conditions influençant la répartition des espèces
  - 2.1 L'espèce vectorielle
  - 2.2 La population
- 3- La répartition des différentes espèces
  - 3.1 *Plasmodium falciparum*
  - 3.2 *Plasmodium vivax*
  - 3.3 *Plasmodium ovale*
  - 3.4 *Plasmodium malariae*

## LE MODE DE CONTAMINATION

- 1- Le paludisme transfusionnel
- 2- Le paludisme congénital
- 3- Le paludisme d'aéroport

## LA CLINIQUE

- 1- Les accès simples
  - 1.1 La primo-invasion
  - 1.2 Les accès intermittents
  - 1.3 Cas particulier du paludisme mixte
- 2- Les accès pernicioeux
  - 2.1 La clinique
  - 2.2 L'évolution
  - 2.3 Explication de la cause de l'accès pernicioeux

## **LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME**

- 1- Le diagnostic direct classique
- 2- Les autres méthodes de détection
  - 2.1 Le QBC®
  - 2.2 Le Parasight®
  - 2.3 La PCR
- 3- Le diagnostic indirect

## **LE TRAITEMENT DU PALUDISME**

- 1- Les principaux antipaludéens
  - 1.1 Les antipaludéens actuels
  - 1.2 Les principaux antipaludéens en cours de développement
  - 1.3 Les vaccins
- 2- La résistance
  - 1.1 Nature des résistances
  - 1.2 Mécanisme et caractéristiques des résistances
  - 1.3 Moyens de lutte contre les résistances
- 3- La chimioprophylaxie
- 4- Le traitement curatif

# LE CYCLE DU PARASITE

## 1- Le cycle du parasite [10;21]

Le paludisme est une protozoose due à un hématozoaire, parasite intracellulaire, du genre *Plasmodium*, dont 4 espèces infectent l'homme:

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium vivax*

Sa transmission à l'homme se fait essentiellement lors de piqûres nocturnes par un moustique femelle infesté, l'anophèle.

Le cycle du parasite est complexe.

\* Son accomplissement en effet, nécessite 2 hôtes successifs:

- un hôte intermédiaire vertébré: l'homme
- un hôte définitif invertébré: l'anophèle femelle

\* Il se déroule en plusieurs étapes alternant une partie sexuée (appelée sporogonie) et une partie asexuée (appelée schizogonie): cf. tableau I

Et à chacune des étapes du cycle, le parasite va modifier constamment sa taille, sa forme, son aspect et la nature des cellules cibles. [21]

- Tableau I: les différentes étapes du cycle du parasite

	Étape chez l'anophèle		Étape humaine		Étape humaine
Stade du cycle	cycle sexué: <b>SPOROGENIE</b>		cycle asexué: <b>SCHIZOGENIE</b>		Amorce du cycle sexué: gamétocytogénèse
Lieu de déroulement	Estomac	Glandes salivaires	Tissulaire (hépatocytes)	Vasculaire (érythrocytes)	Erythrocytes

D'après D. Mazier [31]

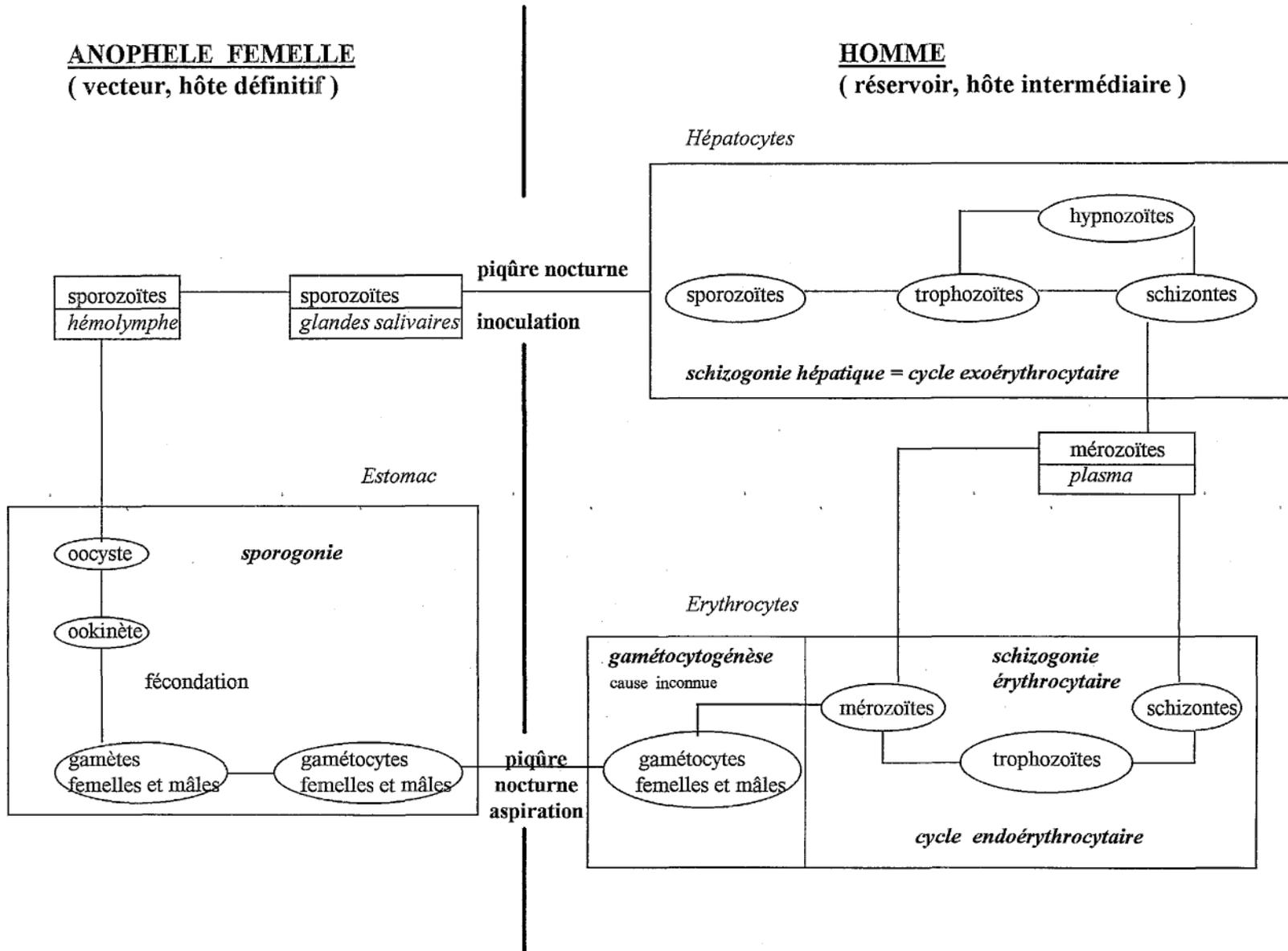
## 2- L'explication [56;57]

### 2.1 La contamination humaine (schéma 1)

C'est au cours de la piqûre nocturne pour effectuer son habituel repas de sang, que l'anophèle femelle parasitée infeste l'homme. En effet, le moustique inocule avec sa salive, dans un vaisseau sanguin humain, la presque totalité des sporozoïtes (formes plasmodiales infestantes), localisés au niveau de ses glandes salivaires.

**ANOPHELE FEMELLE**  
( vecteur, hôte définitif )

**HOMME**  
( réservoir, hôte intermédiaire )



**Schéma 1: Le cycle du parasite**

Ces éléments filiformes de quelques  $\mu\text{m}$  de long, vont rapidement se répartir dans tout l'organisme humain . Seules les formes qui auront gagné le foie humain pourront poursuivre le cycle .

## 2.2 La schizogonie hépatique

Se déroule alors, dans les hépatocytes humains, la première partie du cycle asexué, appelée *schizogonie hépatique* ou *cycle exoérythrocytaire*. Cette étape du cycle est muette et dure de 6 à 15 jours selon l'espèce plasmodiale.

Quelque temps après leur pénétration dans les hépatocytes, les parasites se présentent sous la forme de trophozoïtes, éléments de 2 à 3  $\mu\text{m}$  et contenant chacun seulement 1 noyau entouré d'une couche cytoplasmique mince. Puis, le trophozoïte grossit et multiplie par série de divisions nucléaires, aboutissant à un volumineux schizonte exoérythrocytaire de 10 à 100  $\mu\text{m}$ . Ce schizonte, appelé aussi corps bleu, peut renfermer à la fin de sa maturation jusqu'à 20 000 noyaux !

Ceux-ci s'individualisent ensuite en s'entourant chacun de fragments cytoplasmiques, phénomène responsable de la création d'autant de mérozoïtes unicellulaires.

Ils sont libérés dans la circulation sanguine par éclatement du corps bleu et initient alors la deuxième partie asexuée du cycle, appelée *phase endoérythrocytaire* ou *schizogonie érythrocytaire*.

### Remarque:

La première partie du cycle est unique car les hépatocytes humains ne peuvent être infectés que par des sporozoïtes.

Et pour *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae*, à la fin de cette schizogonie hépatique, plus aucune forme ne reste au niveau du foie.

En revanche, pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, certains trophozoïtes peuvent persister au niveau hépatique sous forme quiescente uninuclée, appelée hypnozoïte, pendant parfois plusieurs années !

Par des phénomènes encore inconnus, ces hypnozoïtes sont activés, à une époque imprévisible, et reprennent leur croissance pour aboutir à la formation de schizontes. Ceux-ci poursuivront normalement le reste du cycle. C'est ce phénomène qui permet d'expliquer pour ces 2 espèces, les épisodes de reviviscence tardive du paludisme qui peuvent avoir lieu plusieurs fois et plusieurs années consécutives (3 à 6 ans) après l'infestation.

## 2.3 La schizogonie érythrocytaire

Cette deuxième partie asexuée du cycle se déroule en 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale.

Les mérozoïtes d'origine hépatique, de 1 à 1,5  $\mu\text{m}$ , déversés au niveau plasmatique, pénètrent rapidement dans les globules rouges.

Au centre de ceux-ci, chaque mérozoïte va se développer progressivement en trophozoïte érythrocytaire, de 2 à 3  $\mu\text{m}$ , dont la forme en anneau est caractéristique. Puis une série de divisions nucléaires avec forte synthèse d'ADN, aboutit à la formation d'un schizonte endoérythrocytaire, plurinucléaire. Puis progressivement chaque noyau du schizonte s'individualise en mérozoïtes de 1 à 1,3  $\mu$  en s'entourant de cytoplasme.

L'ensemble régulièrement disposé en couronne dans le globule rouge, justifie au schizonte mûr sa deuxième appellation de corps en rosace. Quand celui-ci éclate, les 8 à 32 mérozoïtes seront libérés (phénomène contemporain à la lyse des globules rouges) et chacun va pouvoir envahir une nouvelle hématie pour initier une nouvelle schizogonie érythrocytaire.

## 2.4 La gamétocytogénèse

Après plusieurs de ces cycles, responsables chacun de l'élévation de la parasitémie, un processus encore inconnu provoque la différenciation et la maturation en 4 à 10 jours de certains mérozoïtes érythrocytaires en gamétocytes mâles et femelles, à potentiel sexué: c'est la gamétocytogénèse.

A ce stade de gamétocytes, le cycle du parasite est en impasse parasitaire. L'anophèle femelle, hôte définitif du parasite et vecteur exclusif du paludisme de l'homme est nécessaire pour que le cycle se poursuive et qu'ait alors lieu la dernière étape du cycle, sexuée cette fois, appelée sporogonie.

## 2.5 La sporogonie

Elle se déroule en 11 à 20 jours.

Au cours de sa piqûre nocturne pour son repas de sang, chez un homme porteur de ces gamétocytes, l'anophèle s'infeste en les ingérant. Seuls les gamétocytes ne sont pas digérés au niveau de l'estomac et ils s'y transforment en microgamètes mâles mobiles et macrogamètes femelles.

De la fécondation d'un gamète femelle par un gamète mâle va résulter en 24 à 48 heures la formation d'un ookinète diploïde mobile qui va traverser la paroi de l'estomac de l'anophèle.

C'est à ce niveau qu'il se transforme en oocyste, élément sphérique de 8 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre, dans lequel s'individualisent des sporozoïtes haploïdes: ceux-ci résultent d'une intense division des cellules parasitaires dont la première est réductionnelle.

A maturité, donc en 9 à 20 jours, l'oocyste, alors de 50 à 80  $\mu\text{m}$ , éclate et libère des centaines de sporozoïtes qui vont rapidement annexer les glandes salivaires de l'anophèle.

Ces éléments fusiformes de 11 à 14  $\mu\text{m}$  de long, infestants pour l'homme, seront inoculés avec la salive lors d'un nouveau repas de sang de l'anophèle. Et ils seront ainsi les initiateurs de nouveaux cycles schizogoniques hépatiques chez l'humain.

# LA RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU PALUDISME ET DES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE *PLASMODIUM*

Au début du siècle dernier, le paludisme sévissait encore dans presque tous les endroits du monde: Afrique, Asie, Amérique, Europe ...  
Grâce aux moyens de lutte découverts alors, il a été éradiqué d'un certain nombre de pays, pour être plus ou moins limité actuellement au niveau des **zones intertropicales**.

Quelque 90 pays sont concernés encore par la parasitose où elle sévit soit de façon sporadique, soit épidémique.

Il faut savoir que de nombreux facteurs interviennent dans la répartition du paludisme, dans son rythme d'apparition, dans l'intensité de la maladie ainsi que dans la répartition des différentes espèces de *Plasmodium* au sein des pays.[12;35;52

## 1- Les conditions influençant la répartition géographique du paludisme [49]

### 1.1 Le climat

C'est un des facteurs prédominant essentiel qui conditionne la présence ou non de la maladie dans un pays, ainsi que son rythme d'apparition.

\* En effet, actuellement le paludisme est établi au niveau des pays intertropicaux, bien que débordant de plus en plus au nord pour toucher les régions méditerranéennes de l'Afrique et de l'Asie.

C'est à ces endroits que le climat, en général chaud et humide, est le plus favorable au développement des anophèles, vecteurs de la maladie.

Sont exempts du paludisme tous les pays où la température n'atteint jamais 18°C ou pour une période trop courte, 18°C étant la température minimale requise pour que les anophèles puissent survivre et se développer.[21]

De même, le paludisme est absent des régions désertiques où les températures trop élevées et le manque d'eau sont défavorables à la survie des vecteurs.

\* Dans les pays tempérés où le climat est méditerranéen (Afrique du nord, Proche Orient, Afghanistan ...), le paludisme apparaît régulièrement à chaque période estivale (lors d'une augmentation de température), cette transmission saisonnière étant dépendante de l'alternance des saisons.

\* Dans les régions tropicales où le climat a deux saisons (Malaisie, Amérique du Sud hors des régions tropicales ...), une très forte recrudescence du paludisme est observée lors de la saison des pluies car elle réunit chaleur et humidité qui sont les conditions idéales pour la transmission.

Une diminution voire une absence totale des cas de paludisme est observée lors

de la saison sèche (régions sahariennes, hauts plateaux de l'Afrique de l'Est ...).

\* Dans les régions équatoriales où les saisons n'existent pas vraiment, avec une température constamment supérieure à 20°C et des pluies fréquentes, le paludisme est endémique, sa transmission ayant lieu toute l'année (péninsule arabique, Afrique noire, Amérique centrale et Amérique du Sud, Péninsule Indochinoise, grande partie de l'Inde ...).

## **1.2 Les reliefs**

La présence de reliefs d'une certaine altitude est un facteur restrictif dans la répartition mondiale du paludisme.

En règle générale, le paludisme n'est en effet plus rencontré, et ce même dans une région de forte endémicité, au dessus d'une altitude d'environ 2000 à 2500 mètres. En effet, les conditions sont défavorables à la présence d'anophèles ou à leur survie. Mais parfois, comme dans les Andes ou les chaînes Annamitiques, le paludisme peut être présent. [49]

## **1.3 La répartition des villes et des populations**

C'est en général dans les milieux ruraux que la transmission du paludisme est la plus importante, le paludisme urbain étant beaucoup plus rare. En effet, les étendues d'eau nécessaires au développement des larves d'anophèles y sont soit très rares, soit polluées, conditions empêchant le développement larvaire.

Ainsi, en Asie du sud-est, la transmission du paludisme dans les villes est inexistante. [35]

Par contre, surtout en Afrique où les villes sont parfois très petites et peu développées, le paludisme urbain sévit par endroit surtout de façon sporadique. Les étendues d'eau peu polluées (citernes ...) servant de gîte larvaire y étant nombreuses.

## **2- Les conditions influençant la répartition des différentes espèces de Plasmodium**

Un très grand nombre de facteurs influent sur la distribution des espèces de *Plasmodium* dans les différentes régions du monde.

### **2.1 L'espèce vectorielle**

\* *Plasmodium vivax* est plus fréquemment rencontré dans les zones où la température est assez basse, les anophèles vecteurs responsables de sa transmission pouvant se développer dès 15°C. Un minimum de 18°C est par contre obligatoire pour la survie des vecteurs de *Plasmodium falciparum*. La présence de *Plasmodium falciparum* ne sera donc pas favorisée dans les régions où la température est plus

basse.

\* De même, le très grand nombre d'espèces d'anophèles dans le monde entier pouvant transmettre *Plasmodium falciparum* par rapport au nombre de vecteurs responsables de la transmission des autres espèces de *Plasmodium*, explique sa prédominance et sa répartition cosmopolite.

\* Pour *Plasmodium malariae*, la très longue période nécessaire à son développement chez l'anophèle, explique en partie sa prévalence variable voire sa très faible transmission là où la survie de ces vecteurs est courte.

\* L'adaptation imparfaite des espèces d'anophèles responsables de la transmission de *Plasmodium ovale*, dans les continents autres qu'africain, expliquerait en partie la rareté des infections à *Plasmodium ovale*.

## **2.2 La population**

\* Certaines populations d'Afrique (Afrique centrale et de l'Ouest entre l'Angola et la Mauritanie) sont totalement exemptes de paludisme à *Plasmodium vivax*. Les autochtones ne présentent pas sur la paroi de leurs globules rouges l'antigène Duffy nécessaire à la pénétration du mérozoïte de *Plasmodium vivax* dans les hématies. L'infection à *Plasmodium vivax* est donc impossible. [4;57]  
C'est dans ces régions que les infections à *Plasmodium ovale* sont les plus fréquentes.

\* La rareté des cas de paludisme à *Plasmodium ovale* est aussi attribuée à la sensibilité du parasite aux anticorps spécifiques produits par la plupart des hôtes.

## **3- La répartition des différentes espèces de *Plasmodium*** [41;49]

### **3.1- La répartition de *Plasmodium falciparum***

C'est l'espèce qui prédomine dans le monde et c'est la plus répandue. Présent dans presque toutes les régions où sévit le paludisme, *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus fréquemment responsables des cas au niveau mondial.

### **3.2- La répartition de *Plasmodium vivax***

Les cas de paludisme à *Plasmodium vivax* sont très fréquents en Asie tropicale, et dans le bassin méditerranéen. On rencontre aussi *Plasmodium vivax* dans toute l'Amérique du Sud et centrale.  
Présent en faible proportion en Afrique tropicale, il est pratiquement absent en Afrique centrale et Afrique de l'Ouest (populations Duffy négatives).

### **3.3 Le paludisme à *Plasmodium ovale***

La proportion des cas de paludisme à *Plasmodium ovale* est très faible et ces cas sont surtout localisés en Afrique centrale et occidentale.

### **3.4 Le paludisme à *Plasmodium malariae***

C'est en Afrique tropicale que la prévalence du paludisme à *Plasmodium malariae* est la plus élevée. Des cas peu fréquents sont rencontrés dans le reste du monde, un peu partout, mais les zones où sévit ce parasite sont disséminées dans le monde entier et les cas de paludisme à *Plasmodium malariae* sont plutôt localisés en petits foyers.

## LE MODE DE CONTAMINATION

Dans la presque totalité des cas, c'est à l'occasion de piqûres par un anophèle femelle, entre le coucher et le lever du soleil, que le paludisme est transmis à l'homme. Les personnes concernées par ce mode de transmission du paludisme sont celles qui peuplent les zones où sévit la parasitose et celles qui séjournent ou traversent ces zones impaludées (touristes,...).

Mais d'autres modes de contamination humaine, bien que très rares, sont possibles.

### 1- Le paludisme transfusionnel [21]

Il faut savoir que l'homme peut contracter la maladie lors d'une transfusion de sang frais ou conservé, si le sang est contaminé par des *Plasmodium*. En effet, ils résistent au froid pendant plusieurs jours et donc la conservation du sang à 4°C ne détruit pas les parasites.

Dans ces cas là, le tableau clinique est assez proche de celui d'un accès de primo-invasion donc peu caractéristique. La personne transfusée aura une fièvre continue, des troubles digestifs et une impression de malaise général, ceci environ 10 jours après la transfusion contaminante.

Face à ces signes, bien sûr, il est difficile d'évoquer un paludisme transfusionnel et la dégradation de l'état du malade est mise sur le compte de la cause initiale qui a nécessité la transfusion ou d'une surinfection bactérienne. La véritable cause n'est souvent découverte que très tard (ou trop tard).

\* Si l'espèce plasmodiale est *Plasmodium falciparum*, l'évolution vers un paludisme pernicieux est fortement probable si un traitement n'est pas instauré rapidement.

\* Il n'apparaîtra par contre, en cas de guérison, aucune rechute, quelque soit l'espèce de *Plasmodium*, la parasitémie n'ayant été que purement sanguine et donc la contamination hépatique inexistante.

Pour réduire les risques de cette contamination transfusionnelle, on administre systématiquement des antipaludéens au receveur dans les zones d'endémie. Dans les pays non touchés par la parasitose, telle la France, le dépistage d'anticorps est effectué chez le donneur susceptible d'avoir contracté la parasitose (les personnes ayant effectuées un séjour ou un passage en zone d'endémie à un moment de leur vie), ou, sur la foi d'un interrogatoire du donneur, le sang ne sera pas utilisé pour une transfusion (antécédent de paludisme ...).

## **2- Le paludisme congénital** [48;48;60]

De nombreuses études chez les femmes enceintes porteuses du parasite, ont montré que le placenta constitue un organe cible pour les *Plasmodium* et que la séquestration des hématies parasitées est importante à ce niveau. De même, il a été fréquemment trouvé des *Plasmodium* dans le sang du cordon ombilical. Le paludisme congénital vrai est donc possible mais très rare et difficile à diagnostiquer surtout dans les zones d'endémie. Comment en effet imputer le paludisme rencontré chez un nouveau né, de mère impaludée elle aussi, à la contamination maternofoetale, dans les zones où la transmission de la parasitose est constante et très importante ?

En effet, dans ces cas là, dès sa naissance, l'enfant peut être soumis aux piqûres d'anophèles et donc la contamination « classique » est elle aussi possible. Lors d'un accès palustre chez un très jeune enfant, il devient hasardeux de démontrer que la transmission du parasite n'est tout simplement pas secondaire aux piqûres.

## **3- Le paludisme d'aéroport** [49]

Certains cas de paludisme assez particuliers, dont la fréquence augmente, ont été répertoriés. Leur distinction des cas classiques n'est pas le mode de contamination, qui survient par l'intermédiaire d'une piqûre d'anophèle infesté, mais le contexte de survenue.

Ils ne touchent en effet ni les autochtones des pays où sévit la parasitose, ni les personnes y ayant séjournées, mais survient aux alentours des grands aéroports de zones non infestées. On appelle ces cas « **paludisme d'aéroport** ».

En effet, des moustiques infestés peuvent avoir été transportés par avion. Ils contaminent alors:

- soit le voyageur, lors d'un simple transit dans les locaux de l'aéroport,
- soit le personnel travaillant dans ces locaux,
- soit des autochtones habitant dans les alentours.

Pour ces cas de paludisme d'aéroport, la cause des troubles que le parasite peut provoquer, s'ils ne sont pas caractéristiques, est difficile à déterminer. Et souvent seul un long tâtonnement, maintes recherches infructueuses, permettront d'évoquer un paludisme, ceci souvent tardivement. [44]

## LA CLINIQUE

### 1- Les accès simples [15;57]

Il faut savoir que les manifestations cliniques du paludisme sont de gravité, d'expression et d'évolution variable selon divers facteurs (espèce du *Plasmodium*, état immunitaire de l'hôte [21] ...). Mais on retrouve à quelques différences près certains tableaux cliniques communs à toutes les espèces du parasite, mais d'intensité variable: ce sont la primo-invasion et les accès palustres simples, intermittents ou de reviviscence, à fièvre périodique.

#### 1.1 La primo-invasion

##### \* la clinique

Pouvant passer parfois totalement inaperçus, les signes sont très peu caractéristiques et apparaissent chez un sujet non immun, 8 à 10 jours après la piqûre infestante.

On note une fièvre continue, irrégulière, parfois élevée, souvent accompagnée de céphalées, myalgies, troubles digestifs tels vomissements, diarrhées, anorexie ...

##### \* évolution

Diagnostiquée et correctement traitée, cette primo-invasion évolue favorablement en quelques jours.

Mais la plupart du temps, étant peu caractéristique, elle est non reconnue.

- Non diagnostiquée, elle peut quelquefois guérir spontanément mais à tout moment, pour *Plasmodium vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, des accès de reviviscence à fièvre périodique des mois voire des années après sont possibles.
- Sinon, et ceci pour toutes les espèces de *Plasmodium*, elle peut évoluer directement en accès intermittents à fièvre périodique.

## 1.2 Les accès intermittents à fièvre périodique

### \* la clinique [

Comme dit précédemment, ils suivent soit directement la primo-invasion, soit apparaissent soudainement jusqu'à plusieurs années après celle-ci et sont alors appelés « accès intermittents de reviviscence ».

#### Remarque:

Pour *Plasmodium vivax* et *P.ovale*, c'est la réactivation d'un hypnozoïte quiescent au niveau hépatique, ceci par des facteurs inconnus et jusqu'à 3 ans après l'infestation, qui va être responsable de ces accès de reviviscence.

Pour *Plasmodium malariae*, ce serait l'exacerbation d'une schizogonie sanguine latente qui va provoquer ces accès jusqu'à 30 ans après l'infestation, ceci à la suite d'une agression de l'organisme (splénectomie).

Pour *Plasmodium falciparum*, les accès à fièvre périodique suivent immédiatement la primo-invasion tandis que les accès de reviviscence sont inexistantes.

Chaque accès palustre survient brutalement en fin de journée ou au début de la nuit et dure environ 10 heures.

Il se caractérise par la succession de 3 phases bien définies et par sa réapparition périodique et rythmée:

#### - la première phase: d'environ 1 heure

Le malade est en proie à de violents frissons, grelotte et ne peut se répartir d'une sensation de froid intense.

Paradoxalement, sa température s'élève pour atteindre jusqu'à 39°C tandis que sa tension artérielle s'abaisse.

#### - la deuxième phase: se déroule sur 3 à 4 heures

Les frissons disparaissent, la peau devient brûlante et sèche. La température s'élève en pic pour atteindre 40 à 41°C. Cette fois, le visage du malade est rouge et congestionné, il souffre de céphalées importantes ainsi que d'une sensation de grande chaleur.

#### - la troisième phase: dure de 2 à 4 heures

La température chute brutalement et il s'ensuit parfois une hypothermie. La tension artérielle se restabilise et une sueur profuse apparaît.

Épuisé à la fin de cette 3ème phase, le malade ressent en général une agréable sensation de bien être et cette accalmie cesse à l'apparition de l'accès suivant, ceci 48 heures (*Plasmodium falciparum*, *P.vivax* et *P.ovale*) ou 72 heures après (*Plasmodium malariae*).

Remarque:

La symptomatologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* n'est que très peu souvent aussi caractéristique: [49]

- la périodicité est souvent beaucoup moins nette
- la fièvre de primo-invasion est parfois très sévère et plus longue
- les accès peuvent avoir une intermittence atypique avec une phase d'apyrexie très courte voire inexistante
- le stade de sueur est assez rare

\* explication de la fièvre et de la rythmicité des accès palustres.

Lors de la schizogonie érythrocytaire, le globule rouge, se charge progressivement en **hémozoïne**, produit de dégradation de l'hémoglobine par le parasite. A la phase terminale, le globule rouge est lysé, libérant ainsi les parasites et l'hémozoïne. C'est ce pigment pyrogène qui est responsable de la fièvre car il agit sur les centres de la thermorégulation.

Quant à la rythmicité de la réapparition d'un nouvel accès, elle dépend de la durée de la schizogonie érythrocytaire donc de l'espèce plasmodiale. Au tout début d'un premier accès, les cycles endoérythrocytaires sont mal synchronisés. La lyse des hématies et donc la libération d'hémozoïne consécutive, est relativement anarchique et étalée dans le temps.

Mais on note que ces cycles se synchronisent et donc que les hématies sont toutes lysées en même temps. Ainsi, régulièrement, une quantité cette fois massive, d'hémozoïne est déversée dans le torrent circulatoire, ce qui engendre le pic thermique.

Réalisant leurs cycles schizogoniques érythrocytaires en 48 heures, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium falciparum* sont les agents de la **fièvre tierce** (un pic thermal tous les 2 jours). *Plasmodium malariae*, lui, est agent de la **fièvre quarte** (un pic thermal tous les 3 jours), la schizogonie érythrocytaire étant de 72 heures.

Une anémie et un ictère sont des signes accompagnant la crise de paludisme, la destruction des hématies étant très importante. De même, une splénomégalie est très souvent observée. Celle-ci est secondaire à l'hyperplasie des cellules macrophagiques de la rate. En effet, elles phagocytent tous les débris cellulaires, pigments produits en quantité lors de la schizogonie érythrocytaire, ainsi que les débris cellulaires.

\* l'évolution de ces accès intermittents

L'évolution est rapidement favorable si un traitement adapté est instauré.

Sinon, spontanément, pour *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*, la crise palustre disparaît après 8 à 12 accès consécutifs dit « **bénins** » et dont l'intensité diminue au fur et à mesure.

De nouvelles rechutes sont possibles à tout moment.

Par contre pour *Plasmodium falciparum*, responsable de la fièvre tierce maligne, les accès peuvent évoluer à tout moment, et ceci de façon totalement imprévisible, en accès pernicieux qui se révéleront mortels si un traitement n'est pas rapidement instauré.

### 1.3 Cas particulier du paludisme mixte [5]

Le paludisme mixte (contamination d'un individu par plusieurs espèces plasmodiales) est assez fréquent.

Les associations possibles sont:

- *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium malariae*

La symptomatologie est alors rarement typique avec risque d'accès quotidien. Dans le cas de paludisme mixte *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium ovale*, l'infection à *Plasmodium ovale* peut demeurer latente car elle est masquée par les signes cliniques de l'espèce *Plasmodium falciparum* à développement plus rapide: c'est le phénomène d'occultation parasitaire.

## 2- Les accès pernicieux

L'accès pernicieux est l'apanage de *Plasmodium falciparum*, espèce la plus redoutable. La fièvre tierce maligne dont il est l'agent, peut en effet évoluer à tout moment en accès pernicieux en l'absence de traitement, préférentiellement chez un sujet non immun.

Cet accès pernicieux réalise un tableau d'encéphalopathie aigüe fébrile dominé par des signes neurologiques. Sa survenue peut-être soit progressive, soit très brutale.

**2.1 La clinique:** cf. critères O.M.S (Organisation Mondiale de la Santé).p 21

La forme typique se caractérise par:

- une fièvre élevée (40-41°C) constante avec prostration
- des crises convulsives répétées généralisées
- des troubles de conscience pouvant aller jusqu'à l'obnubilation ou au coma profond.
- des troubles du tonus musculaire: hypotonie ou hypertonie ...

**Critères OMS de la définition d'un paludisme à Plasmodium falciparum grave ou compliqué**

(Accès pernicieux *pro parte*)

**A- Présence de formes asexuées de P. falciparum à l'examen sanguin et d'une ou plusieurs des 10 manifestations majeures suivantes:**

- 1- NEURO-PALUDISME: Coma stade II ou supérieur
- 2- CRISES CONVULSIVES GÉNÉRALISÉES RÉPÉTÉES  
(plus de 2 par 24h: plus d'1/4 d'heure de phase post clinique)

Accès Pernicieux  
*Stricto sensu*

- 3- Anémie grave (Normocytaire. Ht<15%, Hb>5g/dl)
- 4- Insuffisance Rénale (Diurèse>400ml ou 12ml/kg/24h, créatinine>265µmol/l)
- 5- Oedème pulmonaire (ou Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë)
- 6- Hypoglycémie (<2,2 mmol/l ou 0,4g/l)
- 7- Collapsus respiratoire
- 8- Hémorragie diffuse (ou Coagulation IntraVasculaire Disséminée)
- 9- Hémoglobinurie massive
- 10- Acidose sanguine (pH Artériel<7,25 Bicarbonates<15mmol/l)

**B- Autres manifestations contingentes ne suffisant pas à elles seules à définir l'accès grave:**

- 11- Obnubilation ou prostration moins marquée que le Coma stade II
- 12- Parasitémie élevée (>5% chez un sujet non-immun)
- 13- Ictère (clinique ou bilirubine>50 µmol/l)
- 14- Hyperthermie (>41°C)

D'après OMS, Division de la lutte contre les maladies tropicales [40]

A tous ces signes, s'associent en général:

- une anémie profonde responsable de dyspnée et de tachycardie
- un ictère plus ou moins important
- une thrombopénie, une hyperleucocytose
- une hémoglobinurie massive
- une insuffisance rénale par suite de déshydratation
- une cytolysse pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance hépatocellulaire
- une hypoglycémie qui sera aggravée par un traitement IV de quinine

Plus rarement:

- un oedème aigu du poumon
- une coagulation intravasculaire disséminée
- un collapsus cardiovasculaire
- des hémorragies diffuses ...

## **2.2 Évolution**

Si un traitement n'est pas instauré d'urgence lors de cet accès pernicieux, l'issue est fatale en 2 à 3 jours. Le retard d'instauration d'une thérapie appropriée restreint d'autant l'efficacité du traitement. Et parfois, malgré la mise en route d'un traitement, l'évolution peut être mortelle.

S'il y a guérison de cet accès pernicieux, celle-ci se réalise alors sans séquelles sauf chez l'enfant où des séquelles sont possibles.[7]

## **2.3 Explication de la cause de l'accès pernicieux:**

Cette évolution en accès pernicieux avec encéphalopathie fébrile s'explique par le fait que les schizogonies érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* s'effectuent presque exclusivement au niveau des capillaires viscéraux et surtout encéphaliques.

De plus, les érythrocytes parasités par *Plasmodium falciparum* subissent au cours de la schizogonie une altération de leur membrane qui leur confère une cytoadhérence accrue au niveau des endothéliums.

Ces hématies sont donc anormalement séquestrées au niveau de ces capillaires ce qui génère la formation de thrombi.

Le ralentissement du flux capillaire cérébral qui s'ensuit provoque une anoxie et une ischémie responsable d'hémorragies périvasculaires, de lésions de la substance blanche avec altération dégénérative des cellules nerveuses, à l'origine des signes cliniques observés.

## **LE DIAGNOSTIC DU PALUDISME**

Face à une fièvre inexpiquée chez un sujet habitant ou ayant séjourné dans une zone où sévit le paludisme, celui-ci doit toujours être soupçonné. Un diagnostic est indispensable pour confirmer ou infirmer ces soupçons. La rapidité et la fiabilité du diagnostic (sensibilité et spécificité) seront autant de facteurs qui permettront rapidement un bon ajustement thérapeutique et qui entreront en compte dans l'évolution de l'état du malade.

Et si, en cas de positivité, la détermination de l'espèce plasmodiale est indispensable dans un diagnostic, la parasitémie l'est tout autant. Cela permettra en effet d'évaluer la gravité de l'infection puis de suivre l'efficacité du traitement curatif mis en place.

### **1- Le diagnostic direct classique [29;58]**

Pour l'instant, le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence directe du parasite dans un prélèvement sanguin réalisé chez le malade (au moment du pic thermal si possible et avant toute instauration de traitement).

Deux méthodes associées restent les techniques de référence:

- le frottis sanguin
- la goutte épaisse

Elles permettent de:

- reconnaître l'hématozoaire
- préciser l'espèce à laquelle il appartient
- préciser le stade évolutif
- évaluer la parasitémie

La goutte épaisse, méthode de dépistage, très sensible, est surtout utile pour rechercher les faibles infestations (parasites rares), le frottis mince pour faciliter les diagnostics d'espèces et déterminer la parasitémie (exprimée en % d'hématies parasitées).

Bien que méthodes de référence, ces deux techniques comportent certains inconvénients et notamment la réalisation longue et délicate des lames, surtout pour la goutte épaisse, ainsi que leur lecture et interprétation (personnel qualifié indispensable).

## **2- Les autres méthodes de détection des *Plasmodium***

Ces techniques sont souvent plus qualitatives que quantitatives. De plus, les diagnostics ne sont pas de certitude absolue (risque de faux positifs, faux négatifs, difficulté d'interprétation ...). Leur utilisation seule, pour un diagnostic n'est pas recommandée et on leur associe impérativement une des 2 techniques de référence citées ci dessus. Ces associations, source de complémentarité, permettent alors de gagner en rapidité et performance.[43]

### **2.1 Le QBC® malaria test (Quantitative Buffy Coat) [16;29;47]**

Cette technique utilise les différences de densité des éléments figurés du sang. Les hématies parasitées, plus légères que les autres, sont concentrées dans la partie supérieure de la couche d'hématies. L'acridine orange assure la fluorescence des noyaux et éléments nucléaires parasitaires. L'examen est facilité par l'emploi de tubes capillaires qui, après centrifugation, réalisent une concentration des hématies parasitées au dessous de la couche des granulocytes. L'observation est faite au microscope à fluorescence.

Ce test est de réalisation et de lecture rapide et facile, ce qui permet d'obtenir une orientation rapide du diagnostic. Il est de plus d'une excellente sensibilité et sa spécificité est bonne.[43]

En revanche, le diagnostic d'espèce n'est pas toujours aisé, des cas de faux positifs et de faux négatifs sont possibles et sa réalisation nécessite un matériel spécial coûteux.

### **2.2 Le Parasight® (Becton Dickinson) [14;29;53;55]**

De commercialisation très récente, ce test de diagnostic de *Plasmodium falciparum* est basé sur la détection immunologique d'un antigène spécifique de *Plasmodium falciparum* présent dans le sang des patients. 50 µl de sang sont aspirés par capillarité sur une bandelette réactive où un anticorps monoclonal spécifique révélera l'antigène HRPII (Histidine Rich Protein) par l'apparition d'une bande colorée en rose.

Bien que coûteux, spécifique de *Plasmodium falciparum*, non quantitatif et présentant des risques de faux positifs et de faux négatifs, ce nouveau diagnostic est source de grand espoir et pourrait à l'avenir être utilisé à grande échelle. En effet, sa réalisation est très simple et rapide (11 minutes) et son interprétation aisée. Sensible et spécifique, il ne nécessite pas de matériel particulier pour sa réalisation (seul le kit est nécessaire).

### **2.3 La PCR (Polymerase Chain Reaction) [49]**

Elle détecte à l'aide de sondes nucléotidiques spécifiques, l'ADN parasite amplifié. Plus sensible que la goutte épaisse, cette méthode longue, difficile et coûteuse ne présente pas d'intérêt, actuellement, pour un diagnostic classique face aux autres moyens à disposition. Elle pourra par contre être utilisée:

- pour le diagnostic différentiel entre espèces en cas de doutes (avec d'autres méthodes)
- pour dépister les donneurs de sang potentiellement dangereux et éviter ainsi le paludisme transfusionnel

### **3- Le diagnostic biologique indirect: la sérologie [38]**

Les *Plasmodium* sont antigéniques et suscitent la formation d'anticorps spécifiques détectables, dès la fin du premier mois d'infestation. Le taux des anticorps s'élève au cours des mois suivants pour s'abaisser lentement ensuite à la fin de la première année. En l'absence de réinfestation, il persiste ensuite faiblement pendant plusieurs années. Les réactions d'immunofluorescence indirecte sont des techniques quantitatives mais non spécifiques d'espèce qui ne peuvent remplacer un examen direct car trop tardivement positives.

Mais elles permettent de:

- confirmer à posteriori un diagnostic de paludisme quand la parasitémie a été décapitée par un traitement antimalarique à l'aveugle
- assurer le dépistage de porteurs asymptomatiques tels les donneurs de sang dans les centres de transfusion sanguine
- apprécier l'efficacité d'un traitement (suivi de l'abaissement des taux d'anticorps dans un délai de 4 à 8 mois suivant la fin du traitement).

En Europe, la négativité de ce test permet d'exclure le diagnostic de paludisme antérieur.

# LE TRAITEMENT DU PALUDISME

## 1- Les principaux antipaludéens

### 1.1 Les antipaludéens actuels

On ne dispose que d'une très faible quantité de molécules (dont la découverte est parfois très ancienne), qui permettent difficilement de faire face à l'évolution de la maladie. Les nouvelles découvertes étant très rares et les fonds débloqués pour de nouvelles recherches très faibles, la situation est loin de s'améliorer.

En effet, les molécules à disposition sont souvent toxiques, et parfois peu efficaces. De plus, des phénomènes de résistance qui s'étendent et s'aggravent avec le temps, compromettent beaucoup leur emploi car leur activité diminue constamment pour devenir même inexistante dans certaines régions!

Ces différents antipaludéens ont des mécanismes d'actions qui permettent de les classer en 3 catégories:

- les schizonticides tissulaires
- les schizonticides sanguins
- les gamétocytocides

Suivant leur activité, ils sont utilisés soit pour traiter les accès palustres en les supprimant (traitement curatif), soit pour prévenir l'apparition des signes cliniques (traitement prophylactique).

- Les principaux antipaludéens actuels [19;37]: cf. **tableau II**
- Les effets secondaires principaux des antipaludéens [19;37]: cf. **tableau III**

**1.2 Les principaux antipaludéens en cours de développement:** cf. **tableau IV:** [39;54]

Certains antipaludéens sont en cours de développement. Parmi toutes les molécules découvertes, seul un nombre restreint ont atteint un stade avancé de développement préclinique ou clinique.

Quelques uns de ces nouveaux médicaments semblent prometteurs et pourraient être disponibles dans les prochaines années.

### Les dérivés d'*Artemisia annua* [17;24;33]

Connue depuis très longtemps pour son activité antipaludéenne, *l'Artemisia annua*, plante chinoise, laissait entrevoir de grandes possibilités en tant que base pour des nouvelles thérapeutiques contre le paludisme.

## LES PRINCIPAUX ANTIPALUDEENS ACTUELS [19;37]

( tableau II )

Produit	Activité	Utilisation
Amino 8 quinoléine: - Primaquine (pas d'AMM en France)	- gamétocytocide - schizonticide tissulaire	- prévention des rechutes à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>
Amino 4 quinoléine: - Chloroquine (Nivaquine®)  - Amodiaquine (Flavoquine®)	- schizonticide sanguin  - idem	- traitement préventif et curatif des paludismes non résistants
4 quinoléine méthanol: - Quinine (Quinimax®...)  - Méfloquine (Lariam®)	- schizonticide sanguin - gamétocytocide - schizonticide sanguin	- * IV: traitement des accès pernicleux *per os: traitement curatif et préventif - traitement curatif et préventif du paludisme dans les zones résistantes
Phénanthrène méthanol: - Halofantrine (Halfan®)	- schizonticide sanguin	- traitement curatif des accès palustres
Antimétabolites antifoliques: * Sulfamides: - Sulfadoxine * Sulfone: - Dapsone (très peu utilisée)	- schizonticide d'action lente - idem	- toujours associé à un antifolinique (cf Fansidar®) - toujours associé à un antifolinique (cf Maloprim®)
Antimétabolites antifoliques: - Proguanil (Paludrine®)  - Pyriméthamine	- schizonticide sanguin  - schizonticide sanguin d'action lente	- toujours associé à la chloroquine - utilisé dans le traitement préventif - toujours utilisé en association avec un sulfamide (Fansidar®) - pour le traitement curatif des accès de paludisme résistant ou si contre-indication des autres médicaments
Antibiotiques: * Cyclines: - Tétracycline (peu employée) - Doxycycline (Vibramycine®)  * Lincosamides: - Clindamycine (Dalacine®) (très peu utilisée)	- schizonticide sanguin - idem  - schizonticide sanguin	- traitement curatif associé à la quinine - idem - traitement prophylactique dans les zones multirésistantes  - associé à la quinine pour traiter les accès de paludisme résistant

## PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPALUDEENS [19;37]

( *tableau III* )

Médicament	Effets secondaires - Réactions non divers
<p><u>Quinine</u>: - Quinimax® - Quiniforme®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ½ vie brève =&gt; 3 administrations/jour</li> <li>* Elimination urinaire</li> <li>* E.I.(Effets Indésirables): . hypoglycémie dose dépendante hypotension, thrombopénie</li> <li>* Surdosage: . troubles digestifs                   . convulsions, hypoglycémie</li> <li>* <b>Surdosage massif: cécité définitive, surdité, convulsion, hypotension, troubles cardiaques mortels</b></li> </ul>
<p><u>Méfloquine</u>: Lariam® (souvent mal tolérée)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ½ vie longue: prise hebdomadaire unique</li> <li>* Elimination fécale et biliaire</li> <li>* E.I. fréquents: troubles digestifs, céphalées, vertiges, anorexie, insomnie ...</li> <li>* E.I. rares: réactions cutanées, troubles cardiaques et neuropsychiques</li> <li>* <b>Association déconseillée avec quinine IV: intervalle de 12h entre les 2 nécessaire</b></li> </ul>
<p><u>Halofantrine</u>: Halfan®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Prendre en dehors des repas</li> <li>* Elimination fécale</li> <li>* E.I. fréquents: troubles digestifs, vertiges, céphalées, augmentation des transaminases, troubles cutanés</li> <li>* E.I. rares: torsades de pointe</li> <li>* <b>Surdosage: torsades de pointe</b></li> </ul>
<p><u>Chloroquine</u>: Nivaquine® (potentiellement dangereuse)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ½ vie: 40-70h: administration quotidienne</li> <li>* Elimination urinaire</li> <li>* <b>Index thérapeutique faible</b></li> <li>* E.I. rares en prophylaxie: troubles cutanés et oculaires</li> <li>* <b>Surdosage (prise unitaire &gt;25 mg/kg per os ou &gt;10 mg/kg IM): arrêt cardiaque et respiratoire brutal</b></li> </ul>
<p><u>Amodiaquine</u> (toxicité)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* E.I.: agranulocytose, hépatite fulminante =&gt; très peu employée</li> </ul>
<p><u>Proguanil</u>: Paludrine® (inocuité totale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ½ vie: 20h =&gt; prise quotidienne</li> <li>* Elimination surtout urinaire</li> <li>* E.I. très rares: intolérance gastrique modérée, troubles cutanés, perte cheveux</li> <li>* <b>Surdosage: troubles digestifs, irritation urinaire</b></li> </ul>
<p><u>Sulfadoxine-Pyriméthamine</u>: Fansidar®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* ½ vie: 4j: prise unique curative</li> <li>* E.I.: photosensibilisation, troubles digestifs</li> <li>* Si emploi à long terme: agranulocytoses, réactions allergiques gravissimes mortelles (Lyell...)</li> <li>* <b>Ne pas utiliser en chimioprophylaxie</b></li> </ul>
<p><u>Cyclines</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Elimination biliaire et urinaire</li> <li>* E.I. rares: . troubles hématologiques                   . réactions allergiques</li> <li>* E.I. fréquents: . troubles digestifs                   . <b>photosensibilisation</b></li> </ul>

## LES PRINCIPAUX ANTIPALUDEENS EN COURS DE DEVELOPPEMENT [39;54]

(tableau IV)

Molécule	Activité remarquable	Utilisation proposée - Remarques
<p>* <u>Dérivés de <i>Artemisia annua</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artemether: Paluther®</li> <li>- Artemisinine: Quinghaoshu</li> <li>- Artesunate</li> <li>- Dihydroartémisinine</li> <li>- Arteether</li> </ul>	Schizonticides sanguin	<p>Traitement du paludisme résistant ou pernicieux à <i>P. falciparum</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- voie injectable</li> <li>- voie orale, suppositoire</li> <li>- voie injectable   parfois associé à la quinine</li> <li>- voie injectable   ou à la méfloquine</li> <li>- voie orale</li> </ul>
<p>* <u>Hydroxynaphtoquinone</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atovaquone: Wellvone®</li> </ul>	Schizonticide sanguin et tissulaire	<p>Dans le traitement curatif des accès chez l'enfant ou la femme enceinte car très bonne innocuité. Toujours associée avec le proguanil ou une cycline</p>
<p>* <u>Amino8quinoléine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- WR 238605</li> </ul>	Schizonticide sanguin et tissulaire	<p>Prévention des rechutes à <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i></p>
<p>* <u>Fluorométhanol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benflumetol</li> </ul>	Schizonticide sanguin	<p>Utilisation seul ou avec l'artemether pour les accès à <i>P. falciparum</i></p>
<p>* <u>Pyronaridine</u></p>	Schizonticide sanguin	<p>Traitement du paludisme sensible ou résistant à <i>P. falciparum</i></p>

Les espoirs n'ont pas été déçus puisqu'après de longues recherches, des résultats encourageants ont abouti à l'extraction de l'artémisinine (Qinghaoshu) et à la création de nombreux de ses dérivés, tous très actifs contre le paludisme.

#### \* Activité des nouveaux produits

L'Artémisinine et ses dérivés ont tous fait preuve d'une activité schizonticide sanguine voire même gamétocytocide (artémisinine) et se sont révélés très puissants contre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. Cette activité serait due au groupement peroxyde des molécules.[33]

#### \* Les nouveaux produits

- L'Artémisinine: forme orale, injectable, suppositoires
- L'Artemether (Paluther®): forme IM et orale
- L'Artésunate de Na: forme IV, orale
- La dihydroartémisinine: forme orale
- L'Arteether

Les 3 premiers produits sont disponibles depuis longtemps en pays étrangers (Chine, Thaïlande ...) et l'artemether vient d'obtenir une A.M.M. en France, les 2 autres molécules sont encore au stade III des études cliniques et font l'objet de nombreuses évaluations.

#### \* Leur utilisation

Bien qu'ayant tous prouvé leur grande efficacité dans les accès à *Plasmodium falciparum* (non compliqués et graves), tous ces produits devraient être réservés uniquement pour les accès graves à *Plasmodium falciparum* ou dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* multirésistant.

#### \* Toxicité

Une certaine toxicité (neurologique, hématologique et cardiaque) a été démontrée pour tous ces produits. Mais utilisés aux doses thérapeutiques, ils sont très bien tolérés et pratiquement sans effets secondaires.

Les effets de ces produits sur la femme enceinte étant encore peu connus, ils sont tous à éviter jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

#### \* Résistance

Bien que le développement de résistances soit possible, il n'y a actuellement pas encore de problèmes vis à vis de ce phénomène.

### \* Proposition d'utilisation

Deux types d'utilisations seraient possibles en monothérapie:

- seuls: traitement d'au moins 5j
- en combinaison: traitement d'au moins 3j

La combinaison étant possible avec la quinine, les cyclines et surtout la méfloquine, alors qu'il y a antagonisme d'action avec la chloroquine et la pyriméthamine.

### \* Posologies classiques

- Pour les accès graves:

- 3,2 mg/kg en dose initiale d'artemether IM puis
- 1,6 mg/kg/j

Le relais *per os* devant être effectué dès que possible.

- Pour les accès chez adultes ou enfants > 6 mois:

- Artésunate *per os* à 4 mg/kg/j et méfloquine à 25 mg/kg/j pendant trois jours

ou

- Artemisinine à 25 mg/kg le 1<sup>o</sup> jour et 12,5 mg/kg les 2<sup>o</sup> et 3<sup>o</sup> jours, avec méfloquine à 25 mg/kg/j pendant les 3 jours

#### Remarque:

La forme suppositoire devrait être réservée pour les situations où la voie injectable s'avère impossible.

### **1.3 Les vaccins**

L'apparition du problème de la résistance aux médicaments antipaludéens ainsi que celle des anophèles aux insecticides ont été une grande entrave au progrès d'éradication du paludisme.

C'est l'extension de ces phénomènes et leur aggravation qui ont mis plus que jamais en évidence la nécessité de trouver rapidement d'autres moyens efficaces pour enrayer l'évolution de la parasitose.

La création d'un vaccin contre le paludisme a donc été envisagée et les recherches, sources de grands espoirs, se sont intensifiées ces dernières années.

### \* Les difficultés rencontrées

Rapidement, de nombreuses difficultés se sont présentées, ralentissant beaucoup l'avance de ces recherches [25;32]:

- grandes complexité du parasite et manque de connaissance de sa structure génétique et antigénique
- complexité de la réponse immunitaire de l'hôte
- difficultés de production des différents stades du parasite pour la recherche expérimentale [32]
- manque de modèles expérimentaux permettant de mesurer *in vitro* l'efficacité d'une réponse immunitaire (seuls certains primates peuvent être infectés par *Plasmodium falciparum*). [32]

### \* Le rôle du vaccin

Jusqu'à présent, seul le concept d'un vaccin contre l'infection avait été envisagé. Actuellement, d'autres possibilités sont étudiées.

Deux types de vaccins à caractéristiques différentes et destinés chacun à un type d'utilisateur totalement différent devraient être créés [3;25]:

- un « vaccin touriste » devant protéger à 100% des individus non immuns (attendant une protection identique à celle conférée par une chimioprophylaxie adaptée)
- un « vaccin endémique » n'éliminant pas l'infection. Il devrait être destiné seulement à réduire la morbidité des jeunes enfants (ne bénéficiant plus de l'immunité maternelle) habitant les zones d'endémie, sans qu'ils cessent pour autant d'être infectés, augmentant ainsi les chances d'acquérir une immunité naturelle protectrice solide.

### \* Le principe des vaccins contre l'infection plasmodiale

Chaque stade du parasite est capable d'induire une immunité chez l'homme. De nombreuses recherches ont permis d'identifier précisément une série d'antigènes inducteurs de cette immunité, notamment [3;32] :

- la CS protéine (circumsporozoïte), MSP1, MSP2, à la surface du mérozoïte
- le Spf 66 ( à l'origine du « vaccin PATARROYO »), peptide synthétique polymérisé composé d'épitopes de 4 antigènes parasitaires [18;32]

Différents points d'attaque sont donc possibles pour interrompre l'infection à un stade différent du cycle du parasite et différentes approches de vaccins ont été envisagées ou testées:

- « vaccins préérythrocytaires » ciblant les sporozoïtes ou les formes hépatiques
- vaccins ciblant le stade sanguin asexué (« vaccin PATARROYO ») [20]

Un vaccin particulier est à l'étude dont la cible serait l'interruption du cycle exoérythrocytaire, c'est le « vaccin ADN ». Il serait possible d'immuniser directement avec de l'ADN nu en injectant par IM un plasmide contenant le gène vaccinant, capable d'être exprimé durant plusieurs semaines.[22;25]

#### \* Les autres types de vaccins

D'autres types de vaccins agissant différemment sont à l'étude:

- un vaccin n'ayant aucun effet direct sur l'infection. Ce serait un vaccin thérapeutique dirigé contre les endotoxines plasmodiales soupçonnées d'être la cause de la fièvre et de toutes les conséquences sévères du paludisme.[3;25]

- un vaccin ne protégeant pas directement les individus mais destiné à réduire la transmission du paludisme. Ce « vaccin altruiste » dirigé contre les formes sexuées, interrompt la fusion et le développement des gamètes chez l'anophèle.[8;18]

#### \* Conclusion

Malgré tous les progrès réalisés sur la recherche d'un vaccin contre le paludisme, les résultats se sont révélés très souvent décevants (tels le « vaccin Patarroyo »). La réduction de morbidité induite par ces vaccins reste très faible, leur immunogénicité étant trop peu importante.[8;32]

La recherche se dirige donc actuellement vers des vaccins à épitopes multiples visant à interrompre le cycle à de multiples sites, avec en plus des adjuvants modernes permettant d'augmenter fortement leur immunogénicité.[8]

Même si aucun des nombreux vaccins à l'étude n'est prêt à l'usage clinique, on peut considérer que le vaccin doit être envisagé comme l'arme de choix du futur dans la lutte contre le paludisme

## 2- La résistance

### 2.1 Nature des résistances [50]

\* C'est vers les années 1960 que sont apparues les premières souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine, en Amérique du Sud (Colombie) et Asie du sud-est (Thaïlande, Vietnam et Cambodge). Tout d'abord assez localisée,

cette résistance s'est rapidement étendue dans les pays environnants pour atteindre malheureusement l'Afrique en 1978[21;52]. Peu intense, elle s'est aggravée au cours du temps jusqu'à devenir totalement inefficace dans certaines régions du globe. Sa prévalence est actuellement très importante.

\* Ce phénomène de résistance ne s'est pas limité seulement à la chloroquine! En effet, dès les années 1970-1980 des résistances de *Plasmodium falciparum* vis à vis de l'association antifolique-antifolinique sont apparues en Asie du sud-est. Aujourd'hui, cette résistance aux antifoliques (Proguanil®, Trimétoprime, Pyriméthamine) et aux sulfamides, est implantée un peu partout dans le monde.

\* De même, la résistance de *Plasmodium falciparum* à la méfloquine et à l'halofantrine, est de plus en plus répandue, particulièrement en Asie du sud-est.

\* Dans les zones de chloroquinorésistance, on note de plus en plus un phénomène de résistance à la quinine: la sensibilité des *Plasmodium* à son égard diminue et des doses de plus en plus importantes sont nécessaires pour obtenir une efficacité thérapeutique.[12;35,52]

\* Des résistances de *Plasmodium falciparum* à la primaquine, à l'amodiaquine et à l'atovaquone sont de fréquences croissantes. [7]

\* Ces phénomènes de résistance se rencontrent aussi actuellement avec certaines souches de *Plasmodium vivax*. [7;35]

## 2.2 Mécanismes et caractéristiques de la résistance

Le mécanisme de l'émergence de la résistance ainsi que le processus sont très complexes [10]. Il est probable que la sélection des souches résistantes se développe par pression médicamenteuse.

En effet, l'utilisation à très grande échelle et de façon intempestive des antipaludéens entre 1950 et 1970, dans le cadre du projet de l'éradication totale de la parasitose, a été pour beaucoup dans l'apparition de ces résistances. De même, on a remarqué que ce sont les antipaludéens à longues demi-vie d'élimination qui sont propices à une installation très rapide de résistance.

L'émergence d'une résistance à un antipaludéen est en général très brutale et apparaît en milieu urbain. Puis elle s'étend rapidement géographiquement de proche en proche, atteignant les campagnes et les pays environnants.[60]

Ces phénomènes de résistance sont très hétérogènes. Des différences de résistance envers un ou plusieurs médicaments sont très fréquentes au sein d'une même région voire d'une même ville. De plus, les cas de multirésistances et de résistances croisées sont aussi souvent rencontrés. [60]

La connaissance de l'étendue, de la nature et de la répartition géographique de ces résistances est indispensable.

Pour cela, chaque pays impaludé, selon les caractéristiques des résistances qui s'y trouvent, a été approximativement classé et intégré dans une zone définie, chacune se différenciant par la nature et l'importance des résistances, classification à remettre périodiquement à jour.

Trois zones ont été définies:(voir carte , p 36)

- zone A ou I: pas de chloroquinorésistance
- zone B ou II: présence d'une chloroquinorésistance
- zone C ou III: chloroquinorésistance à grande prévalence ou multirésistance

Cette classification en zones permet d'orienter la stratégie prophylactique et thérapeutique.

Dans certains pays de zone III (surtout en Asie du sud-est), les alternatives thérapeutiques deviennent un réel problème.

### **2.3 La lutte contre les résistances [49;50]**

Certains moyens, lors de l'apparition de ces résistances, ont été mis en place et continuent actuellement à être instaurés, afin d'en freiner l'évolution:

- l'emploi à grande échelle d'une thérapeutique prophylactique dans les pays endémiques a été supprimé. Seules les personnes à risque (les femmes enceintes et les expatriés) bénéficient d'une prophylaxie. [21]

- des efforts constants sont réalisés pour essayer de réduire au maximum l'emploi inapproprié des antipaludéens.

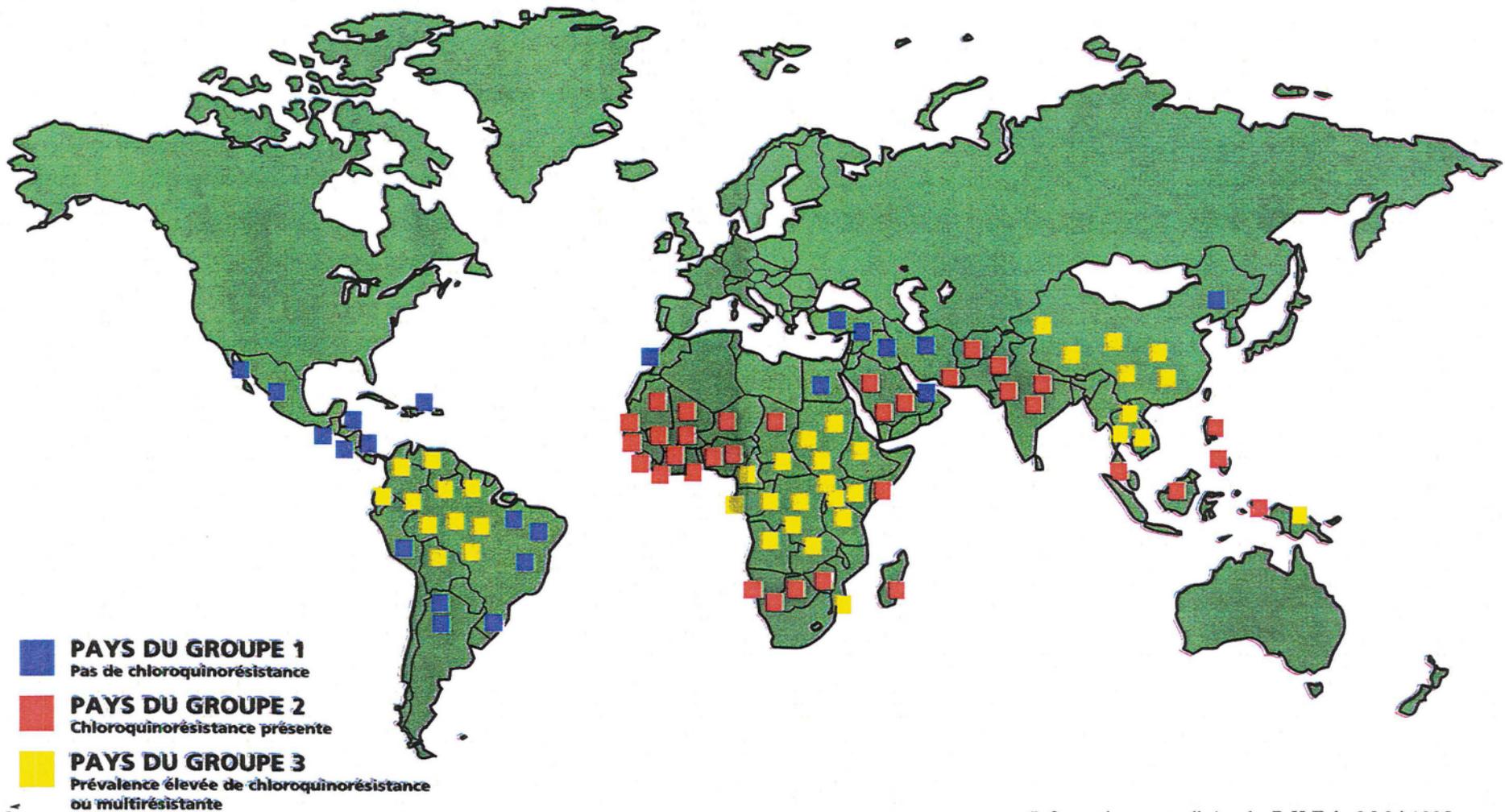
- on tente aussi d'adapter les traitements prophylactiques des personnes se rendant dans des zones impaludées durant une période supérieure à trois mois.

- on préfère utiliser actuellement les antipaludéens à demi-vie courte (malgré le risque d'une plus faible compliance au traitement) car les résistances se développent beaucoup plus lentement que pour ceux ayant une longue demi-vie d'élimination.

Actuellement l'association d'antipaludéens est de mise pour traiter les cas de paludisme multirésistant. La combinaison de la méfloquine avec un dérivé de l'artémisinine donne beaucoup d'espoir, ainsi que celle de l'atovaquone avec le proguanil.

Ces combinaisons sont aussi grandement étudiées comme nouvelle approche

# Zones endémiques du paludisme



Informations actualisées du *B.H.E.* du 2 Mai 1995  
D'après *Le Quotidien du Pharmacien* n°1555 - Jeudi 30 Mai 1996

pour essayer de contenir les phénomènes de résistance. On pense, en effet, qu'il serait plus judicieux d'associer des antipaludéens dès le début du traitement plutôt que de l'adopter après le développement de résistance. L'apparition d'une forte résistance apparaît souvent beaucoup plus rapidement lorsqu'un antipaludéen est utilisé seul.

### **3- Le traitement prophylactique: la chimioprophylaxie**

Des schémas de prophylaxie ont été mis en place [11;42]. Cependant, la décision thérapeutique sera modulée selon:

- le pays de destination (classé dans la zone A, B ou C): il faudra tenir compte de l'importance des résistances aux médicaments et mettre à jour les connaissances à ce sujet
- la durée du séjour
- les conditions de séjour (saison, altitude, ville ou campagne ...)
- la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du médicament
- la personne concernée elle même (son âge, son poids, grossesse éventuelle, contre-indications possibles, interférence avec un autre traitement...).

Il est important d'insister sur le fait que la chimioprophylaxie n'empêche ni l'infestation par les différents *Plasmodium*, ni les accès de reviviscence.[21]

Elle prévient l'apparition des signes cliniques. Si elle est mal adaptée, mal suivie ou si l'espèce traitée est résistante, alors les signes cliniques apparaîtront (parfois atténués et peu caractéristiques).

Seule une prophylaxie suivie scrupuleusement pourra être efficace. Mais aucune prophylaxie n'assure une protection complète! [62]

. Pour la stratégie prophylactique classique à adopter chez un adulte selon la zone du pays de destination: voir **tableau V**

. Pour les schémas médicamenteux classiques pour la prophylaxie du paludisme chez l'adulte: voir **tableau VI**

Le traitement devra être suivi avec une régularité absolue durant tout le séjour puis après le retour en fonction des antipaludéens utilisés, ceci pour couvrir la période d'accès palustre à *Plasmodium falciparum* [30].

. Pour le traitement à adopter chez la femme enceinte: voir **tableau VII**

. Pour les posologies adaptées aux enfants: voir **tableau VIII**

. Pour les aspects particuliers de prophylaxie du paludisme: cf **tableau IX**

La prise d'une prophylaxie ne doit en aucun cas entraîner la suppression des mesures individuelles élémentaires, qui permettront de réduire considérablement les risques de contamination, ceci surtout en essayant d'éviter les piqûres par les anophèles [62]:

- \* éviter de sortir entre le coucher et le lever du soleil
- \* protection de toutes les zones exposées du corps (bras, jambes ...) par des vêtements longs de couleur claire
- \* fermer si possible portes et fenêtres qui ne sont pas munies de treillis antimoustiques, pour la nuit
- \* utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide
- \* utilisation de répulsifs antimoustiques: prises, sprays, tortillons ... dans la chambre à coucher
- \* utilisation de crèmes, lotions ... contenant des répulsifs, sur toutes les parties exposées du corps ...

#### **4- Le traitement curatif des accès palustres**

Le choix d'un traitement curatif variera selon:

- l'espèce et la nature de l'accès palustre
- la zone de contamination (risque de résistance ou non, et lesquelles)
- les traitements prophylactiques ou présomptifs pris éventuellement avant l'accès et pendant l'accès
- la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance des médicaments
- la personne concernée elle-même (âge, poids, grossesse, contre-indications ou maladies éventuelles ...)
- un éventuel échec (dû à des phénomènes de résistance) d'un premier choix de traitement curatif

. Pour les schémas classiques pour le traitement curatif des accès palustres chez l'adulte [6;7;36]: voir **tableau X**

. Pour les aspects particuliers du traitement curatif du paludisme: cf. **tableau IX**

. Pour les posologies adaptées aux enfants [7]: voir **tableau VIII**

Il est important de savoir qu'un paludisme doit toujours être suspecté en cas d'épisodes fébriles (accompagnés ou non d'autres signes) inexplicables, débutant dès le 7ème jour en zone à risque de contamination et pouvant apparaître jusqu'à plus de 2 mois après la dernière exposition possible à l'infestation.

Un traitement doit alors être rapidement mis en place après diagnostic du paludisme (en cas d'absence d'assistance médicale, un traitement présomptif de

réserve peut être mis en place en attendant de pouvoir consulter ou diagnostiquer la maladie).

Actuellement, des associations d'antipaludéens sont utilisées en traitement curatif, soit pour augmenter l'efficacité de ce traitement, soit pour écourter le temps du traitement ou diminuer les doses, sans diminuer l'efficacité.

Les associations les plus classiques sont [57]:

- quinine+Fansidar®
- quinine+cycline
- atovaquone+proguanil
- méfloquine+dérivés du Quinghaoshu (dans les paludismes résistants)

**STRATÉGIES CLASSIQUES DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME CHEZ  
L'ADULTE SELON LA ZONE DU PAYS DE SÉJOUR**

*(tableau V)*

<b>Zone du pays</b>	<b>Stratégie adoptée</b>
Zone A	Chloroquine
Zone B	Chloroquine + Proguanil
Zone C	Méfloquine si séjour < 3 mois
Zone C	Chloroquine + Proguanil si séjour > 3 mois
Zone C	Doxycycline si séjour < 2 mois et multirésistance

**SCHÉMAS MÉDICAMENTEUX CLASSIQUES POUR LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME**  
**CHEZ L'ADULTE** [19]

*(tableau VI)*

<b>Nom générique</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie</b>	<b>Conseils</b>
Chloroquine	Nivaquine®	100 mg/j 6 à 7 j/semaine ou 300 mg/j 2 fois/sem à jours fixes	Commencer le traitement la veille du départ et le poursuivre 1 mois après le retour
Proguanil	Paludrine®	200 mg/j tous les jours Toujours associé à la chloroquine	Idem
Chloroquine + Proguanil	Savarine®	1 cp/j tous les jours	Idem
Méfloquine	Lariam®	250 mg/semaine en prise unique	Commencer le traitement 1 semaine avant le départ et le poursuivre 1 mois après le retour
Doxycycline	Vibramycine®	100 mg/j tous les jours	Commencer le traitement la veille du départ et le poursuivre 1 semaine après le retour

Remarque: cp=comprimé(s)  
sem=semaine

# CHIMIOPROPHYLAXIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE [19]

(tableau VII)

Zone	Traitement adopté	Posologie
A	Chloroquine (Nivaquine®)	100 mg 6 à 7 j/semaine (prise unique) ou 300 mg 2 fois/semaine à jours fixes
B	Chloroquine + Proguanil (Nivaquine® + Paludrine® ou Savarine®)	200 mg de Proguanil tous les jours et 100 mg de Chloroquine 6 à 7 j/semaine ou 1 cp de Savarine® tous les jours
C	Si grossesse < 4 mois ou séjour > 3 mois Chloroquine + Proguanil	Idem
C	Si grossesse > 4 mois ou séjour < 3 mois Méfloquine (Lariam®)	250 mg/semaine en prise unique
C	Si zone avec multirésistances Quinine	250 à 500 mg/j en 3 prises (Quinine Lafran®) 300 à 500 mg/j en 3 prises (Quinimax®)

Remarque: cp=comprimé

## LES POSOLOGIES ADAPTEES A L'ENFANT [19]

(tableau VIII)

Nom générique	Nom commercial et forme	Posologie prophylactique	Posologie pour traitement curatif
Chloroquine	Nivaquine® suspension buvable: 1 cuillère mesure= 25 mg de chloroquine	1,7 mg/kg tous les jours	1e jour: 10 mg/kg en 1 prise 5 mg/kg 6h plus tard 2e- 3e jour: 5 mg/kg/j
	Nivaquine® ampoules IM		>5 ans: 5 mg/kg/j IM avec relai oral dès que possible
Proguanil	Paludrine® cp 100 mg	environ 3 mg/kg < 1 an: ¼ cp = 25 mg 1 - 4 ans: ½ cp = 50 mg 5 - 8 ans: 1cp = 100 mg 9 - 12 ans: 1,5 cp = 150 mg > 12 ans: posologie adulte	/
Sulfadoxine + Pyriméthamine	Fansidar® cp (500 mg + 25 mg) et ampoules IM	/	< 4 ans: ½ cp ou ¼ à ¾ amp 4 - 8 ans: 1 cp ou ¾ à 1 amp 9 - 14 ans: 2 cp ou 1 à 1,5 amp
Méfloquine	Lariam®	< 15 kg -> Non recommandé 15-19 kg -> 50mg/semaine 20-30 kg -> 100mg/semaine 31-45 kg -> 200mg/semaine > 45 kg -> 250mg/semaine	en 1 prise > 15 kg et < 45 kg -> 25 mg/kg en prise unique
Halofantrine	Halfan®	/	< 10 kg: Non recommandé 10-12 kg: 1 c.m. 13-18 kg: 1,5 c.m. 19-25 kg: 2 c.m. 26-31 kg: 1cp 32-40 kg: 1,5cp
Quinine	Quinine Lafran® cp 250 et 500 mg Quinimax® Quiniforme® Ampoules IV	/	< 15 ans: 0,15g/ année d'âge/j en 3 à 4 prises
Doxycycline	Vibramycine®	< 7 ans: CI 7-12 ans: non applicable > 12 ans: posologie adulte	/

Remarque: cp=comprimé(s) et CI=contre indication

# ASPECTS PARTICULIERS DE LA PROPHYLAXIE ET DU TRAITEMENT DU PALUDISME

( d'après Voyages Internationaux et Santé ,OMS,1994 [62])

## (Tableau IX)

Groupe	Recommandations
Personnes allergiques ou suspectées d'allergie.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas d'antécédents d'allergie aux sulfamides, la sulfadoxine-pyriméthamine et le sulfalène-pyriméthamine ne devraient pas être pris.</li> <li>• En cas d'antécédents d'allergie ou d'autre réaction grave à la méfloquine, ce médicament ne devraient pas être prescrit à titre prophylactique.</li> <li>• En cas d'antécédents de psoriasis généralisé, la chloroquine ne devrait pas être prescrite. En cas d'antécédents de prurit grave après traitement à la chloroquine, utiliser à titre prophylactique un médicament autre que la chloroquine.</li> <li>• La doxycycline pouvant entraîner une photosensibilisation cutanée, elle ne devrait pas être prescrit aux personnes susceptibles d'être exposées directement aux rayons solaires pendant une longue période; les personnes sensibles devraient utiliser un écran hautement protecteur et éviter une exposition directe et prolongée aux rayons du soleil ou prendre un autre médicament prophylactique.</li> </ul>
Personnes souffrant de maladies chroniques.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obtenir un avis médical personnalisé (par ex. la posologie normale des antipaludiques peut être toxique chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique).</li> <li>• L'halofantrine est contre-indiquée chez les personnes qui présentent un allongement congénital de l'intervalle Q-T</li> </ul>
Personnes prenant d'autres médicaments.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si l'on prend des bêtabloquants, de la digoxine, des inhibiteurs calciques ou de la quinidine, la méfloquine, comme l'halofantrine, devraient être évitées. (La digoxine exerce aussi une interaction avec la quinine.)</li> </ul>
Personnes présentant sous médication antipaludique des effets secondaires graves.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre la prise du médicament et obtenir une assistance médicale immédiate; cela s'applique en particulier aux troubles neurologiques ou psychologiques suivant la prise de méfloquine et aux éruptions après un traitement par des antipaludiques du groupe des sulfamides.</li> </ul>
Personnes utilisant la méfloquine à titre prophylactique.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'halofantrine est contre-indiquée. N'administrer de la méfloquine ou de la quinine que sous stricte surveillance médicale étant donné la possibilité de toxicité accrue.</li> </ul>
Personnes dont l'activité nécessite finesse de coordination et acuité stéréoscopique (p.ex. les équipages de navigation aérienne).....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prophylaxie à la méfloquine n'est pas indiquée. Après un traitement à la méfloquine, il est conseillé de conduire avec prudence; il faut éviter de piloter un aéronef car des vertiges, des troubles de l'équilibre et des réactions neuropsychiatriques ont été signalés pendant les 3 semaines qui suivent le traitement à la méfloquine. La chloroquine peut être à l'origine de troubles de la vue et de vertiges chez certaines personnes; celles-ci devraient alors prendre un autre médicament prophylactique.</li> </ul>
Personnes ayant des attaques d'épilepsie ou des troubles psychiatriques.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ces personnes, y compris celles dans la famille de qui l'épilepsie est héréditaire, ne devraient pas prendre de la méfloquine. Les personnes ayant des attaques d'épilepsie ne devraient pas prendre de la chloroquine.</li> </ul>
Voyageurs ayant besoin d'une réserve d'urgence pour automédication présumptive.....	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ces personnes ne doivent prendre de l'halofantrine que si elles sont sûres d'avoir un intervalle Q-T normal.</li> </ul>

## SCHEMAS MEDICAMENTEUX CLASSIQUES POUR LE TRAITEMENT CURATIF DU PALUDISME CHEZ L'ADULTE [19]

(Tableau X)

Nom générique	Nom commercial	Posologie	Remarques
Chloroquine	Nivaquine®	1500mg sur 3j: 600mg à la 1 <sup>o</sup> prise puis 300mg 6h après et 300mg les 2j suivants	Utiliser en dehors des zones de chloroquinorésistance
Méfloquine	Lariam®	5mg/kg/j en 2 injections IM, 5j max Poids>60kg: 750mg puis 500mg puis 250mg en 3 prises toutes les 6h Poids<60kg: 750mg puis 500mg en 2 prises à 6- 8h d'intervalle	Traitement dans les zones de chloroquinorésistance
Halofantrine	Halfan®	24mg/kg (500mg 3fois) en 3 prises orales espacées de 6h, à répéter 1 semaine après	Idem
Quinine	Quinimax® Quinine Lafran®	25mg/kg/j en 3 prises orales/j pendant 1 semaine 25mg/kg/j en 3 perfusions de 4h dans G10% pendant 1 semaine	Pour les accès palustres sévères. Des associations avec d'autres antipaludéens sont possibles (en diminuant les doses) dans des zones où la sensibilité à la quinine est diminuée.
Sulfadoxine-Pyriméthamine	Fansidar®	1500mg (sulfadoxine)+75mg (pyriméthamine) => 3cp en 1 seule prise	Traitement à donner en cas de résistance ou CI des autres.

Remarque: cp=comprimé(s) et CI=contre indication

## **Partie II**

### **Le Paludisme au CHU de Grenoble de 1990 a 1996**

# LE PALUDISME AU CHU DE GRENOBLE DE 1990 A 1996

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

- 1- Réunion des documents
- 2- Sélection des données
- 3- Les difficultés rencontrées

## RESTITUTION DES DONNÉES

- 1- Les demandes de diagnostic du paludisme
  - 1.1- L'activité du service de parasitologie
  - 1.2- Analyse de la périodicité des demandes
  - 1.3- Le nombre de cas positifs par mois
  - 1.4- Les espèces de *Plasmodium* diagnostiquées
- 2- Les cas de paludisme d'importation hospitalisés au CHU de Grenoble
  - 2.1- Le pays de contamination
  - 2.2- Les espèces plasmodiales responsables
  - 2.3- Espèces responsables et pays de contamination
  - 2.4- Espèces responsables et parasitémie
  - 2.5- La prophylaxie
  - 2.6- La clinique
  - 2.7- Clinique et parasitémie
  - 2.8- Le traitement curatif

## ÉTUDE DE CAS

- 1- La résistance relative au traitement
- 2- Les accès pernicleux à évolution favorable
- 3- Le paludisme d'aéroport
- 4- Le paludisme transfusionnel mortel

## INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

- 1- Les demandes de diagnostic du paludisme
  - 1.1- L'activité du service de parasitologie
  - 1.2- Analyse de la périodicité des demandes
  - 1.3- Le nombre de cas positifs par mois
  - 1.4- Les espèces de *Plasmodium* diagnostiquées
- 2- Les cas de paludisme d'importation hospitalisés au CHU de Grenoble
  - 2.1- Le pays de contamination
  - 2.2- Les espèces plasmodiales responsables
  - 2.3- Espèces responsables et pays de contamination
  - 2.4- Espèces responsables et parasitémie
  - 2.5- La prophylaxie
  - 2.6- La clinique
  - 2.7- Clinique et parasitémie
  - 2.8- Le traitement curatif

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1- Réunion des documents

C'est dans le service de parasitologie (de Mr le Professeur AMBROISE-THOMAS) que sont réalisées les recherches de *Plasmodium* dans les échantillons sanguins de malades, à la demande de différents services du CHU ou plus rarement à la demande de services externes à cet hôpital.

C'est donc dans ce service où est rassemblé une grande partie des données, que nous avons recueilli certains renseignements concernant le paludisme à l'hôpital de 1990 à 1996:

- renseignements sur les demandes de diagnostic, réunis sur un répertoire
- renseignements sur les cas hospitalisés positifs. Ceux-ci sont réunis sur une fiche (cf. exemplaire p.49) remplie par les internes du service de parasitologie et transmise après vérifications au Centre National de Référence pour les maladies d'importation (le service faisant partie des laboratoires « sentinelles volontaires », contribuant à l'analyse épidémiologique du paludisme).

Puis c'est dans différents services du CHU (en particulier le service des Maladies infectieuses de Mr le Professeur MICOUD) qu'ont été recueillis puis étudiés un certain nombre de dossiers sur des malades hospitalisés pour accès palustres. Ceci pour permettre d'illustrer plus concrètement les résultats obtenus.

## 2- Sélection des données

Seules certaines données provenant des répertoires ou des fiches ont été retenues afin de servir de base à notre étude:

- nombre de recherches annuelles du *Plasmodium* dans les échantillons sanguins (comportant les recherches positives et négatives) ainsi que le nombre de malades concernés
- mois de réalisation de diagnostic
- nombre de cas de paludisme diagnostiqués chaque année
- espèce en cause et parasitémie
- renseignements concernant plus particulièrement les malades hospitalisés dans ce CHU pour accès palustre:
  - \* Pays de contamination
  - \* Nature et observance d'un éventuel traitement prophylactique
  - \* Nature du traitement curatif entrepris à l'hôpital
  - \* Clinique de l'accès palustre

**Identité du Correspondant**  
(Nom, Adresse, Tél, Type d'Établissement)

**Enregistrement du malade**

Nom : (consonnes uniquement)

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de Naissance : \_\_\_\_\_

Sexe : M  F

Nationalité : \_\_\_\_\_

NB : Conformément à la délibération de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, cette partie fait l'objet d'un fichier séparé auquel seuls ont accès les responsables du CNRMI. Elle a pour but d'éviter plusieurs enregistrements d'un même malade.

A renvoyer au :

Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation

Institut Santé et Développement  
Institut Biomédical des Cordeliers  
Université Pierre et Marie Curie

15-21 rue de l'École de Médecine  
75270 Paris Cedex 06

Tél : 43 26 33 08 - 43 26 72 28  
Fax : 43 29 70 93

\* NSP : Ne Sait Pas

**Fiche CNRMI - PALUDISME 1997-**

**ÉPIDÉMIOLOGIE**

Principal pays de résidence (durant les 24 derniers mois) : \_\_\_\_\_

Le malade a-t-il séjourné en zone d'endémie : Oui  Non  NSP

Si oui, dernière date d'arrivée en France : \_\_\_\_\_

Dernier pays visité : \_\_\_\_\_

Indiquer la période : du \_\_\_\_\_ au : \_\_\_\_\_

Si dates précises inconnues, indiquer s'il s'agit d'un séjour de moins de 3 mois :

Oui  Non  NSP

Autres pays visités dans les 3 derniers mois : \_\_\_\_\_

**CLINIQUE**

Date des premiers symptômes : \_\_\_\_\_ Poids : \_\_\_\_\_ kgs

État clinique au moment du diagnostic biologique : Asymptomatique :

Accès simple  Accès grave  Paludisme vicéral évolutif  NSP

Première consultation auprès du : secteur libéral  secteur hospitalier

Première recherche de parasites demandée par le :  
secteur libéral  secteur hospitalier

Évolution générale : Passage à l'accès grave : Oui  Non  NSP

Décès : Oui  Non  NSP

**BIOLOGIE**

Date du premier examen positif : \_\_\_\_\_

(Cocher ou remplir les cases correspondantes)	Pos	Nég	Non Fait	Parasitémie
Frottis mince				%
Goutte épaisse				/µl
QBC				

Espèce(s) plasmodiale(s) :

*P. falciparum*  *P. vivax*  *P. ovale*

*P. malariae*  Non précisée

N° Enregistrement : \_\_\_\_\_

**PROPHYLAXIE**

Mesures antimoustiques :

Utilisation régulière de produits répulsifs :  
Oui  Non  NSP

Utilisation de moustiquaires :  
Oui  Non  NSP

Si oui, s'agit-il de moustiquaires imprégnées :  
Oui  Non  NSP

Chimio prophylaxie suivie pendant et après le séjour :  
Oui  Non  NSP

Si oui, prise régulière :  
Oui  Non  NSP

Médicaments et doses :

Chloroquine :  \_\_\_\_\_ mg / j ou mg / sem

Proguanil :  \_\_\_\_\_ mg / j

Méfloquine :  \_\_\_\_\_ mg / sem

Doxycycline :  \_\_\_\_\_ mg / j

Autre : nom du médicament \_\_\_\_\_

Dose :  \_\_\_\_\_ mg / j ou mg / sem

NSP :

**TRAITEMENT**

Prise en charge thérapeutique :

Médecin traitant :  Consultation hospitalière :

Hospitalisation :  Si oui, durée totale : \_\_\_\_\_ jours

Passage en réanimation : Oui  Non   
Si oui, durée : \_\_\_\_\_ jours

Traitement curatif de l'accès :

	Nom	Dose (mg / jours)	Durée (jours)
Mdct 1			
Mdct 2 éventuellement			

Tous ces résultats présentés sous forme de tableaux et diagrammes divers ont été ensuite étudiés, comparés afin de pouvoir évaluer l'évolution des cas importés dans le CHU de Grenoble, ces 7 dernières années.

Quant aux dossiers étudiés, ils ont été sélectionnés pour le caractère particulier du paludisme développé par le malade concerné:

- accès grave
- accès pernicieux et paludisme mortel
- paludisme transfusionnel
- paludisme d'aéroport

### **3- Les difficultés rencontrées**

Il est important de préciser que, pour de nombreuses raisons, les résultats indiqués sur les fiches ne sont parfois qu'approximatifs d'où les statistiques qui en découlent, peu précises.

En effet:

- Toutes les données n'ont pu être réunies pour cette étude.

Pour l'année 1990, 1991 et pour Janvier 1992, les archives concernant les demandes de diagnostic du paludisme (réunies sur répertoire), n'ont pu être consultées. De même, la totalité des fiches concernant les malades hospitalisés en 1990 et 1991 n'ont pu être obtenues.

- Pour l'année 1990 et 1991, certains résultats sont donc en partie basés sur une étude globale réalisée par le service de parasitologie (les détails indiqués pour les années 1992 à 1996, ne sont donc pas présents pour ces deux ans).

- Sur les 7 années étudiées, un certain nombre de cas n'ont pas été répertoriés sur fiche comme à l'habitude et d'autre part, certaines fiches ont été remplies de façon incomplète.

Les nombreux résultats qui sont donc inclus dans les statistiques dans la catégorie « inconnu » occupent une place non négligeable quand les renseignements étudiés n'ont pu être obtenus.

- certains résultats se sont avérés discordants suivant les sources consultées (répertoire ou fiche).

Les conclusions obtenues ne prétendent pas être exhaustives, mais permettent cependant de définir l'évolution des cas de paludisme importé entre début 1990 et fin 1996.

# RESTITUTION DES DONNÉES

## 1- Les demandes de diagnostic du paludisme

Au CHU de Grenoble, de 1990 à 1996, c'est la combinaison de deux méthodes diagnostique (frottis sanguin-QBC) qui a été utilisée pour rechercher les *Plasmodium* [43]. Ainsi, lors de suspicion de paludisme chez un malade, un QBC et un frottis sanguin ont toujours été réalisés puis observés en parallèle sur un prélèvement sanguin effectué chez ce malade.

La positivité des deux méthodes ou de l'une des deux, a confirmé la contamination du sujet par les *Plasmodium*.

La négativité des deux méthodes a écarté l'hypothèse d'un paludisme.

### 1.1 L'activité du service de parasitologie

C'est pour évaluer l'activité du service de parasitologie sur les demandes de diagnostic du paludisme entre 1990 et 1996 que tous les renseignements concernant cette activité ont été réunis sur les tableaux I, II et III.

Remarque: les chiffres des tableaux I et II ayant un astérisque, pour les années 1990 et 1991 proviennent d'une étude réalisée par le service de parasitologie, les données (fiches, répertoires ...) nécessaires à l'obtention des résultats détaillés sur l'activité, n'ayant pu être consultées.

### **Tableau I: « La demande de diagnostic »**

On remarque que le nombre des demandes ainsi que les pourcentages des recherches positives sont sensiblement identiques avec cependant une légère augmentation de celles-ci pour l'année 1996

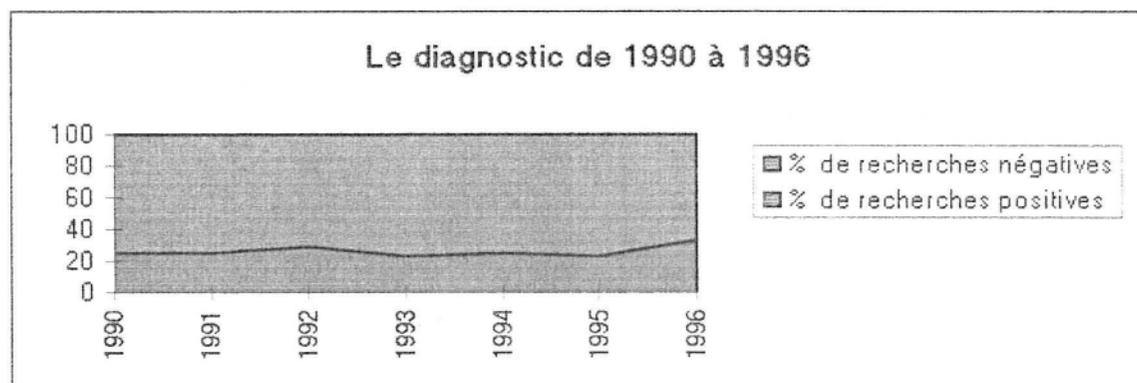
# LA DEMANDE DE DIAGNOSTIC

Tableau I

Année	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
<b>Recherches totales</b>	<b>254*</b>	<b>266*</b>	<b>246</b>	<b>264</b>	<b>237</b>	<b>270</b>	<b>256</b>
Recherches positives	64*	67*	71	60	59	63	84
%	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>29</b>	<b>23</b>	<b>25</b>	<b>23</b>	<b>33</b>
Recherches négatives	190	199	174	204	178	207	172
%	75	75	71	77	75	77	67

\* Données obtenues d'après une étude du laboratoire de parasitologie du CHU de Grenoble

Schéma I



Constance des résultats positifs (recherches totales et recherches positives), avec toutefois une légère augmentation des résultats pour 1996.

## Tableau II: « Diagnostic positif ou négatif rapporté au nombre des patients »

Remarque: le nombre des « malades positifs » comprend:

- les malades positifs, non hospitalisés au CHU de Grenoble pour lesquels les prélèvements sanguins ont été étudiés dans le seul but d'identifier l'espèce plasmodiale en cause. la demande ne provenant pas d'un service du CHU mais d'un laboratoire extérieur.

- les malades hospitalisés au CHU de Grenoble dont la demande de diagnostic qui s'est révélée positive.

Les informations recueillies (nombre de malades suspectés et ceux qui ont effectivement le paludisme) sont assez constantes sur les 7 années étudiées.

Les recherches sont positives (mise en évidence de *Plasmodium* dans l'échantillon sanguin) pour presque un patient sur cinq.

Cela représente donc sensiblement 30 personnes par an pour qui un diagnostic de certitude a été réalisé au CHU

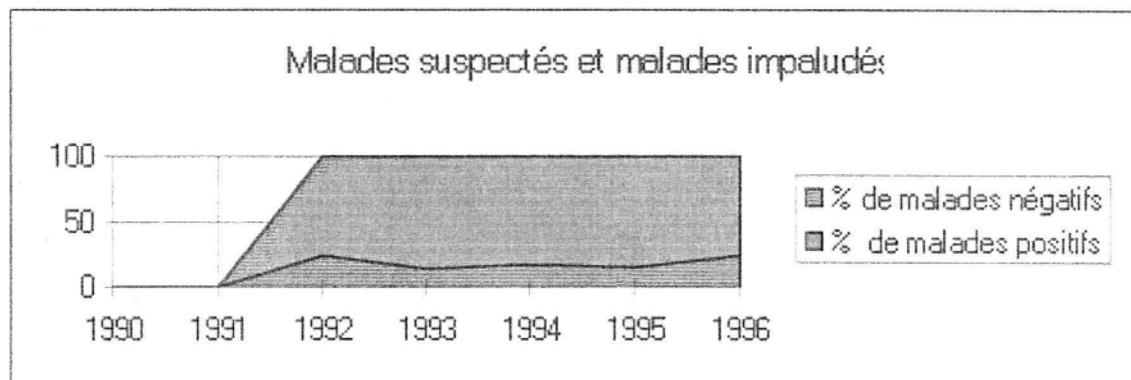
## DIAGNOSTIC POSITIF OU NEGATIF RAPPORTE AU NOMBRE DE PATIENTS

Tableau II

Année	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Malades suspectés	-	-	166	183	157	196	162
<b>Malades positifs</b>	<b>34*</b>	<b>36*</b>	<b>39</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>39</b>
% de malades positifs	-	-	24	14	17	15	24
% de malades négatifs	-	-	76	86	83	85	76

\* Données obtenues d'après une étude du laboratoire de parasitologie du CHU de Grenoble  
 - Données n'ayant pu être obtenues

Schéma 2



**Constance des résultats.**

**Les recherches sont positives pour près d'un malade sur cinq.**

### Tableau III: « Demandes externes d'identification et hospitalisation »

Remarque 1: dans ce tableau, une distinction des « malades positifs » dont le tableau II fait référence, a été réalisée entre:

- les nombres de malades positifs (ayant le paludisme) non hospitalisés au CHU dont la demande diagnostic provenait de laboratoires externes: colonne « demandes externes d'identification »
- le nombre de malades positifs (ayant le paludisme) hospitalisés au CHU dont la demande de diagnostic provenait d'un service de l'hôpital: « colonne:nombre d'hospitalisations »

Remarque 2: les chiffres notés d'un astérisque dans ce tableau, sont faibles mais basés sur le nombre de fiches des malades qui ont pu être consultées, ils ne représentent pas la totalité des cas hospitalisés.

Les demandes d'identifications sont stables et peu nombreuses (trois par an environ) sur les années étudiées.  
197 patients ont été hospitalisés au CHU pour paludisme entre 1990 et 1996 soit environ 30 malades par an .  
Une légère augmentation du nombre de patients est notée pour l'année 1996.

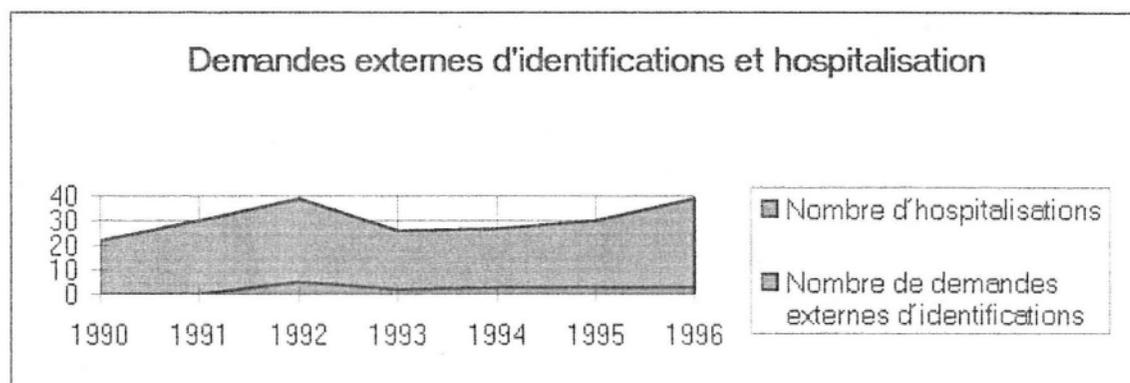
## DEMANDES EXTERNES D'IDENTIFICATIONS ET HOSPITALISATIONS

Tableau III

Année	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Total
Nombre de demandes externes d'identifications	-	3	5	2	3	3	3	19
Nombre d'hospitalisations	22*	30*	34	24	24	27	36	197

\* Données basées sur le nombre de fiches retrouvées

Schéma 3



**Peu de demandes d'identification provenant de l'extérieur.  
Environ 30 malades hospitalisés par année pour paludisme.  
Légère augmentation des cas pour 1996**

## 1.2 Analyse de la périodicité des demandes

Dans les **tableaux IVa à IVe**, « **Diagnostic** », toutes les valeurs concernant les recherches de *Plasmodium* entre 1992 et 1996, ainsi que leurs résultats (positivité ou négativité) ont été classés selon les mois de réalisation afin de pouvoir étudier l'évolution sur l'année.

Remarque: cette étude n'a pas été réalisée pour les années 1990, 1991 et pour Janvier 1992, le détail sur les recherches en fonction du mois n'ayant pu être obtenu ..

Les demandes de diagnostic ainsi que les résultats positifs fluctuent beaucoup durant l'année et sont étalées sur tous les mois.  
On note toutefois une prédominance des demandes de diagnostic et des résultats positifs pour les mois d'Août et de Septembre, alors qu'ils sont au plus bas pour les mois de Mars et d'Avril

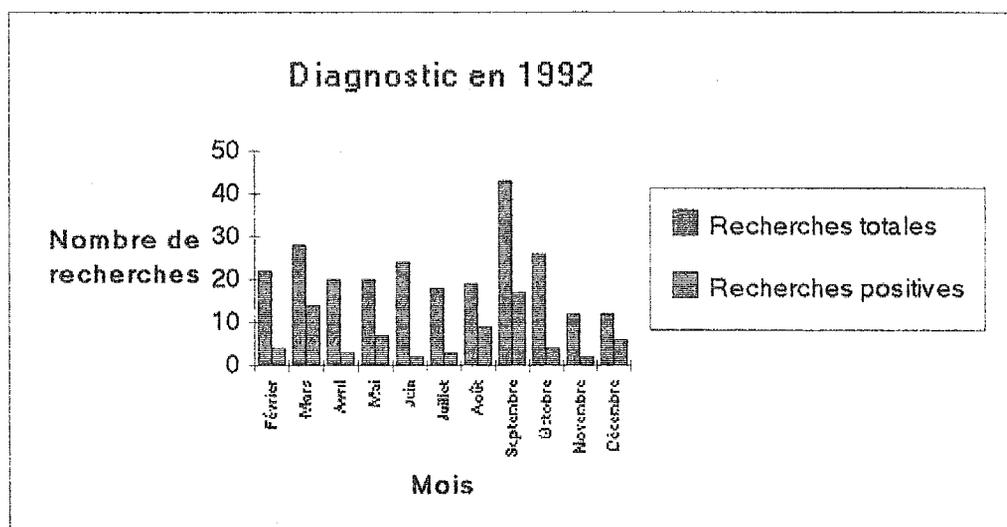
# DIAGNOSTIC EN 1992

Tableau IVa

Mois	Recherches totales	Recherches positives	% de recherches positives
Février	22	4	18%
Mars	28	14	50%
Avril	20	3	15%
Mai	20	7	35%
Juin	24	2	8%
Juillet	18	3	17%
Août	19	9	47%
Septembre	43	17	40%
Octobre	26	4	15%
Novembre	12	2	17%
Décembre	12	6	50%
<b>Total</b>	<b>246</b>	<b>71</b>	<b>29%</b>

\* Etude non réalisée pour les années 1990, 1991 et pour le mois de Janvier 1992, les détails des recherches n'ayant pu être obtenus

Schéma 4a

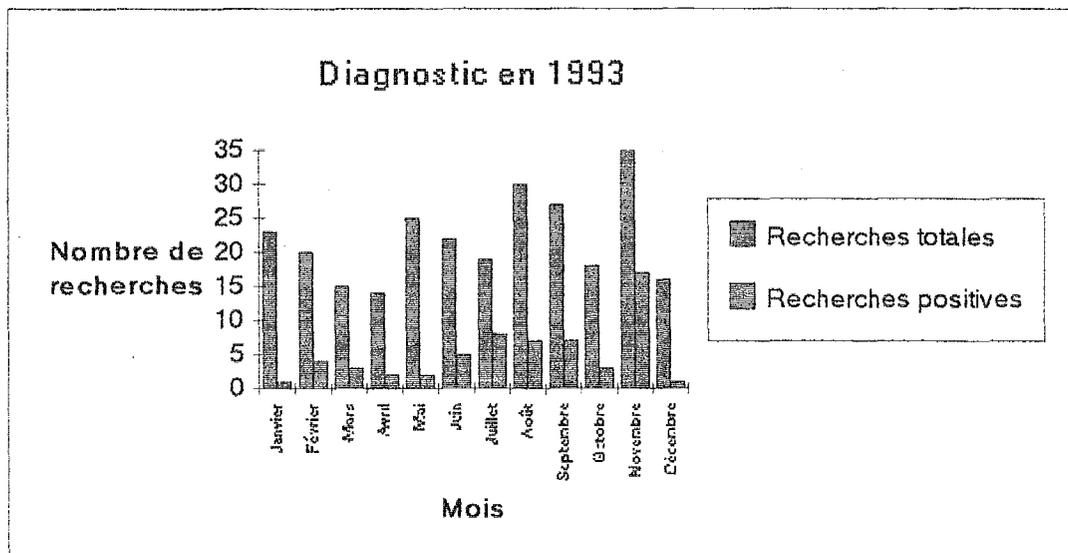


# DIAGNOSTIC EN 1993

**Tableau IVb**

Mois	Recherches totales	Recherches positives	% de recherches positives
Janvier	23	1	4%
Février	20	4	20%
Mars	15	3	20%
Avril	14	2	14%
Mai	25	2	8%
Juin	22	5	23%
Juillet	19	8	42%
Août	30	7	23%
Septembre	27	7	26%
Octobre	18	3	17%
Novembre	35	17	49%
Décembre	16	1	6%
<b>Total</b>	<b>264</b>	<b>60</b>	<b>23%</b>

**Schéma 4b**

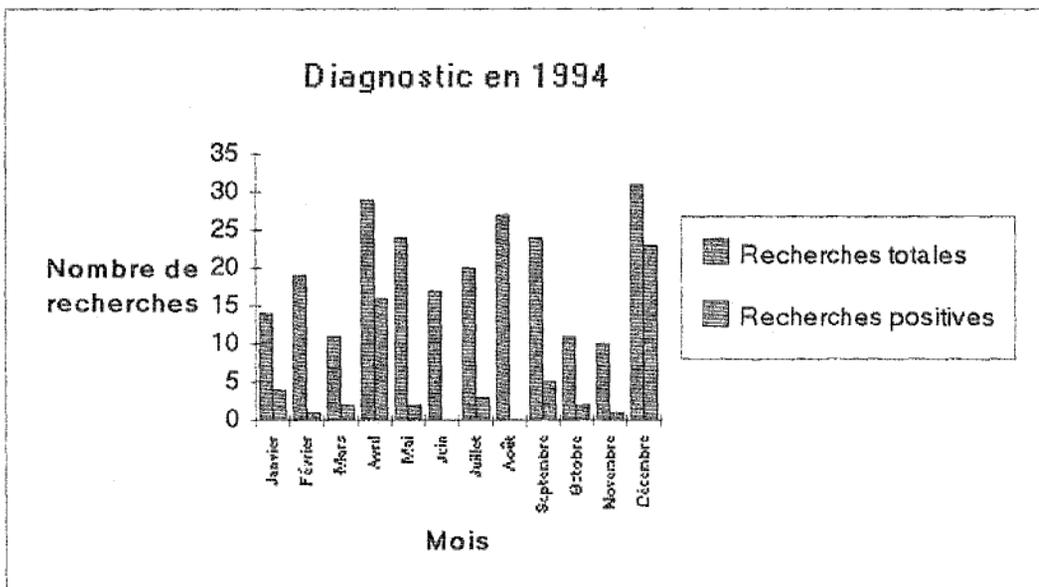


# DIAGNOSTIC EN 1994

Tableau IVc

Mois	Recherches totales	Recherches positives	% de recherches positives
Janvier	14	4	29%
Février	19	1	5%
Mars	11	2	18%
Avril	29	16	55%
Mai	24	2	8%
Juin	17	0	0%
Juillet	20	3	15%
Août	27	0	0%
Septembre	24	5	21%
Octobre	11	2	18%
Novembre	10	1	10%
Décembre	31	23	74%
<b>Total</b>	<b>237</b>	<b>59</b>	<b>25%</b>

Schéma 4c

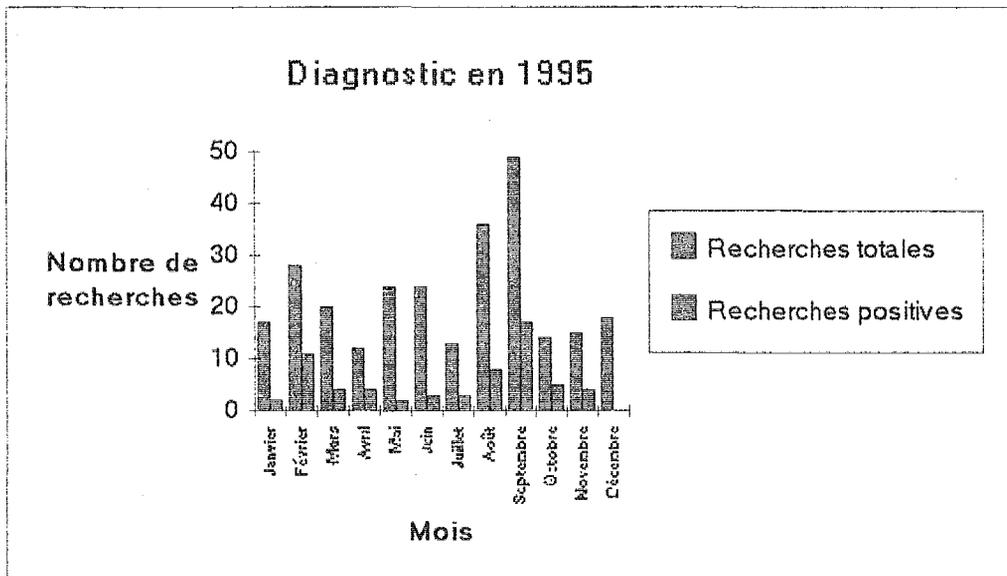


# DIAGNOSTIC EN 1995

Tableau IVd

Mois	Recherches totales	Recherches positives	% de recherches positives
Janvier	17	2	12%
Février	28	11	39%
Mars	20	4	20%
Avril	12	4	33%
Mai	24	2	8%
Juin	24	3	12,5%
Juillet	13	3	23%
Août	36	8	22%
Septembre	49	17	35%
Octobre	14	5	36%
Novembre	15	4	27%
Décembre	18	0	0%
<b>Total</b>	<b>270</b>	<b>63</b>	<b>24%</b>

Schéma 4d

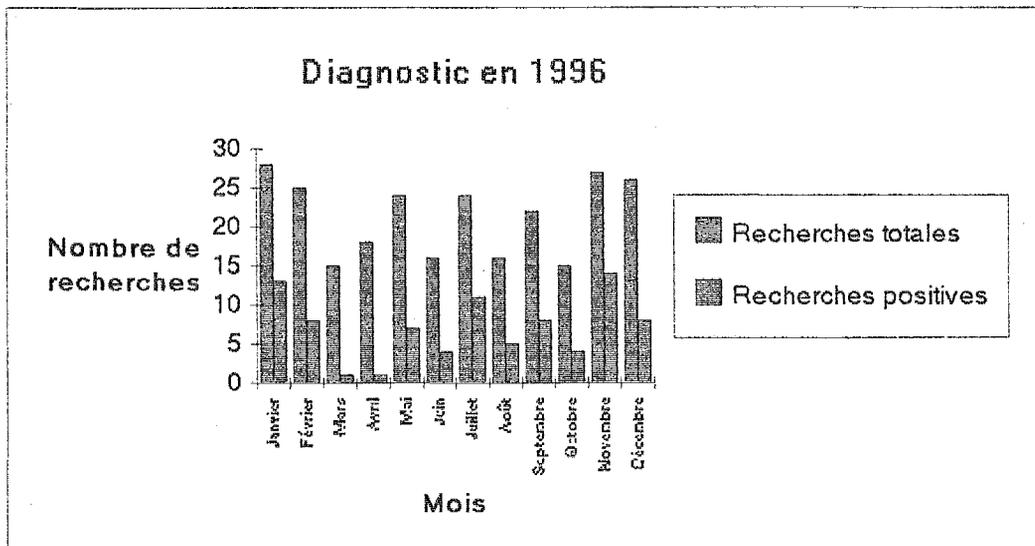


# DIAGNOSTIC EN 1996

Tableau IVe

Mois	Recherches totales	Recherches positives	% de recherches positives
Janvier	28	13	46%
Février	25	8	32%
Mars	15	1	7%
Avril	18	1	6%
Mai	24	7	29%
Juin	16	4	25%
Juillet	24	11	46%
Août	16	5	31%
Septembre	22	8	36%
Octobre	15	4	27%
Novembre	27	14	52%
Décembre	26	8	31%
<b>Total</b>	<b>256</b>	<b>84</b>	<b>33%</b>

Schéma 4e

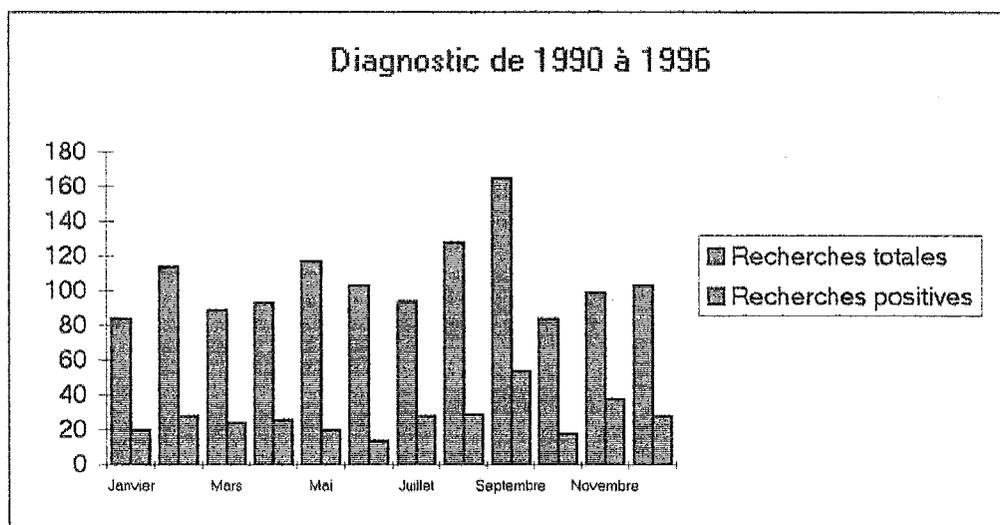


# DIAGNOSTIC DE 1992 A 1996

Tableau IVf

Mois	Recherches totales	Recherches positives	% de recherches positives
Janvier	84	20	24%
Février	114	28	25%
Mars	89	24	27%
Avril	93	26	28%
Mai	117	20	17%
Juin	103	14	14%
Juillet	94	28	30%
Août	128	29	22%
Septembre	165	54	32%
Octobre	84	18	21%
Novembre	99	38	38%
Décembre	103	28	37%
<b>Total</b>	<b>1273</b>	<b>337</b>	<b>26%</b>

Schéma 4f



**Les demandes de diagnostic et les diagnostics positifs sont répartis sur toute l'année, avec une prédominance pour les mois d'Août et de Septembre.**

### 1.3 Le nombre de cas positifs par mois

Dans le **tableau V**, « **Nombre de cas mensuels de 1992 à 1996** », les cas positifs ont été classés en fonction du mois de diagnostic révélant la contamination par le parasite, afin de pouvoir étudier leur répartition mensuelle.

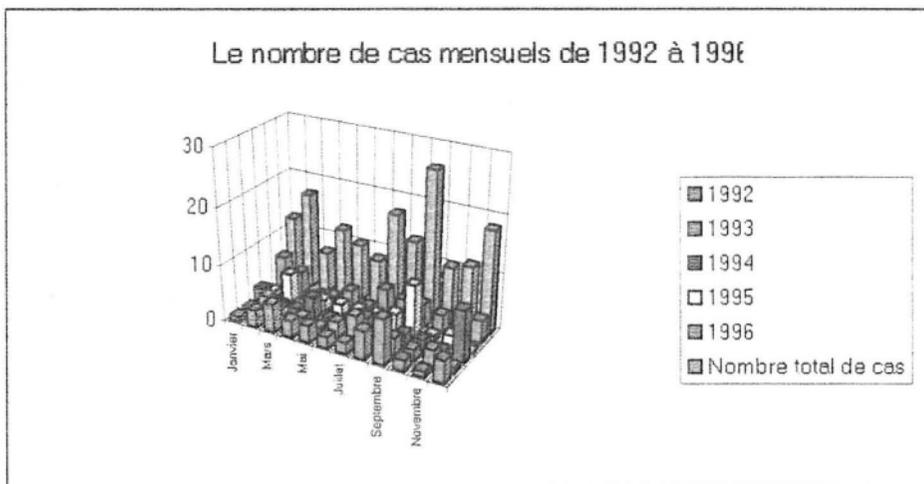
Les cas de paludisme se répartissent sur toute l'année avec toutefois une prédominance en Septembre.

# LE NOMBRE DE CAS MENSUELS DE 1992 A 1996

Tableau V

	1992	%	1993	%	1994	%	1995	%	1996	%	Nombre total de cas
Janvier	1	3%	1	4%	3	11%	1	3%	6	15%	12
Février	3	8%	4	15%	1	4%	5	17%	4	10%	17
Mars	5	13%	0	0%	1	4%	1	3%	0	0%	7
Avril	3	8%	2	8%	4	15%	2	7%	1	3%	12
Mai	3	8%	1	4%	1	4%	2	7%	3	8%	10
Juin	2	5%	3	12%	0	0%	2	7%	1	3%	8
Juillet	2	5%	5	19%	3	11%	2	7%	5	13%	17
Août	5	13%	1	4%	0	0%	3	10%	4	10%	13
Septembre	8	20%	3	12%	2	7%	9	30%	4	10%	26
Octobre	2	5%	2	8%	2	7%	1	3%	3	8%	10
Novembre	1	3%	3	12%	1	4%	2	7%	4	10%	11
Décembre	4	10%	1	4%	9	33%	0	0%	4	10%	18

Schéma 5



**Les cas de paludisme se répartissent sur toute l'année.  
Une prédominance de ces cas est rencontrée en Septembre.**

#### 1.4 Les espèces de *Plasmodium* diagnostiquées

Le tableau VI, « Espèces responsables des cas de paludisme diagnostiqués entre 1990 et 1996 », indique, pour les 7 années étudiées, la proportion des différentes espèces psalmodiales en cause dans les cas de paludisme diagnostiqués au CHU (identifications comprises).

Remarque: la colonne « *Plasmodium* indéterminé » renferme les cas où l'espèce n'a pu être déterminée lors du diagnostic, la parasitémie étant trop faible et les parasites trop altérés pour être différenciables.

*Plasmodium falciparum* est présent dans la grande majorité des prélèvements sanguins positifs (68%, soit seul, soit en association avec une autre espèce).

*Plasmodium ovale* est la deuxième espèce en cause dans le paludisme diagnostiqué au CHU.

Les cas de paludisme mixtes sont possibles et assez fréquents, et le paludisme à *Plasmodium malariae* est très rare.

## LES ESPECES RESPONSABLES DES CAS DE PALUDISME DIAGNOSTIQUES ENTRE 1990 ET 1996

Tableau VI

Espèce plasmodiale	Nombre de cas*	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	131	60%
<i>Plasmodium ovale</i>	32	15%
<i>Plasmodium vivax</i>	21	10%
<i>Plasmodium malariae</i>	2	1%
Indéterminée	14	6%
<i>P.falciparum</i> + <i>P.malariae</i>	4	2%
<i>P.falciparum</i> + <i>P.ovale</i>	11	5%
Non indiquée	1	1%

\* Ces chiffres comprennent les identifications et les cas hospitalisés.

**Prédominance de *Plasmodium falciparum* dans les diagnostics positifs (seuls ou en association).**

## 2- Les cas de paludisme d'importation hospitalisés au CHU de Grenoble

Après avoir étudié les renseignements concernant le diagnostic du paludisme au CHU de Grenoble entre 1990 et 1996, nous nous sommes intéressés plus précisément aux cas hospitalisés pour paludisme dans ce CHU durant ces années.

Le nombre de ces cas de paludisme d'importation hospitalisés entre 1990 et 1996 est indiqué dans la colonne « malades hospitalisés » du tableau III (les identifications ne seront plus pris en compte dans cette étude).

Le total sur les 7 ans s'élève à 197 cas.

### 2.1 Le pays de contamination

Les **tableaux VIIa à VIIg « Les pays de contamination »**, et les schémas correspondants indiquent les continents où les malades ont contracté le paludisme.

#### Remarque:

C'est par souci de clarté que tous les pays à l'origine de la contamination, ont été regroupés et classés par continents, ceux-ci étant trop variés et nombreux.

- Une colonne renferme tous les cas où le paludisme a été contracté en Afrique ou dans les îles alentour: (Madagascar et Comores)

- La colonne Asie renferme les cas où le paludisme provient d'Asie et du Moyen-Orient

- La colonne Amérique renferme les cas où le paludisme a été contracté en Amérique Centrale et Amérique du Sud

- La colonne « inconnu » réunit tous les cas dont le pays où il y a eu contamination, n'a pu être connu

- L'année 1991 comporte un cas où le paludisme provient d'Océanie (Nouvelle-Guinée); Ce cas étant unique sur les 7 ans étudiés, il a été classé dans la colonne « Asie » du **tableau VIIb**, pour des raisons de facilité.

L'Afrique représente la destination la plus fréquente où les patients ont contracté le paludisme.

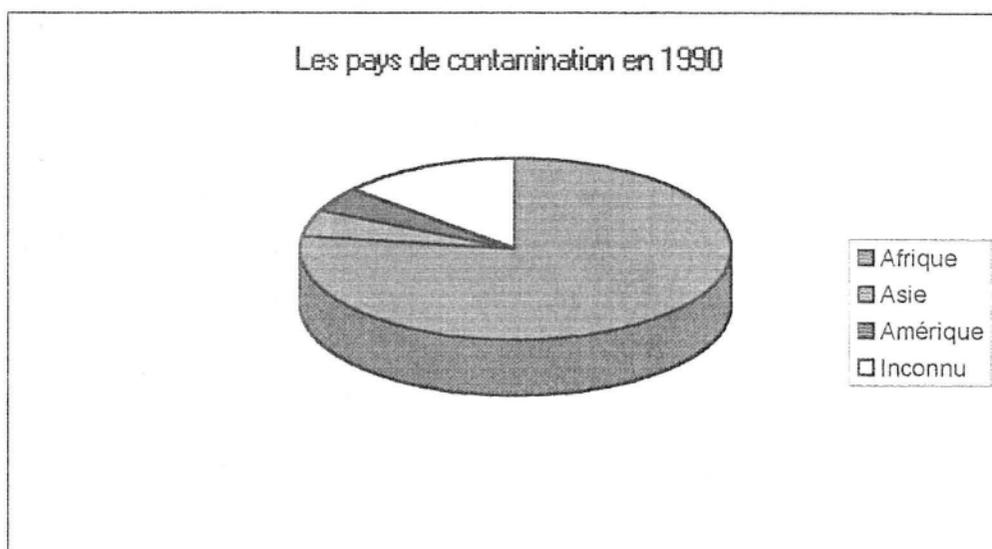
Les cas provenant d'Asie ou d'Amérique sont beaucoup plus rares.

# LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1990

Tableau VIIa

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	17	77
Asie	1	5
Amérique	1	5
Inconnu	3	13

Schéma 7a



# LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1991

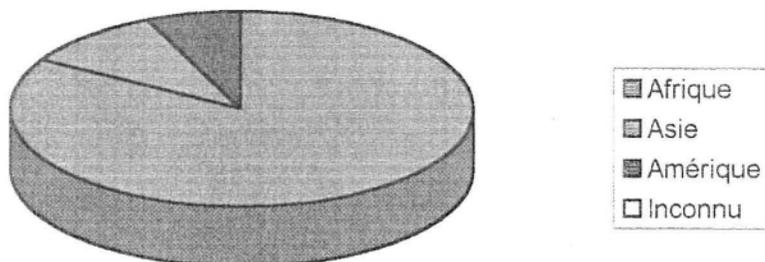
Tableau VIIb

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	25	83
Asie	3*	10
Amérique	2	7
Inconnu	0	0

\* Un cas provient d'Océanie (Nouvelle-Guinée)

Schéma 7b

Les pays de contamination en 1991

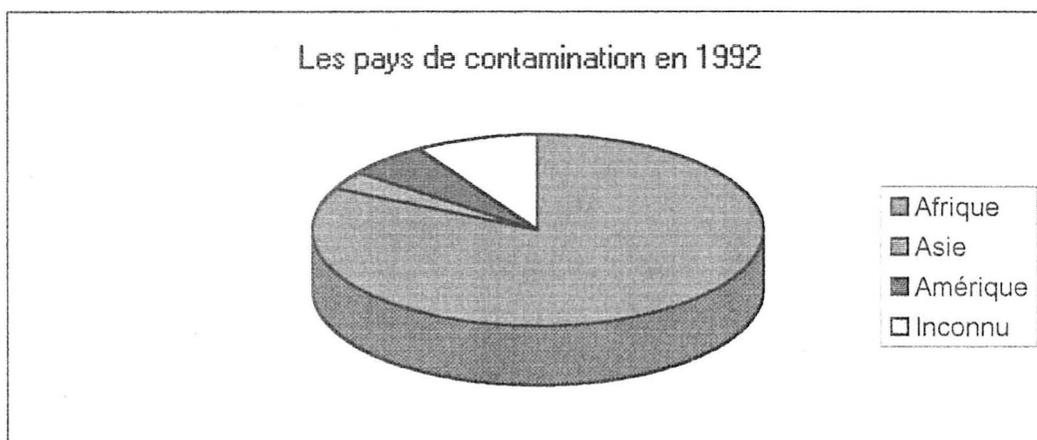


# LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1992

Tableau VIIc

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	28	82
Asie	1	3
Amérique	2	6
Inconnu	3	9

Schéma 7c

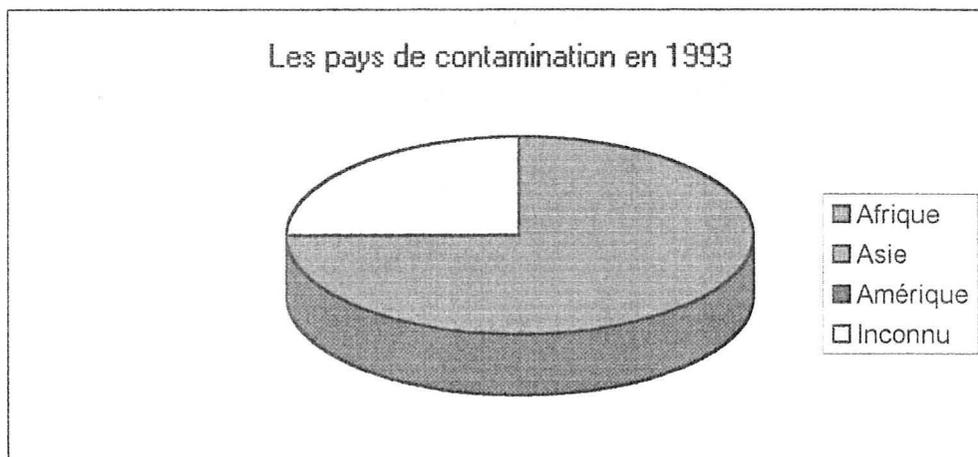


## LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1993

Tableau VIIId

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	18	75
Asie	0	0
Amérique	0	0
Inconnu	6	25

Schéma 7d

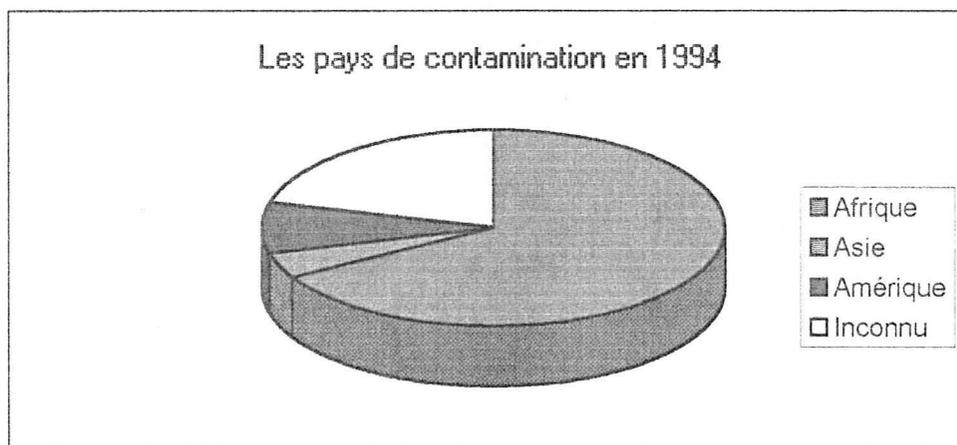


## LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1994

Tableau VIIe

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	16	67
Asie	1	4
Amérique	2	8
Inconnu	5	21

Schéma 7e

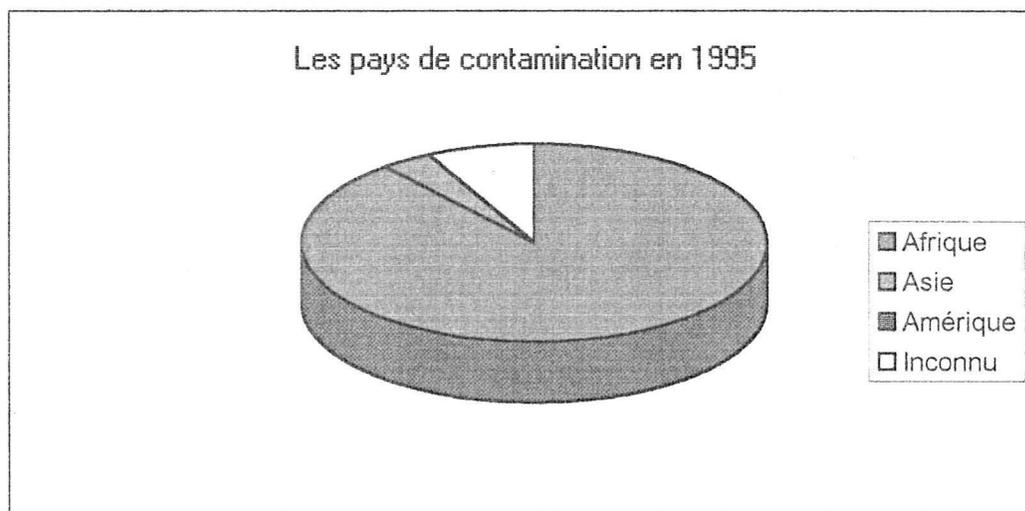


## LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1995

Tableau VIII

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	24	89
Asie	1	4
Amérique	0	0
Inconnu	2	7

Schéma 7f

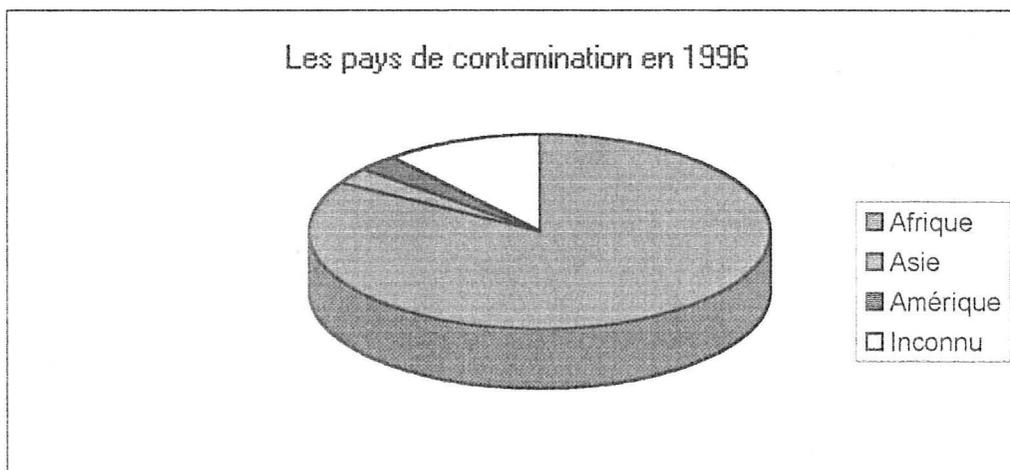


# LES PAYS DE CONTAMINATION EN 1996

Tableau VIIg

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	30	83
Asie	1	3
Amérique	1	3
Inconnu	4	11

Schéma 7g

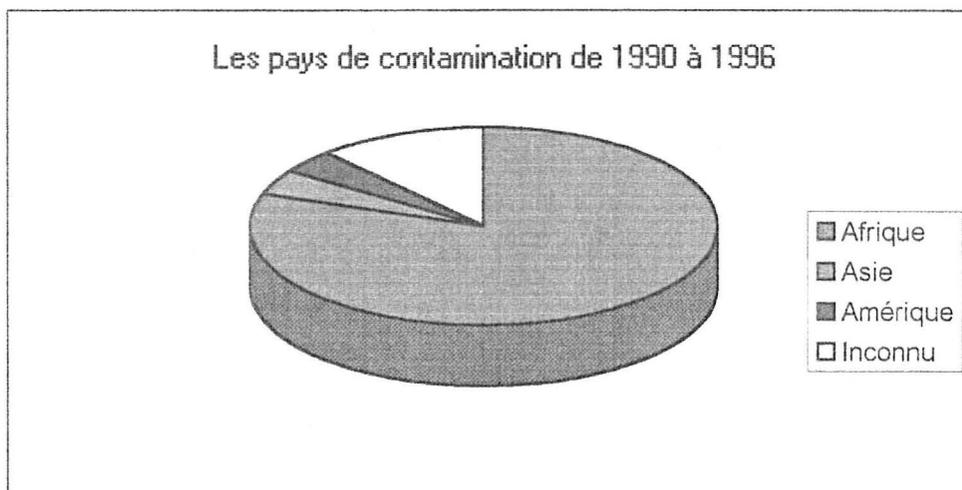


# LES PAYS DE CONTAMINATION DE 1990 A 1996

Tableau VIIIh

Pays	Nombre de cas	%
Afrique	159	80
Asie	8	4
Amérique	8	4
Inconnu	23	12

Schéma 7h



**Grande majorité de la contamination en Afrique noire**

## 2.2 Les espèces plasmodiales responsables

Il nous a paru important pour chaque année de connaître les proportions des différentes espèces plasmodiales responsables des accès palustres chez les hospitalisés.

Les résultats sont mentionnés dans les **tableaux VIIIa à VIIIg « Espèces responsables pour les patients hospitalisés »**, le tableau VIIIh correspondant à la totalité des cas étudiés pendant les sept années.

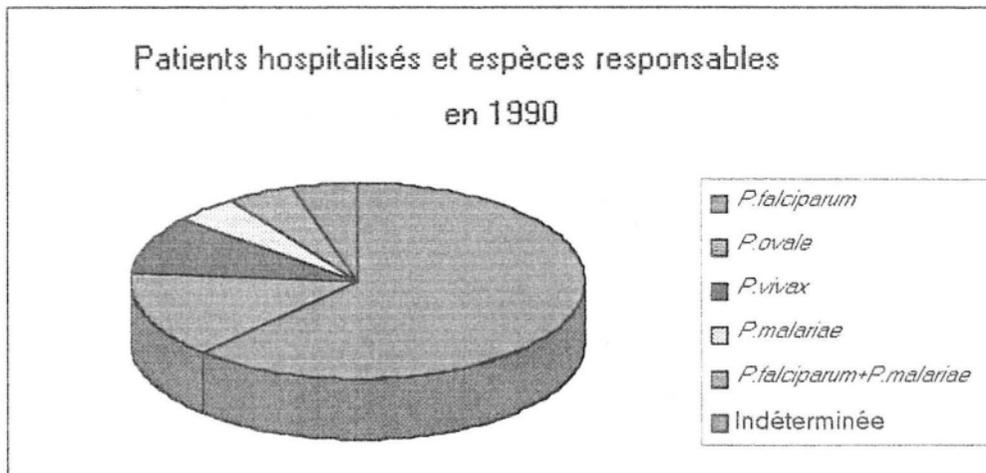
Chaque année, *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus souvent mise en cause dans les cas de paludisme diagnostiqués au CHU (soit seul, soit associé à une autre espèce). *Plasmodium ovale* est la deuxième espèce responsable des accès palustres, tandis que le paludisme à *Plasmodium malariae* est très rare.

# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1990

Tableau VIIIa

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	13	59%
<i>Ovale</i>	3	14%
<i>Vivax</i>	2	9%
<i>Malariae</i>	1	5%
<i>Falciparum+Malariae</i>	1	5%
Indéterminée	1	5%
Non indiquée	1	5%

Schéma 8a

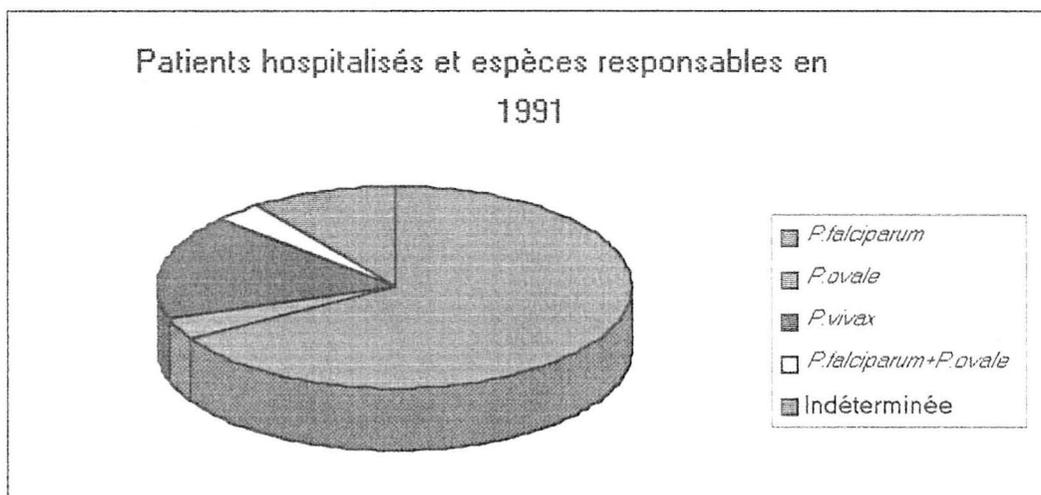


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1991

Tableau VIIIb

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	20	67%
<i>Ovale</i>	1	3%
<i>Vivax</i>	5	17%
<i>Falciparum</i> + <i>Ovale</i>	1	3%
Non indiquée	3	10%

Schéma 8b

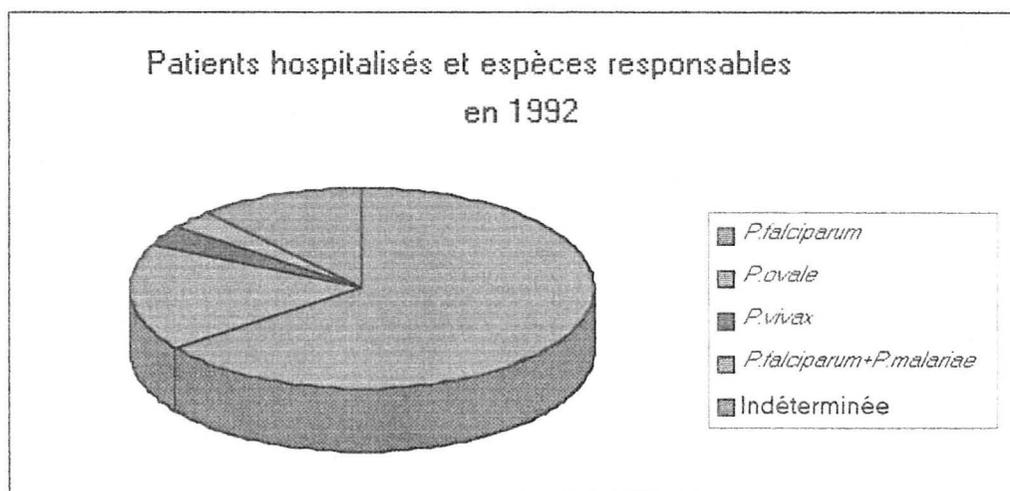


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1992

Tableau VIIIc

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	22	65%
<i>Ovale</i>	6	18%
<i>Vivax</i>	1	3%
<i>Falciparum+Malariae</i>	1	3%
Non indiquée	4	12%

Schéma 8c

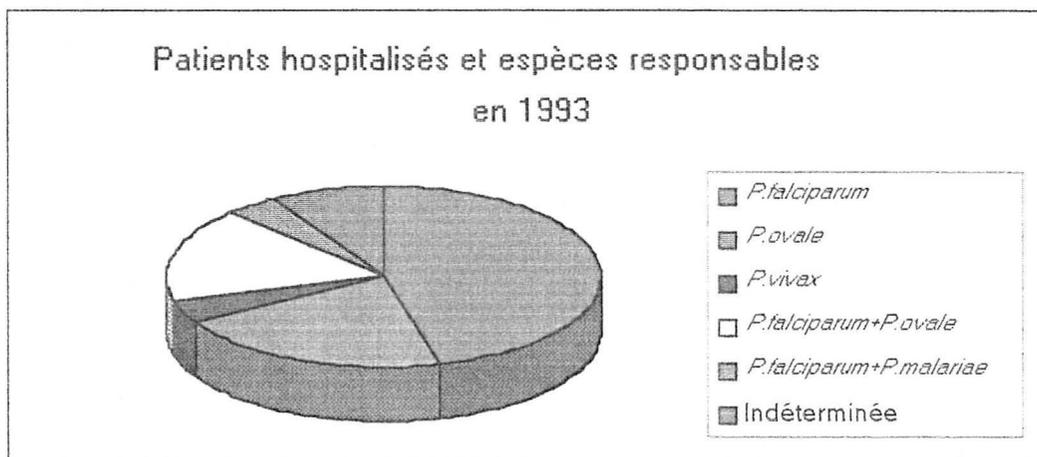


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1993

Tableau VIII d

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	11	46%
<i>Ovale</i>	5	21%
<i>Vivax</i>	1	4%
<i>Falciparum</i> + <i>Ovale</i>	4	17%
<i>Falciparum</i> + <i>Malariae</i>	1	4%
Non indiquée	2	8%

Schéma 8d

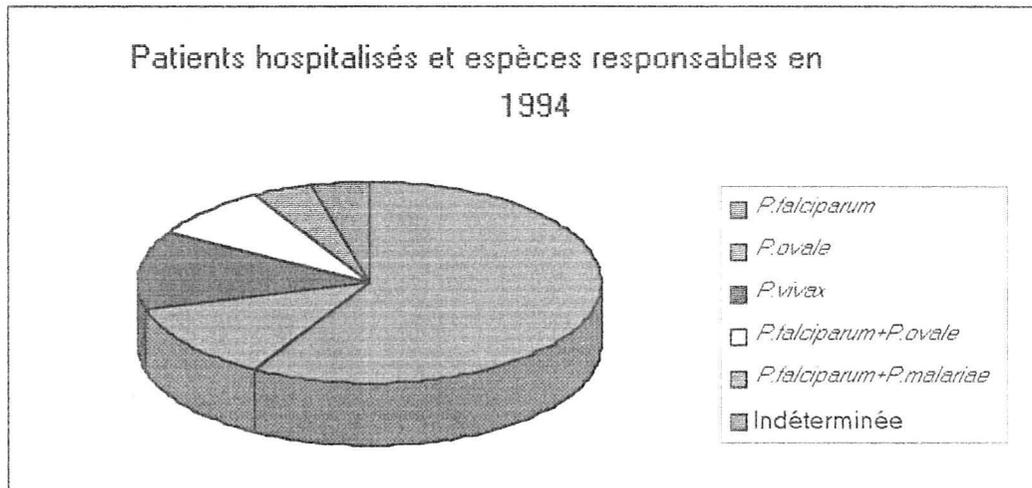


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1994

Tableau VIIIe

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	14	58%
<i>Ovale</i>	3	13%
<i>Vivax</i>	3	13%
<i>Falciparum+Ovale</i>	2	8%
<i>Falciparum+Malariae</i>	1	4%
Non indiquée	1	4%

Schéma 8e

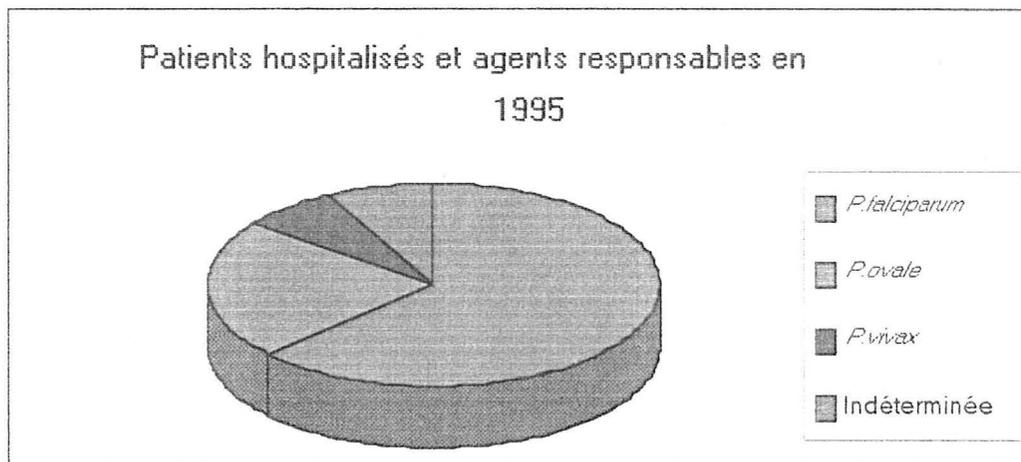


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1995

Tableau VIII f

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	17	63%
<i>Ovale</i>	6	22%
<i>Vivax</i>	2	7%
Non indiquée	2	7%

Schéma 8f

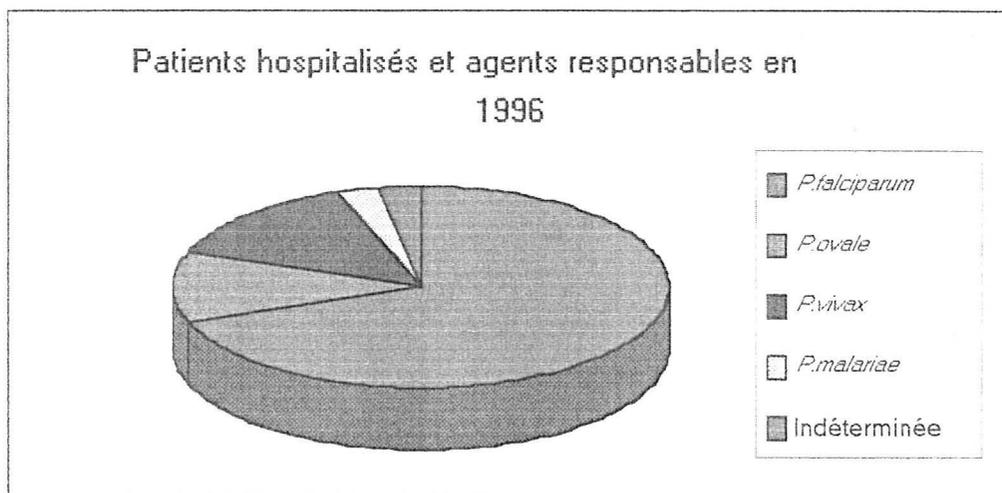


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES EN 1996

Tableau VIIIg

Espèces de <i>Plasmodium</i>	Nombre de cas	%
<i>Falciparum</i>	25	69%
<i>Ovale</i>	4	11%
<i>Vivax</i>	5	14%
<i>Malariae</i>	1	3%
Non indiquée	1	3%

Schéma 8g

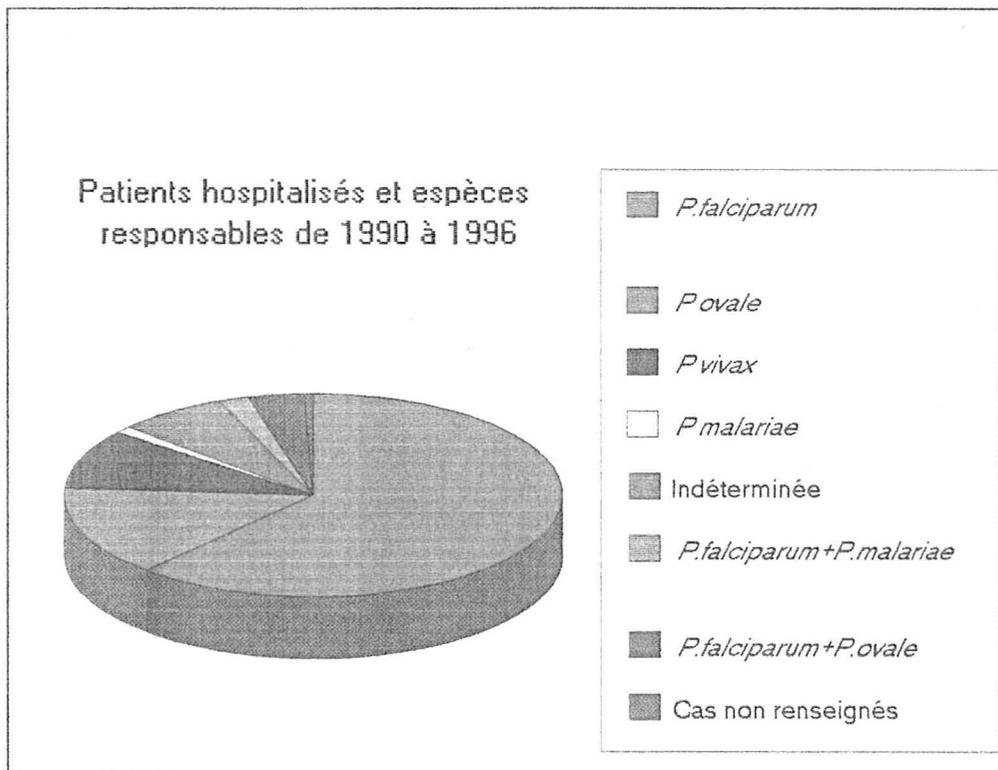


# ESPECES RESPONSABLES POUR LES PATIENTS HOSPITALISES DE 1990 A 1996

Tableau VIIIh

Espèce plasmodiale	Nombre de cas	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	122	62%
<i>Plasmodium ovale</i>	28	14%
<i>Plasmodium vivax</i>	19	10%
<i>Plasmodium malariae</i>	2	1%
Indéterminée	14	7%
<i>P.falciparum</i> + <i>P.malariae</i>	4	2%
<i>P.falciparum</i> + <i>P.ovale</i>	7	4%
Non indiquée	1	1%

Schéma 8h



*Plasmodium falciparum* est largement majoritaire.  
*Plasmodium malariae* est très rarement en cause.  
 Une parasitémie mixte est assez fréquente.

### 2.3 Espèces responsables et pays de contamination

Après avoir étudié globalement pour tous les cas hospitalisés l'espèce parasitaire en cause ainsi que le pays où ils ont été contaminés, nous avons voulu déterminer plus précisément la répartition des espèces dans les différents continents.

Les **tableaux IXa à IXe** , « **Espèces mises en cause** », rassemblant les données sur les 7 ans, indiquent la corrélation entre:

- lieux de contamination (répertoriés par continents)
- espèce plasmodiale en cause

Le tableau IXc ne comporte que les cas dont le paludisme a été contracté sur le continent africain. Les cas contractés à Madagascar ou dans les Comores, font chacun l'objet d'un tableau séparé: tableau IXe et IXd

Le cas en 1991 où la contamination a eu lieu en Nouvelle-Guinée est renfermé dans le tableau IXa, l'espèce plasmodiale en cause étant *Plasmodium vivax*.

*Plasmodium falciparum* est l'espèce majoritairement en cause du paludisme contracté en Afrique, Madagascar et dans les Comores, tandis que les cas de paludisme provenant d'Asie ou d'Amérique sont surtout dus à *Plasmodium vivax*.

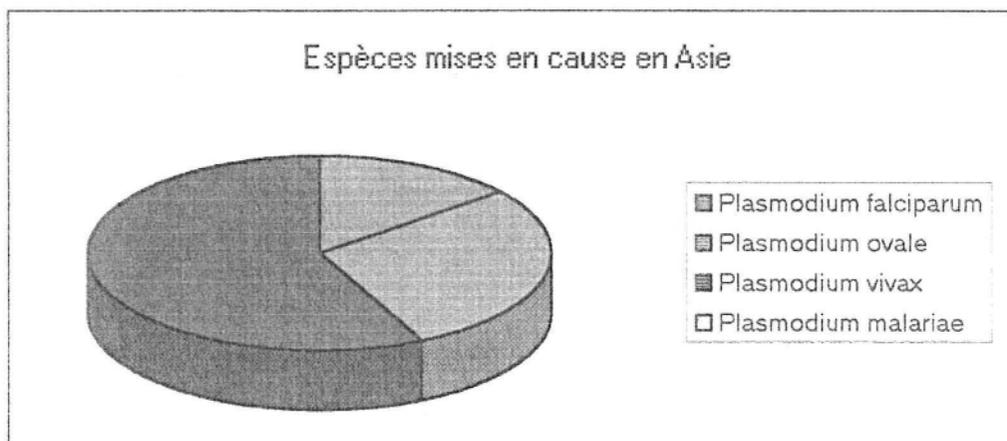
## ESPECES MISES EN CAUSE EN ASIE

Tableau IXa

Espèce plasmodiale	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Nombre de cas	1	2	5*	0
%	12,5	25	62,5	0

\* Un cas provient de Papouasie Nouvelle-Guinée

Schéma 9a



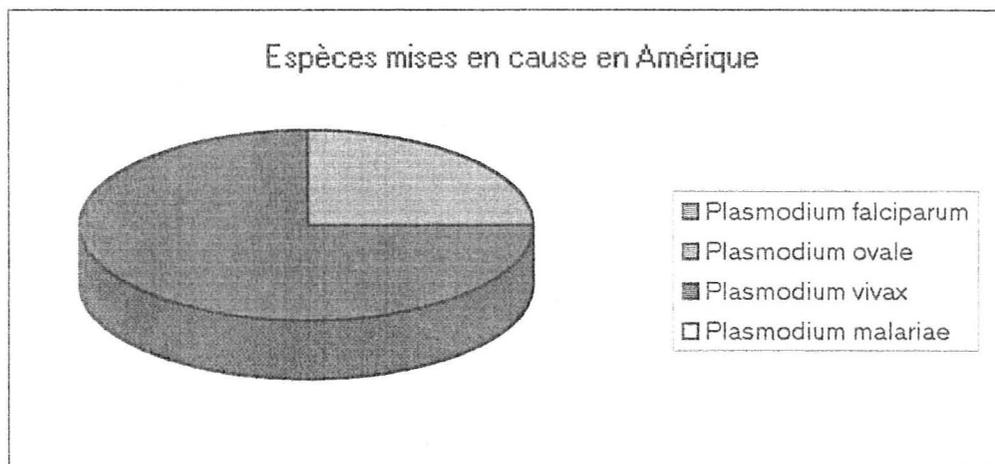
**Prédominance de *Plasmodium vivax*.**

# ESPECES MISES EN CAUSE EN AMERIQUE

Tableau IXb

Espèce plasmodiale	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Nombre de cas	2	0	6	0
%	25	0	75	0

Schéma 9b



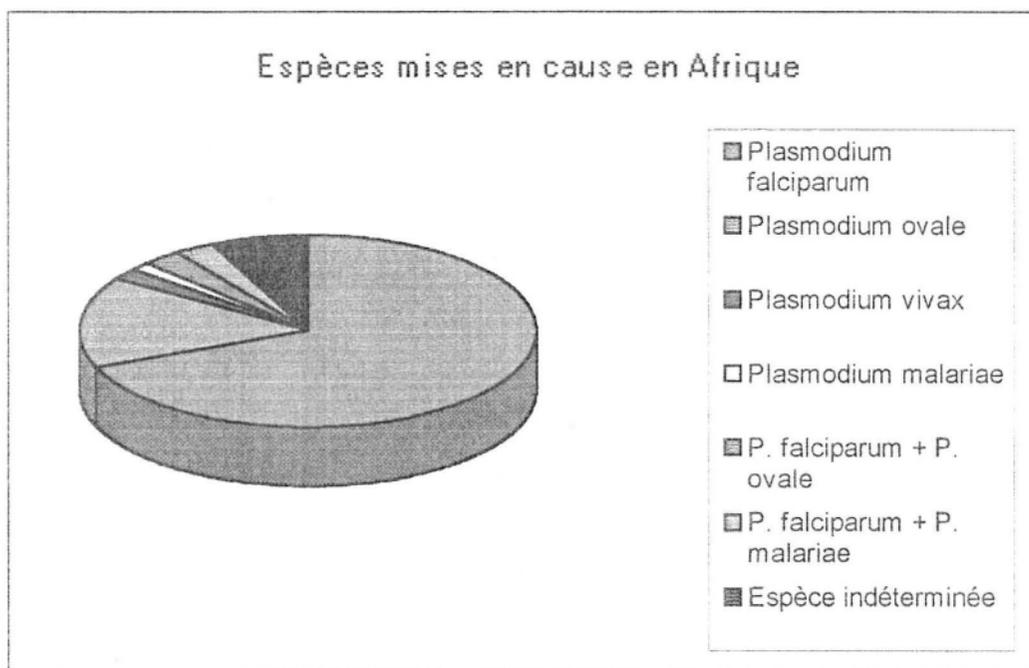
Prédominance de *Plasmodium vivax*.

# ESPECES MISES EN CAUSE EN AFRIQUE

Tableau IXc

Espèce plasmodiale	Nombre de cas	%
<i>Plasmodium falciparum</i>	99	69,2
<i>Plasmodium ovale</i>	22	15,4
<i>Plasmodium vivax</i>	2	1,4
<i>Plasmodium malariae</i>	2	1,4
<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	4	2,8
<i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i>	4	2,8
Espèce indéterminée	10	7

Schéma 9c



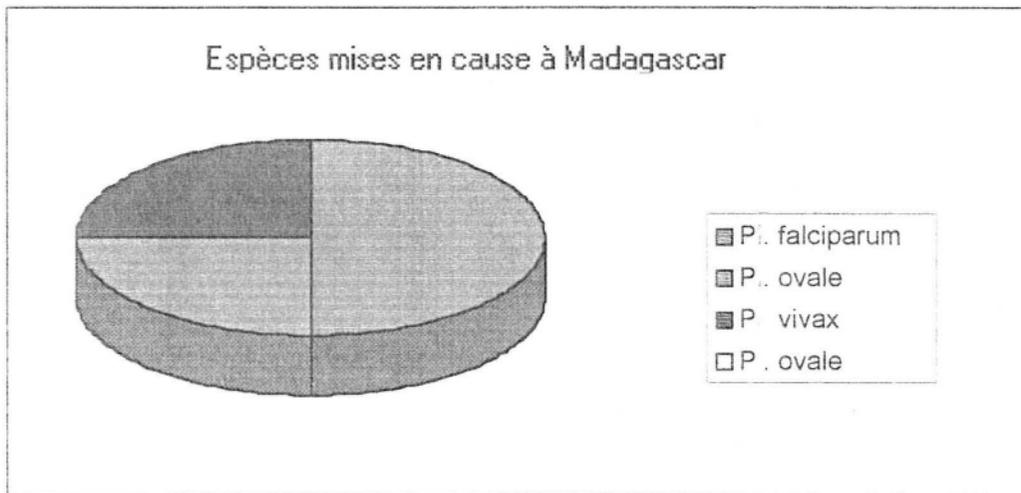
Prédominance de *Plasmodium falciparum*.  
Grande proportion de *Plasmodium ovale*.

# ESPECES MISES EN CAUSE A MADAGASCAR

Tableau IXd

Espèce plasmodiale	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Nombre de cas	4	2	2	0
%	50	25	25	0

Schéma 9d



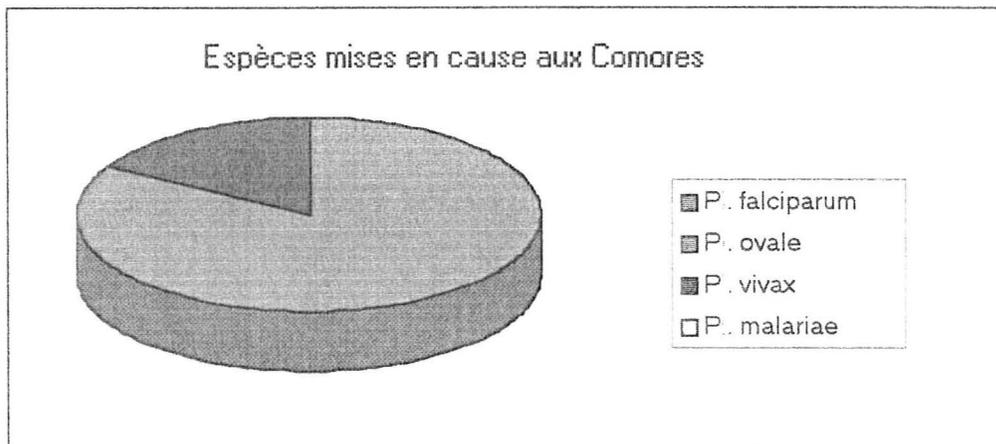
**Prédominance de *Plasmodium falciparum*.**

# ESPECES MISES EN CAUSE AUX COMORES

Tableau IXe

Espèce plasmodiale	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
Nombre de cas	5	0	1	0
%	83	0	17	0

Schéma 9e



**Prédominance de *Plasmodium falciparum*.**

## 2.4 Espèces responsables et parasitémie

Le **tableaux X**, « Les espèces responsables et la parasitémie de 1991 à 1996 », permettra d'établir s'il existe un lien entre la parasitémie mesurée et l'espèce psalmodie en cause.

### Remarque:

- les parasitémie retenues sont celles qui ont été trouvées lors du **1<sup>er</sup> diagnostic positif**
- l'année 1990 n'a pas été prise en compte, les parasitémies n'ayant pu être recueillies.

Pour la majorité des cas et quelque soit l'espèce en cause, les parasitémies mesurées sont en général basses (<2%).  
Seul *Plasmodium falciparum* est impliqué dans les cas où la parasitémie est élevée (>5%).

# LES ESPECES RESPONSABLES ET LA PARASITEMIE DE 1991 A 1996

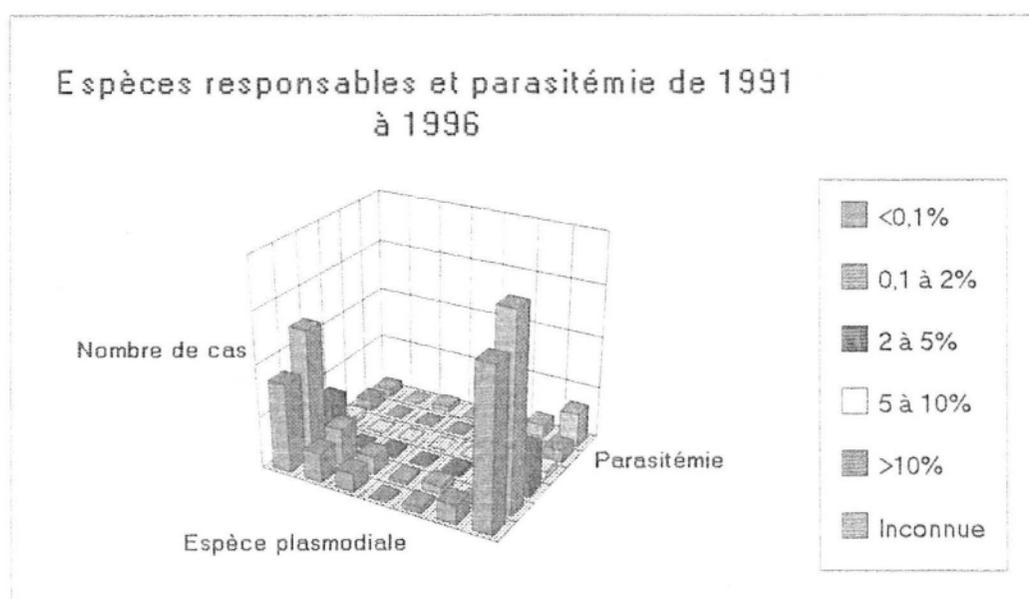
Tableau X

Parasitémie	<i>P.falciparum</i>	<i>P.ovale</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.malariae</i>	Mixte*	Indéterminée	Total	%
<0,1%	34	11	7	0	2	7	61	35%
0,1 à 2%	49	14	7	1	3	0	74	43%
2 à 5%	16	0	1	0	1	0	18	10%
5 à 10%	3	0	0	0	0	0	3	2%
>10%	4	0	0	0	1	0	5	3%
Inconnue	3	0	2	0	3	5	13	7%

\* Parasitémie mixte:

- *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium malariae*

Schéma 10



La parasitémie est en général basse.  
Les parasitémies élevées sont l'apanage de *Plasmodium falciparum*.

## 2.5 La prophylaxie

Nous avons analysé si les cas recensés avaient pour origine une chimioprophylaxie non ou mal suivie, non appropriée ou au contraire pouvaient correspondre à un phénomène de résistance.

Dans tous les cas, il est intéressant de déterminer l'évolution en 7 ans.

Les renseignements concernant une éventuelle protection individuelle n'ont pas été pris en compte dans cette étude, ceux-ci étant trop rarement obtenus.

### \* La nature de la prophylaxie

Nous avons déterminé, pour chaque année, le nombre de malades impaludés:

- qui n'ont pris aucune protection
- qui ont pris une chimioprophylaxie
- pour lesquels nous n'avons pas les renseignements.

Les résultats sont renfermés dans les **tableaux XIa1 à XIa7, « Protection »**

Le **tableau XIa8** renferme les résultats cumulés des 7 ans étudiés.

### \* Le suivi de la prophylaxie

Parmi les patients ayant pris une chimioprophylaxie, nous avons défini la nature de celle-ci, le nombre de ceux qui l'ont suivi régulièrement et de ceux pour qui nous n'avons pas les renseignements correspondants.

### **Tableaux XIb1 à XIb7: « La chimioprophylaxie »**

Pour pouvoir interpréter plus facilement le suivi du traitement et son évolution sur les 7 ans étudiés, tous les renseignements ont été réunis sur les **tableaux XIIa et XIIb**.

Les chiffres indiqués sont les pourcentages du suivi:

- régulier
- irrégulier
- inconnu

La comparaison de tous ces tableaux (XIa8, XIa1 à XIa7, XIb1 à XIb7, XIIa, XIIb) nous permet de remarquer que:

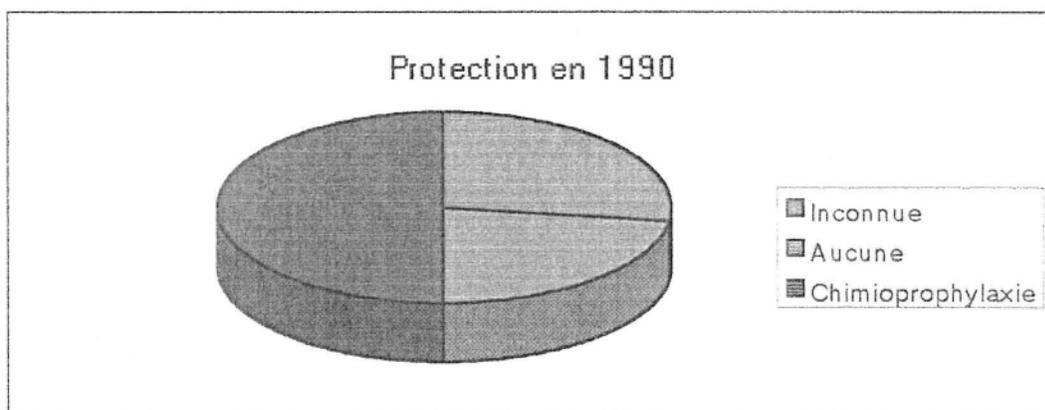
- près d'1/3 des patients impaludés n'ont pas suivi de chimioprophylaxie
- plus de la moitié de ceux qui en ont suivi une (1/3 connu) ne l'ont pas fait correctement
- ce non respect de la chimioprophylaxie s'aggrave d'année en année

## PROTECTION EN 1990

Tableau XIa1

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	6	27%
Aucune	5	23%
Chimio prophylaxie	11	50%

Schéma 11a1



## CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1990

Tableau XIb1

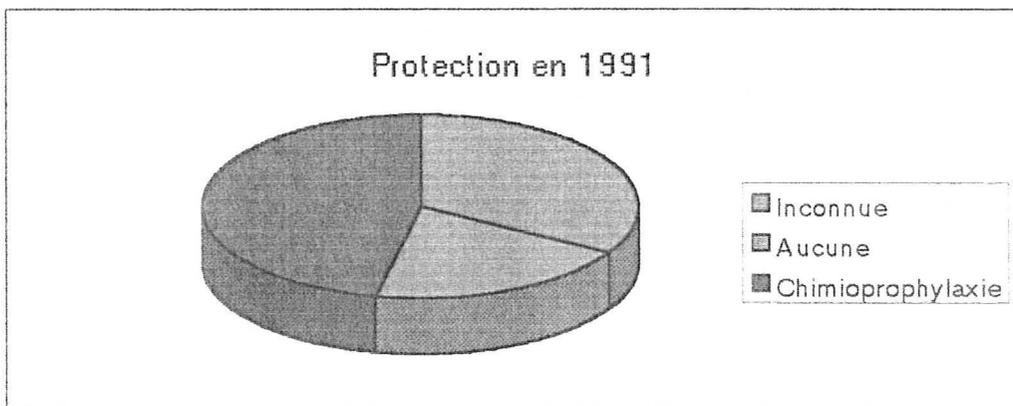
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Méfloquine	1	0	0	1	9%
Chloroquine	4	5	1	10	91%
Total	5	5	1	11	100%
%	45,50%	45,50%	9%	100%	

# PROTECTION EN 1991

Tableau XIa2

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	10	33%
Aucune	6	20%
Chimioprophylaxie	14	47%

Schéma 11a2



# CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1991

Tableau XIb2

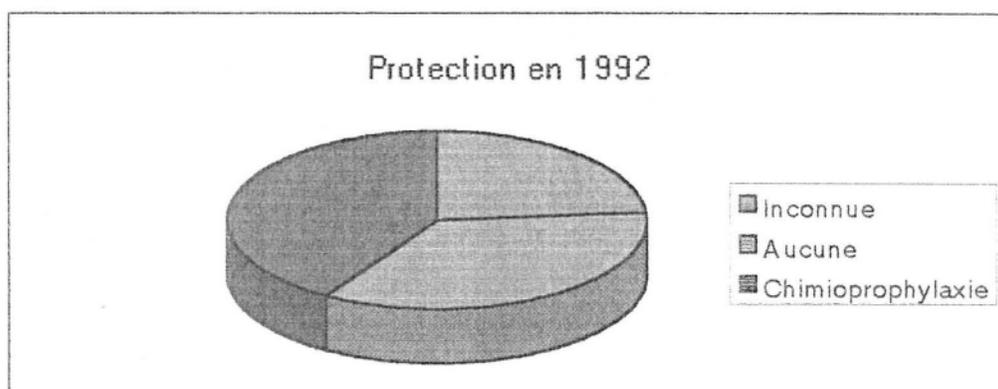
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Méfloquine	1	0	0	1	7%
Chloroquine	3	5	1	9	64%
Chloroquine+Proguanil	4	0	0	4	29%
Total	8	5	1	14	100%
%	57%	36%	7%	100%	

## PROTECTION EN 1992

Tableau XIa3

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	8	24%
Aucune	12	35%
Chimioprophylaxie	14	41%

Schéma 11a3



## CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1992

Tableau XIb3

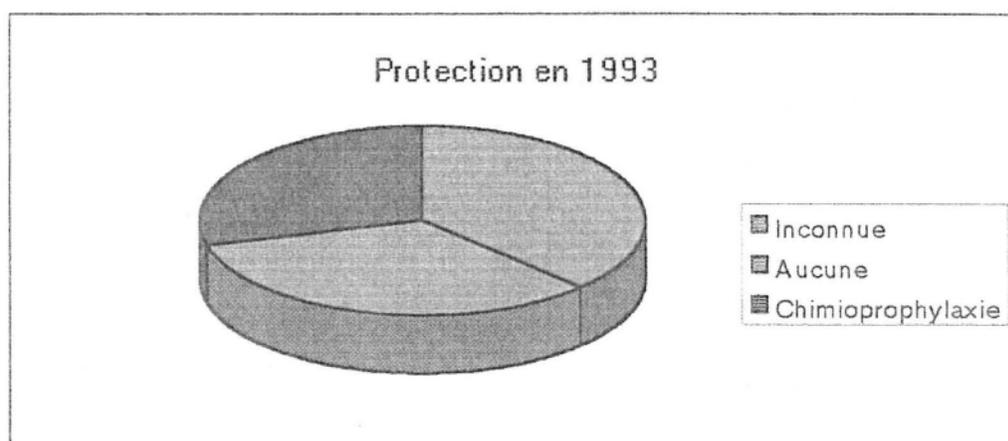
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Méfloquine	2	0	0	2	14%
Chloroquine	0	3	0	3	22%
Chloroquine+Proguanil	2	4	3	9	64%
Total	4	7	3	14	100%
%	29%	50%	21%	100%	

## PROTECTION EN 1993

Tableau XIa4

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	9	38%
Aucune	8	33%
Chimioprophylaxie	7	29%

Schéma 11a4



## CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1993

Tableau XIb4

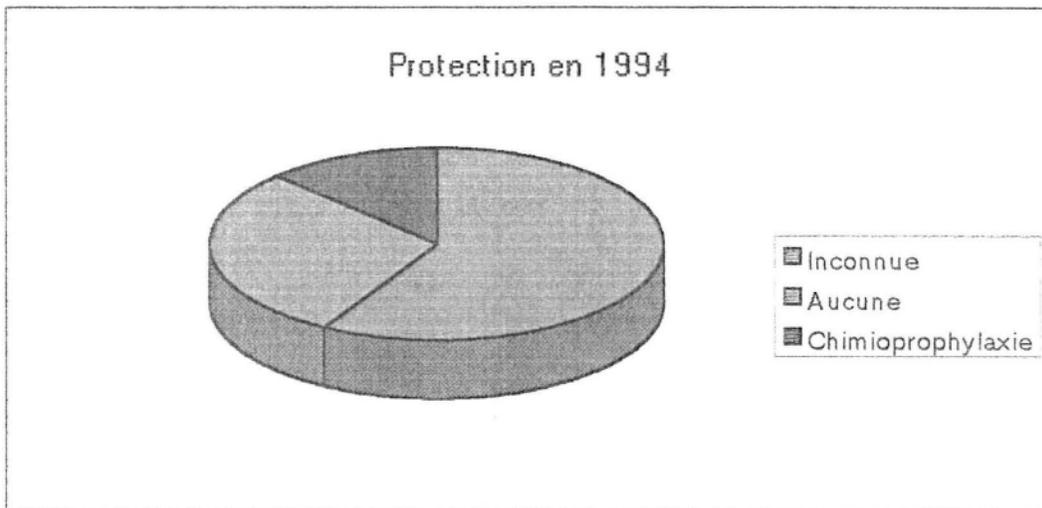
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Chloroquine	0	2	0	2	29%
Chloroquine+Proguanil	1	3	1	5	71%
Total	1	5	1	7	100%
%	14%	72%	14%	100%	

## PROTECTION EN 1994

Tableau XIa5

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	14	58%
Aucune	7	29%
Chimioprophylaxie	3	13%

Schéma 11a5



## CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1994

Tableau XIb5

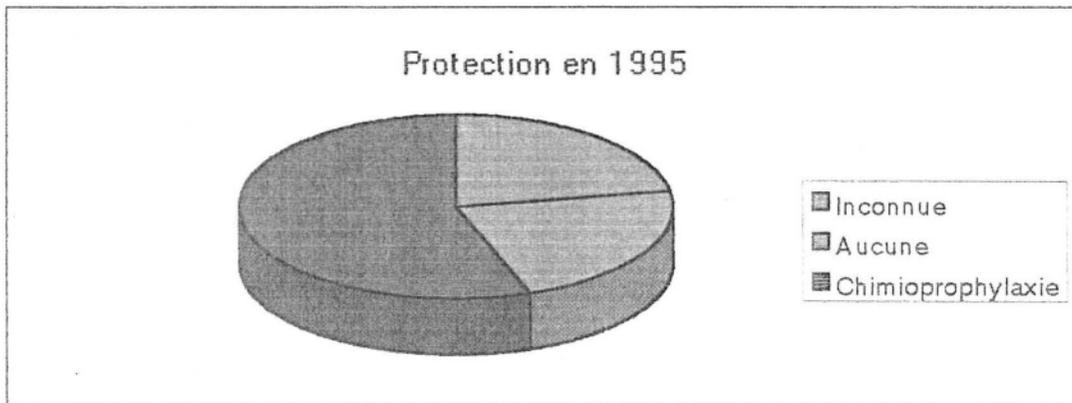
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Méfloquine	1	0	0	1	33%
Chloroquine	0	0	1	1	33%
Chloroquine+Proguanil	0	1	0	1	33%
Total	1	1	1	3	100%
%	33%	33%	33%	100	

## PROTECTION EN 1995

Tableau XIa6

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	6	22%
Aucune	6	22%
Chimioprophylaxie	15	56%

Schéma 11a6



## CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1995

Tableau XIb6

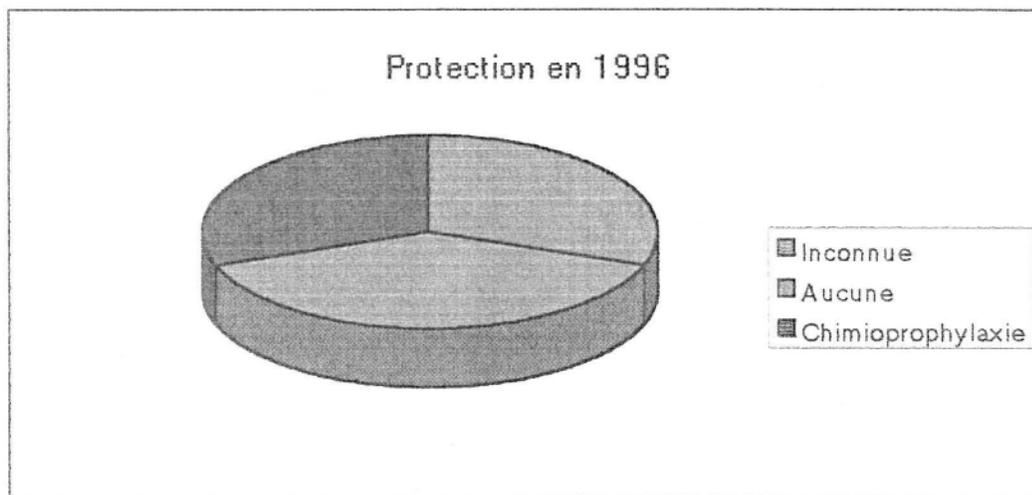
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Méfloquine	0	0	1	1	7%
Chloroquine	1	5	0	6	40%
Chloroquine+Proguanil	3	4	1	8	53%
Total	4	9	2	15	100%
%	27%	60%	13%	100%	

# PROTECTION EN 1996

Tableau XIa7

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	11	31%
Aucune	14	39%
Chimioprophylaxie	11	31%

Schéma 11a7



# CHIMIOPROPHYLAXIE EN 1996

Tableau XIb7

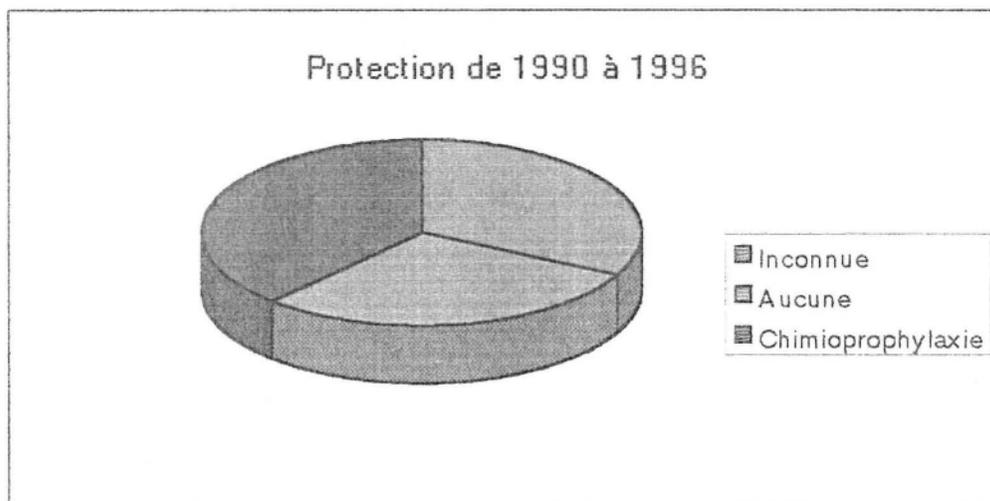
Molécule	Prise régulière	Prise irrégulière	Suivi inconnu	Total	%
Méfloquine	1	1	0	2	18%
Chloroquine	0	4	0	4	37%
Chloroquine+Proguanil	1	4	0	5	45%
Total	2	9	0	11	100%
%	18%	82%	0%	100%	

## PROTECTION DE 1990 A 1996

Tableau XIa8

Protection	Nombre de cas	%
Inconnue	64	32%
Aucune	58	29%
Chimioprofylaxie	75	38%

Schéma 11a8



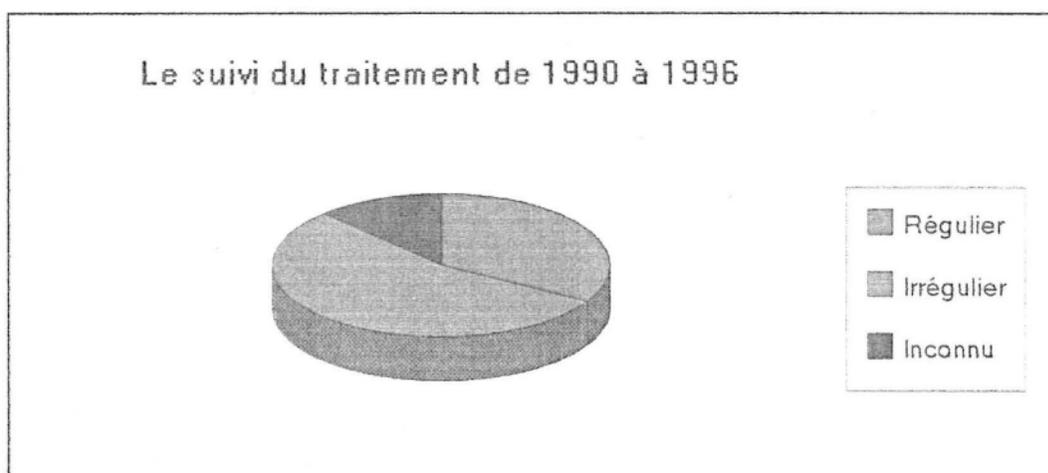
Près d'un tiers des malades impaludés n'ont suivi aucune prophylaxie

## SUIVI DU TRAITEMENT DE 1990 A 1996

Tableau 12a

Suivi	Nombre de cas	%
Régulier	25	33%
Irrégulier	41	55%
Inconnu	9	12%

Schéma 12a



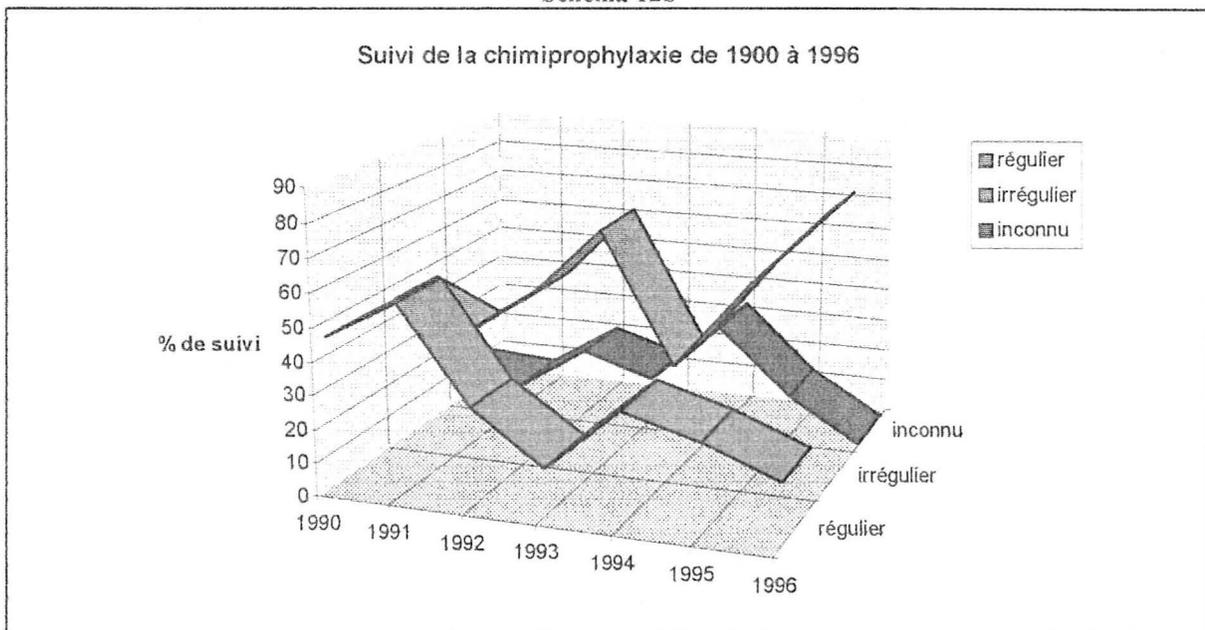
**Plus de la moitié des malades ayant pris une chimioprophylaxie, ne l'ont pas suivie correctement.**

# LE SUIVI DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE DE 1990 A 1996

Tableau XIIb

% suivi	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
régulier	45,5	57	29	14	33	27	18
irrégulier	45,5	36	50	72	33	60	82
inconnu	9	7	21	14	33	13	0

Schéma 12b



**Le mauvais suivi de la prophylaxie s'aggrave d'année en année.**

\* L'adaptabilité de la chimioprophylaxie

Parmi les patients qui ont suivi une chimioprophylaxie, nous avons ensuite essayé de déterminer si celle-ci était appropriée.

Pour cela, dans le **tableau XIII**, « **Nombre de cas en fonction des zones de contamination** », nous avons classé, pour chaque année, le nombre de cas de survenue de paludisme en fonction des zones géographiques visitées.

En parallèle, dans le **tableau XIV**, « **La protection de 1990 à 1996** », nous avons récapitulé pour chaque année, les mesures de protection entreprises par le malade lors de séjour en zone impaludée.

C'est l'étude conjointe de ces 2 tableaux ainsi que celle du **tableaux XV**, « **Zone de contamination et chimioprophylaxie de 1990 à 1996** », réunissant les résultats cumulés sur les 7 ans, qui permet de savoir si le traitement était adapté à la zone visitée.

**NOMBRE DE CAS EN FONCTION DES ZONES DE  
CONTAMINATION**

Tableau XIII

Zone	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
I	1	1	0	0	0	0	1
II	9	20	19	10	8	17	27
III	9	9	12	7	11	6	4
Inconnue	3	0	3	7	5	4	4

**NOMBRE DE CAS EN FONCTION DE LA PROPHYLAXIE SUIVIE**

Tableau XIV

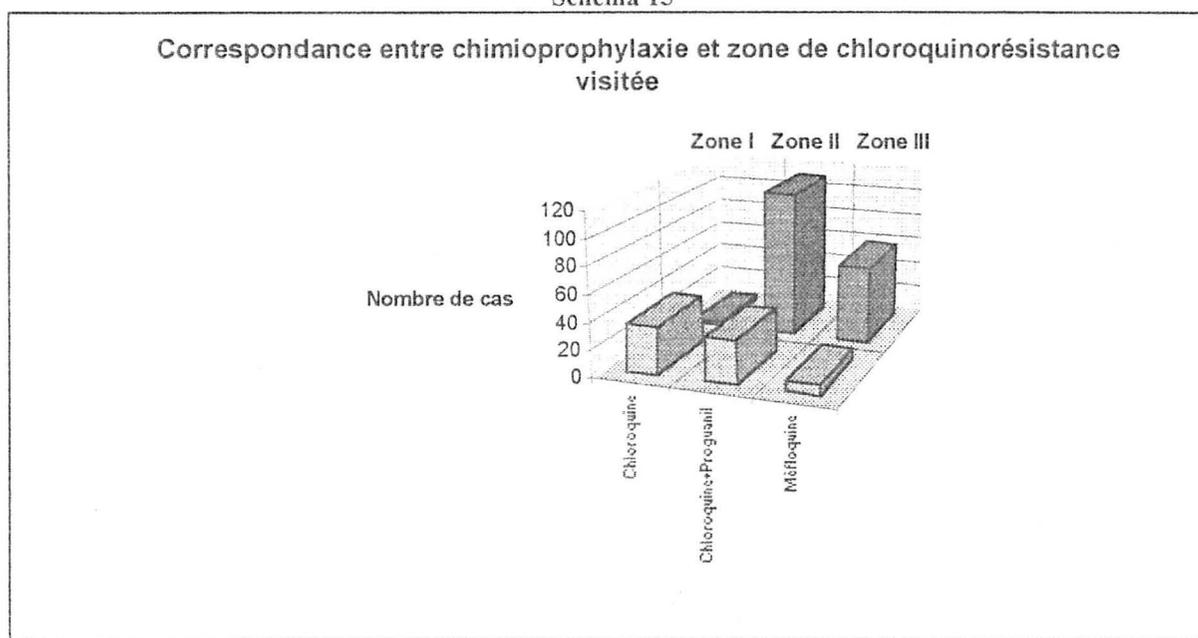
Protection	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Chloroquine	10	9	3	2	1	6	4
Chloroquine+Proguanil	0	4	9	5	1	8	5
Méfloquine	1	1	2	0	1	1	2
Aucune	5	6	12	8	7	6	14
Inconnue	6	10	8	9	14	6	11

## ZONE DE CONTAMINATION ET CHIMIOPROPHYLAXIE DE 1990 A 1996

Tableau XV

Chimioprophylaxie	Nombre de cas ayant suivi la chimioprophylaxie	Zone de chloroquinorésistance	Nombre de cas dans chaque zone
Chloroquine	35	I	3
Chloroquine+Proguanil	32	II	110
Méfloquine	8	III	58

Schéma 15



**La chimioprophylaxie est mal adaptée à la zone de chloroquinorésistance**

## 2.6 La clinique

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'aspect clinique développé par chaque malade lors de son hospitalisation pour accès palustre.

Cette clinique a pu revêtir 4 formes:

- accès simple sans gravité
- accès palustre grave avec évolution favorable
- accès pernicieux avec évolution favorable
- accès pernicieux mortel

Les résultats sont indiqués dans les **tableaux XVIa à XVI f**, « La clinique ». La colonne « inconnue » renferme tous les cas où la clinique n'a pu être connue.

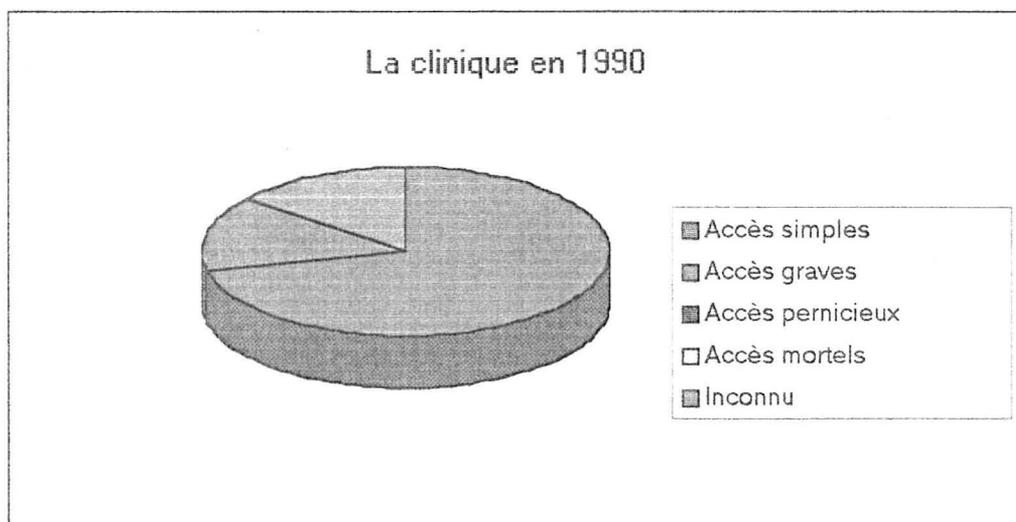
Après étude des dossiers, il s'est révélé que tous les cas classés « graves » dans les fiches n'étaient en fait que de simples accès palustres sans gravité. La majorité des accès sont simples et sans gravité. 5 cas de paludisme pernicieux ont été recensés en 7 ans et 2 ont été mortels (1992, 1993).

# LA CLINIQUE EN 1990

Tableau XVIa

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	15	68%
Accès graves	3	14%
Accès pernicieux	0	0%
Accès mortels	0	0%
Inconnues	4	18%

Schéma 16a

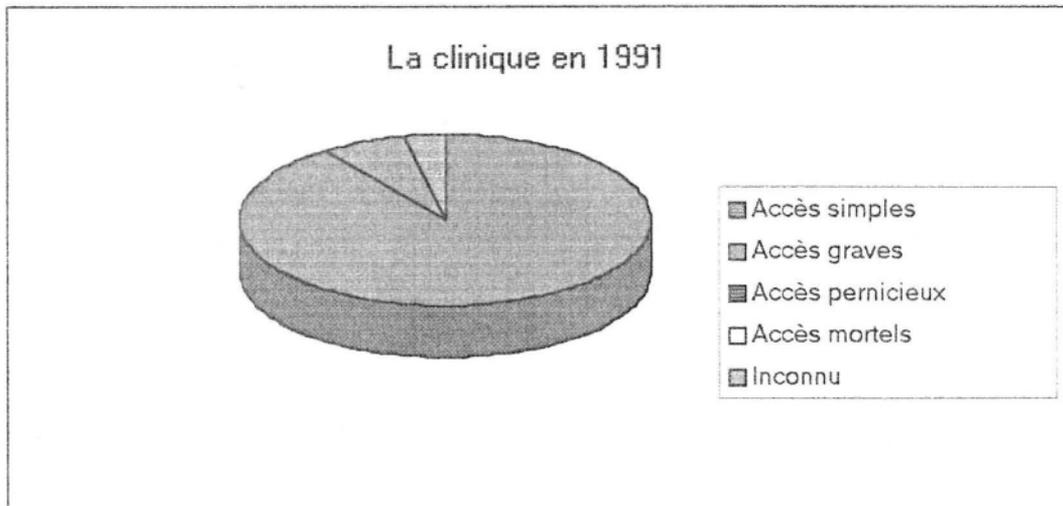


# LA CLINIQUE EN 1991

Tableau XVIb

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	27	90%
Accès graves	2	7%
Accès pernicieux	0	0%
Accès mortels	0	0%
Inconnues	1	3%

Schéma 16b

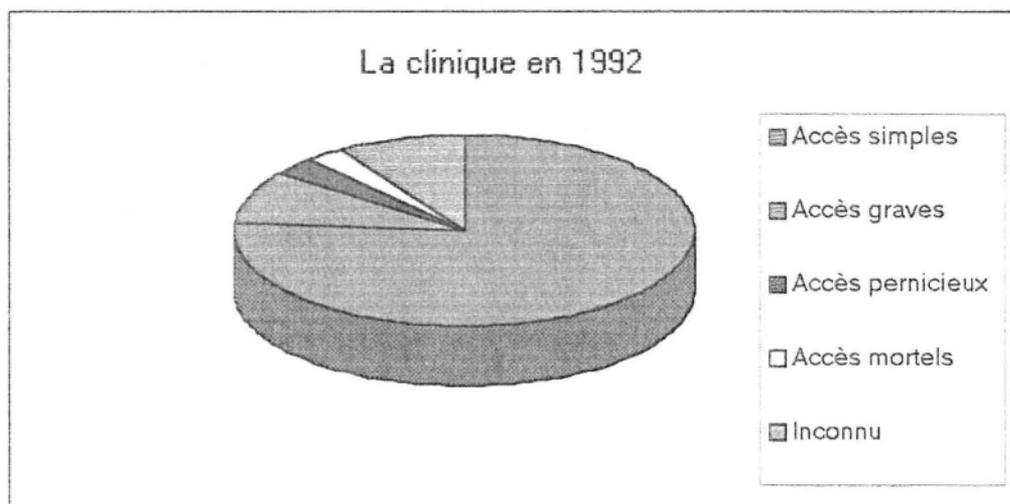


# LA CLINIQUE EN 1992

Tableau XVIc

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	26	76%
Accès graves	3	9%
Accès pernicieux	1	3%
Accès mortels	1	3%
Inconnues	3	9%

Schéma 16c

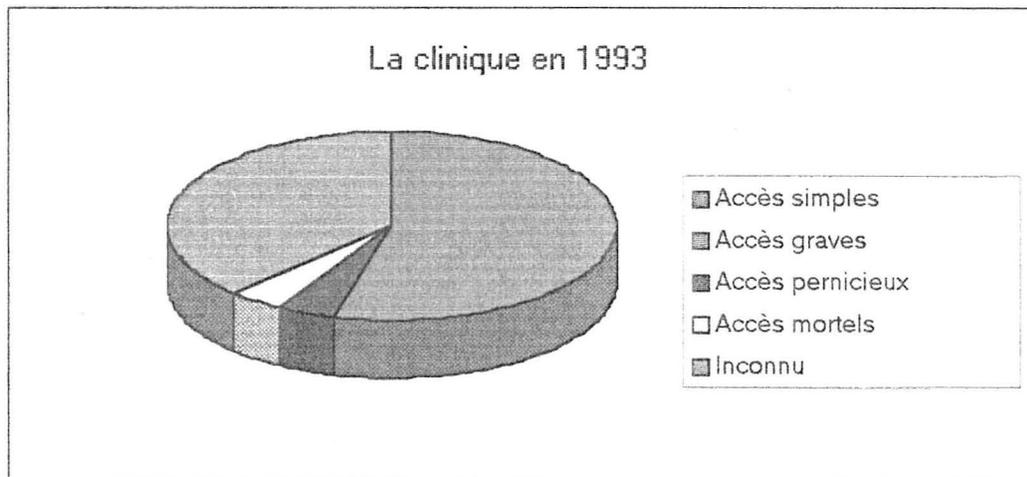


# LA CLINIQUE EN 1993

Tableau XVIId

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	13	54%
Accès graves	0	0%
Accès pernicieux	1	4%
Accès mortels	1	4%
Inconnues	9	38%

Schéma 16d

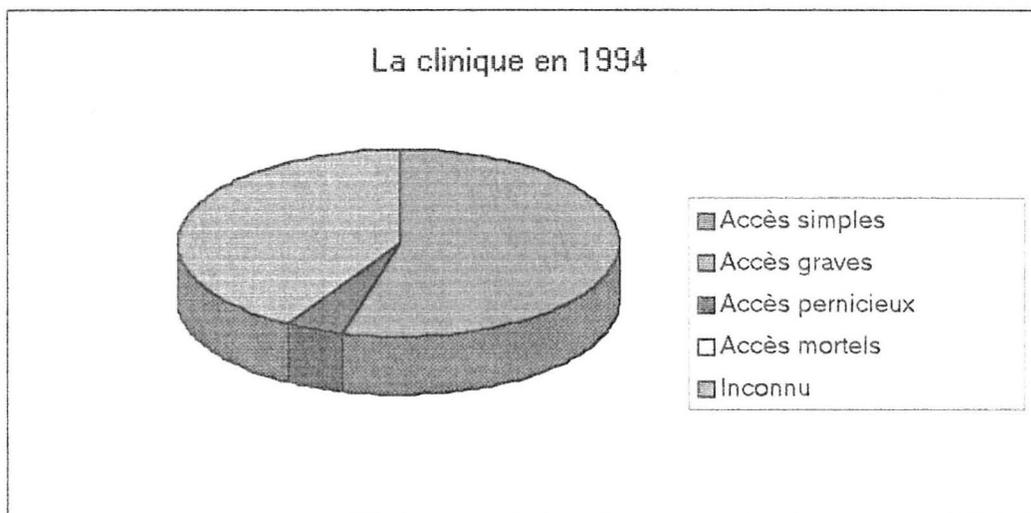


# LA CLINIQUE EN 1994

Tableau XVIe

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	13	54%
Accès graves	0	0%
Accès pernicieux	1	4%
Accès mortels	0	0%
Inconnues	10	42%

Schéma 16e

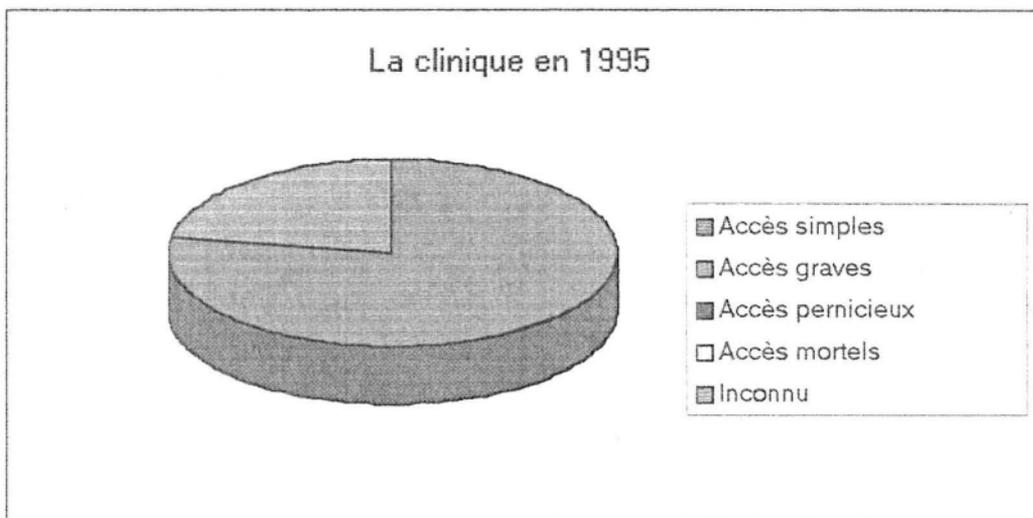


# LA CLINIQUE EN 1995

Tableau XVI

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	21	78%
Accès graves	0	0%
Accès pernicieux	0	0%
Accès mortels	0	0%
Inconnues	6	22%

Schéma 16f

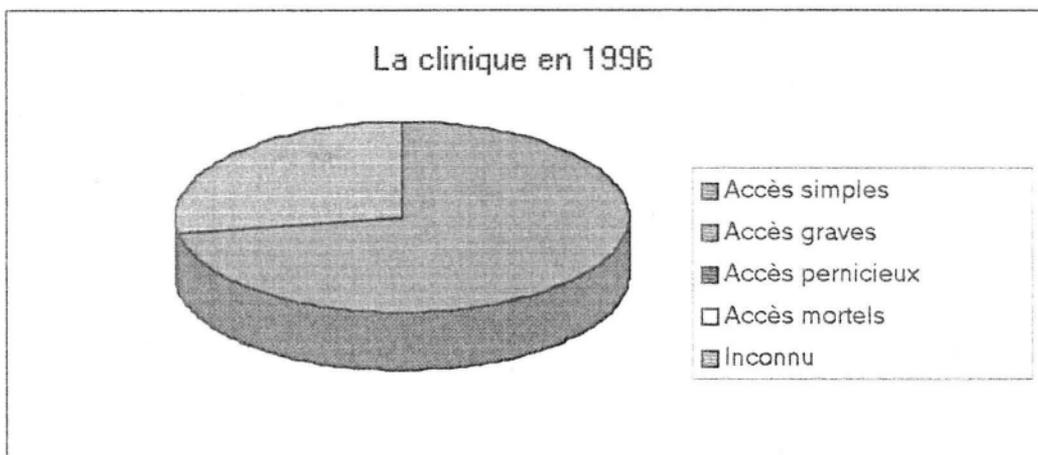


# LA CLINIQUE EN 1996

Tableau XVIg

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	26	72%
Accès graves	0	0%
Accès pernicieux	0	0%
Accès mortels	0	0%
Inconnues	10	28%

Schéma 16g

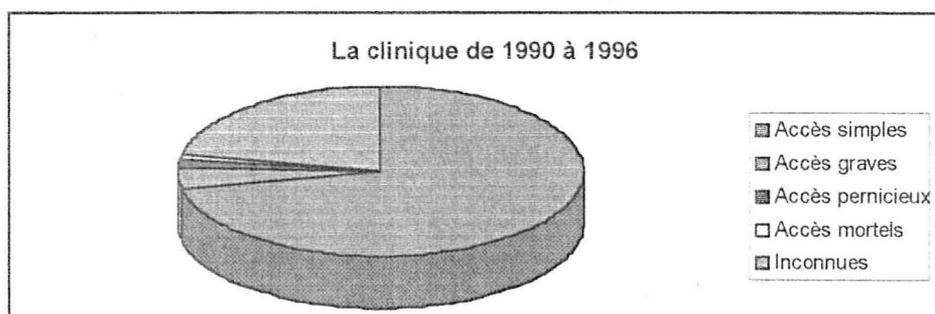


# LA CLINIQUE DE 1990 A 1996

Tableau XVII

Manifestations	Nombre de cas	%
Accès simples	141	71%
Accès graves	8	4%
Accès pernicieux	3	2%
Accès mortels	2	1%
Inconnues	43	22%

Tableau 16h



Majorité d'accès simples.  
5 accès pernicieux dont 2 mortels.

## 2.7 Clinique et parasitémie

Il nous a ensuite semblé important de savoir si la clinique développée était liée à la parasitémie observée.

Nous avons pour cela, pour chaque année étudiée, relevé la parasitémie trouvée lors du 1<sup>er</sup> diagnostic positif, ceci pour tous les cas hospitalisés.

Les **tableaux XVIIa à XVIIg**, « **Accès simples et parasitémie** », mettent en parallèle, pour chaque année, la parasitémie mesurée pour tous les accès simples (le tableau XVIIg réunissant les résultats sur les 7 ans).

Les **tableaux XVIIIa à XVIIIe**, « **Parasitémie, accès grave et accès perniciox** » indiquent pour chaque année, les parasitémies diagnostiquées pour tous les accès graves, perniciox et mortels.

Pour la majorité des accès simples, la parasitémie diagnostiquée est faible (<2%)  
Mais une parasitémie élevée (2 à 10%) est possible.

Pour les « accès graves », la parasitémie est comprise entre 0,3 et 9,7%  
mais nous rappelons que ce ne sont en fait que des accès simples.

Pour les cas de paludismes perniciox, mortels ou non, la parasitémie est toujours élevée (de 4 à 29 %).  
Parasitémie élevée et gravité de la clinique sont donc corrélées mais une parasitémie élevée n'est pas toujours associée à un paludisme sévère.

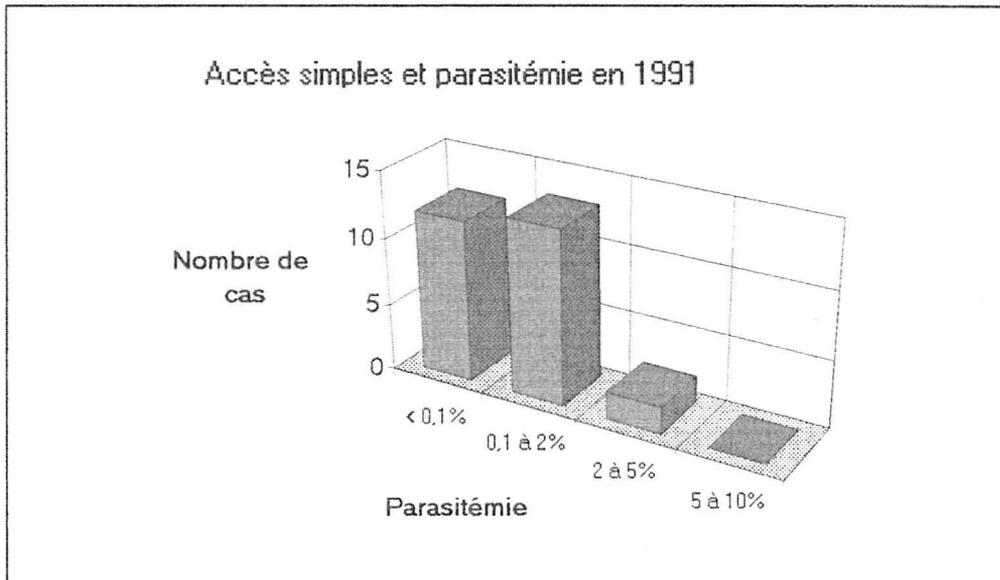
# ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE EN 1991

Tableau XVIIa

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%
Nombre de cas	12	13	2	0

Etude non réalisée pour l'année 1990, le détail des parasitémies n'ayant pu être obtenu

Schéma 17a

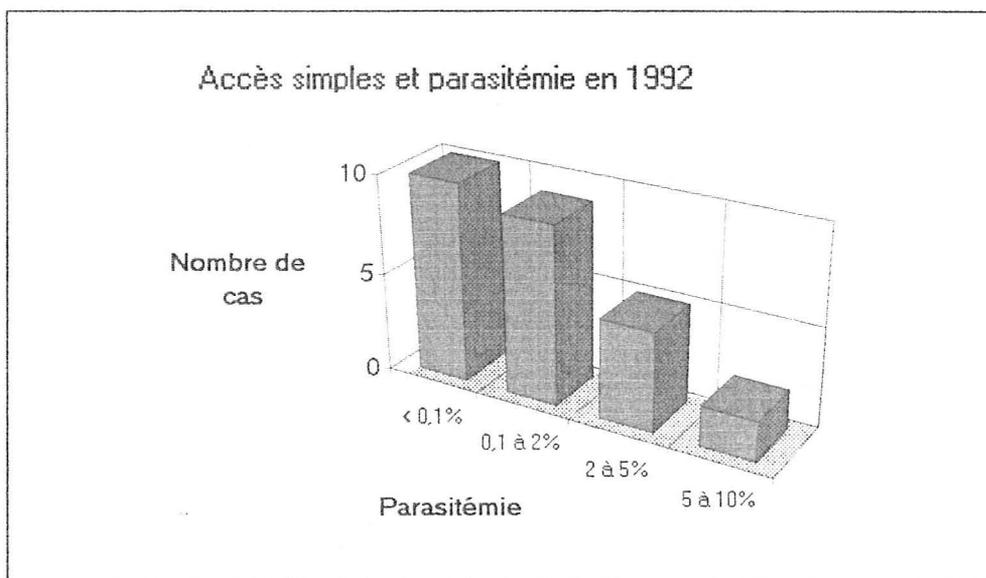


## ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE EN 1992

Tableau XVIIb

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%
Nombre de cas	10	9	5	2

Schéma 17b

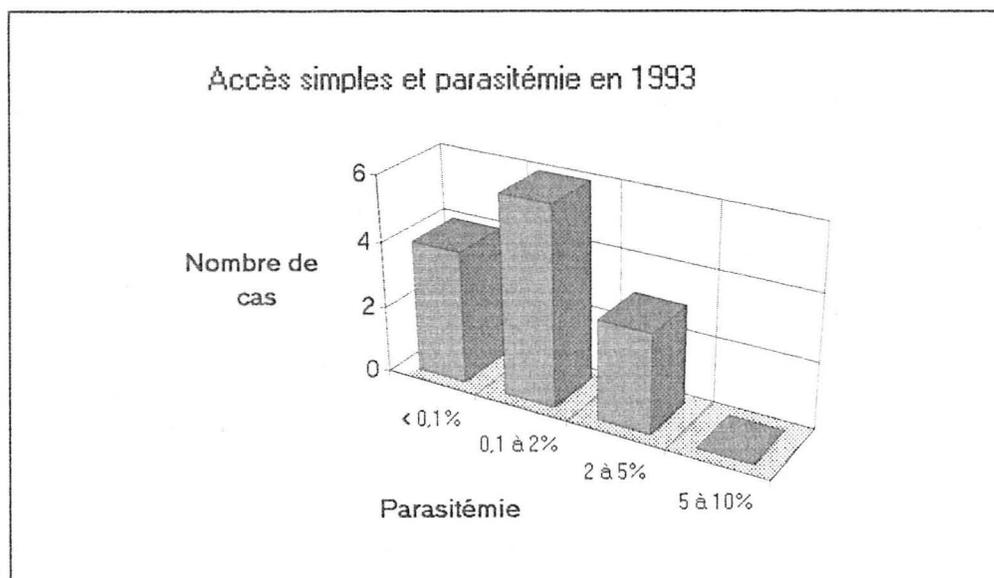


## ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE EN 1993

Tableau XVIIc

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%
Nombre de cas	4	6	3	0

Schéma 17c

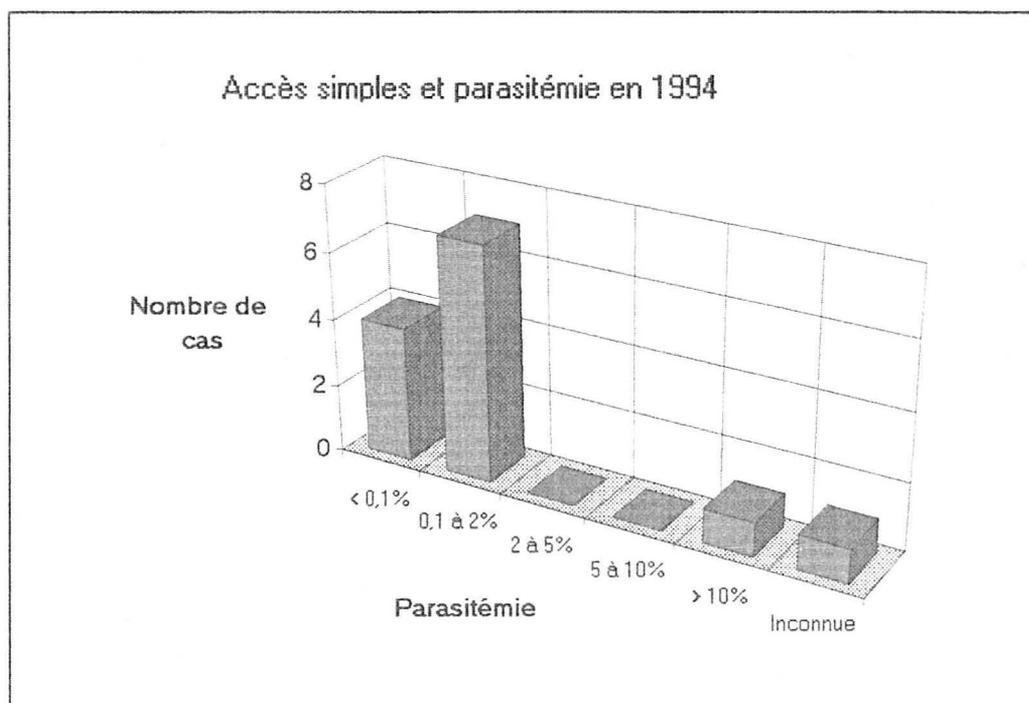


## ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE EN 1994

Tableau XVIII

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%	> 10%	Inconnue
Nombre de cas	4	7	0	0	1	1

Schéma 17d

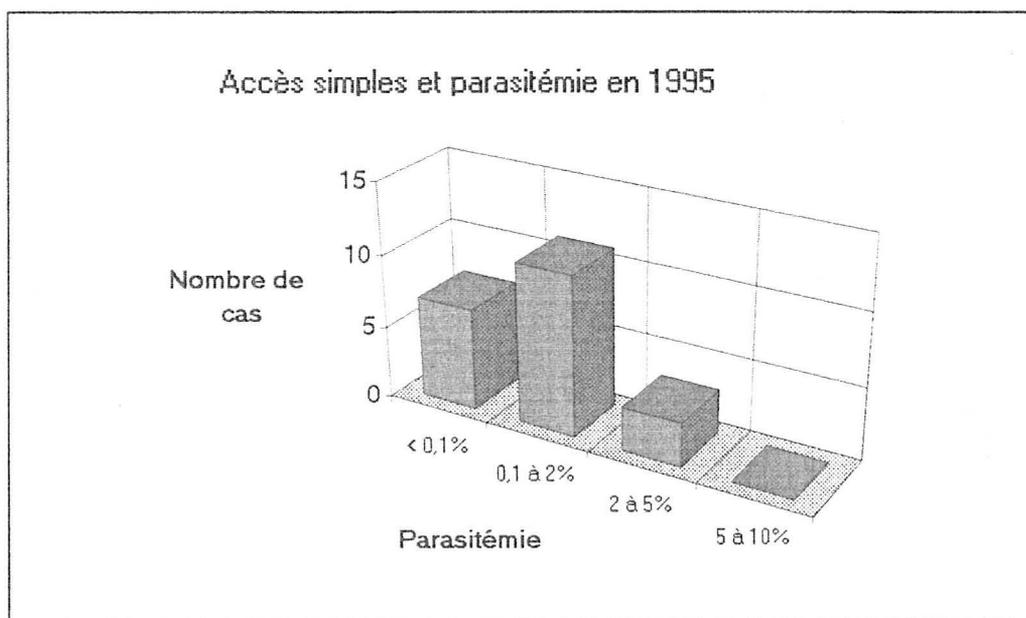


## ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE EN 1995

Tableau XVIIe

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%
Nombre de cas	7	11	3	0

Schéma 17e

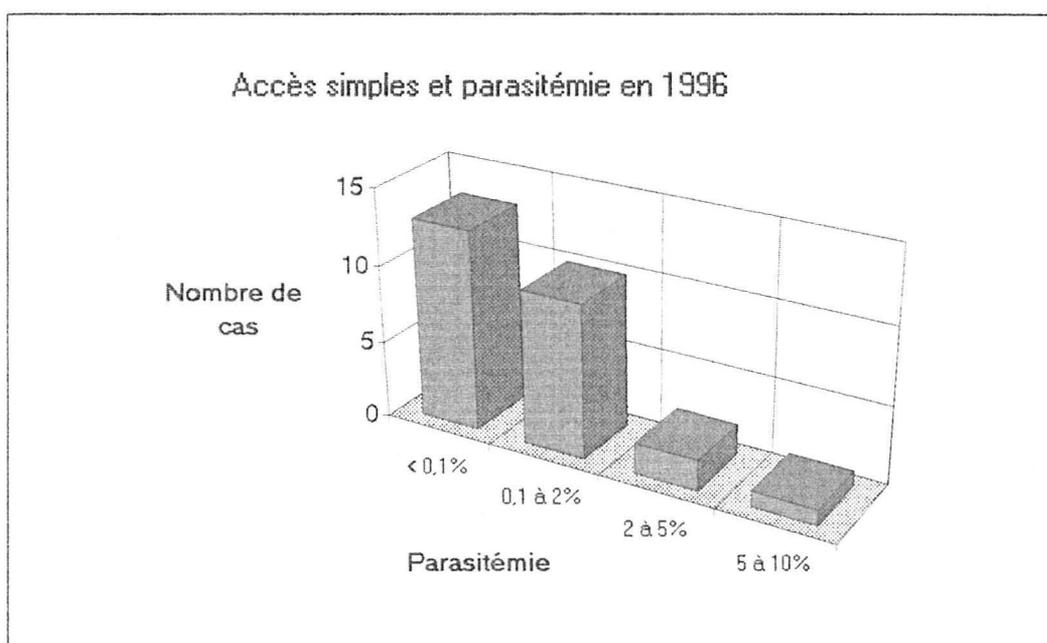


## ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE EN 1996

Tableau XVIII

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%
Nombre de cas	13	10	2	1

Schéma 17f

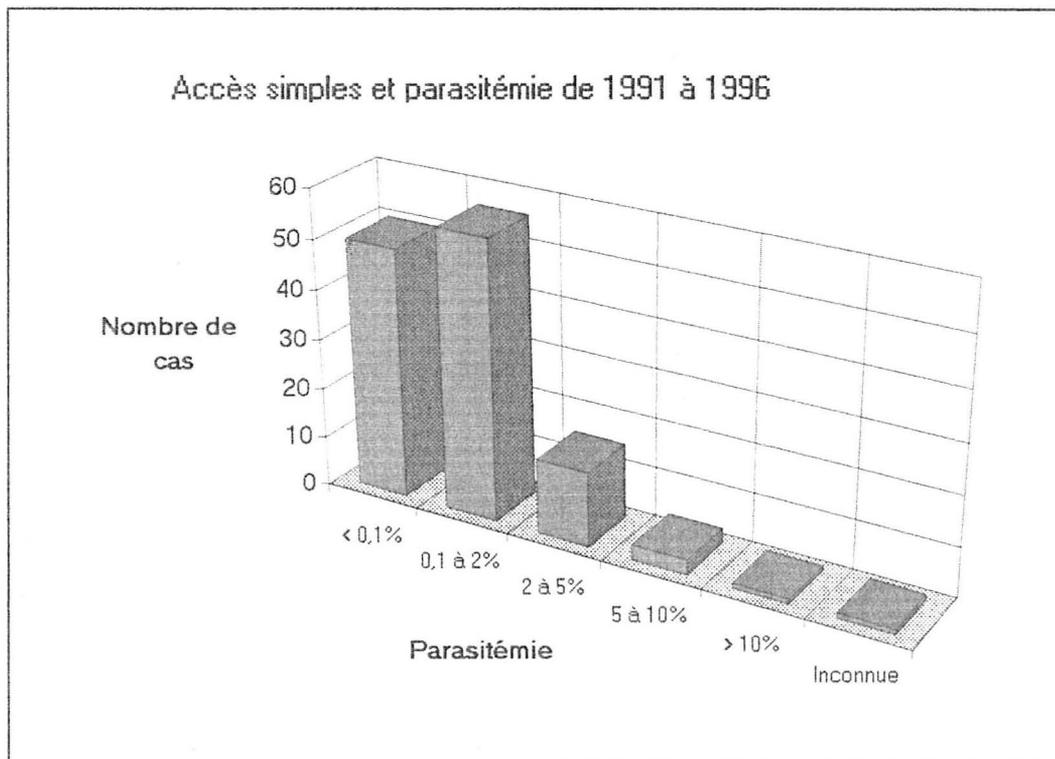


## ACCES SIMPLES ET PARASITEMIE DE 1991 A 1996

Tableau XVIIg

Parasitémie	< 0,1%	0,1 à 2%	2 à 5%	5 à 10%	> 10%	Inconnue
Nombre de cas	50	56	15	3	1	1

Schéma 17g



La plupart des accès simples ont une parasitémie <2%  
Les cas de paludisme simple avec parasitémie élevée sont possibles

**PARASITEMIE, ACCES GRAVES ET ACCES PERNICIEUX EN 1990**

**Tableau XVIIIa**

	Accès grave	Accès pernicieux	Accès pernicieux mortel
<b>Nombre de cas</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Parasitémie (%)</b>	9,7	-	-
	4	-	-
	2	-	-

**PARASITEMIE, ACCES GRAVES ET ACCES PERNICIEUX EN 1991**

**Tableau XVIIIb**

	Accès grave	Accès pernicieux	Accès pernicieux mortel
<b>Nombre de cas</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Parasitémie (%)</b>	1	-	-
	0,3	-	-

**PARASITEMIE, ACCES GRAVES ET ACCES PERNICIEUX EN 1992**

**Tableau XVIIIc**

	Accès grave	Accès pernicieux	Accès pernicieux mortel
<b>Nombre de cas</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Parasitémie (%)</b>	1,5	13	18
	0,7	-	-
	1,2	-	-

**PARASITEMIE, ACCES GRAVES ET ACCES PERNICIEUX EN 1993**

**Tableau XVIIId**

	Accès grave	Accès pernicieux	Accès pernicieux mortel
<b>Nombre de cas</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Parasitémie (%)</b>	-	4	12

**PARASITEMIE, ACCES GRAVES ET ACCES PERNICIEUX EN 1994**

**Tableau XVIIIe**

	Accès grave	Accès pernicieux	Accès pernicieux mortel
<b>Nombre de cas</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Parasitémie (%)</b>	-	29	-

**La gravité (accès pernicieux) est liée à une forte parasitémie.**

## 2.8 Le traitement curatif

Les traitements curatifs administrés à chaque malade ont été étudiés afin de connaître les schémas thérapeutiques classiques utilisés au CHU de Grenoble, ainsi que leur évolution entre 1990 et 1996.

Les **tableaux XIXa à XIXg**, « **Le traitement curatif** » nous renseignent sur ces schémas thérapeutiques entrepris chaque année.

Le **tableau XX**, « **Utilisation de la méfloquine et de l'halofantrine de 1990 à 1996** », nous permet de mettre en évidence la grande évolution entreprise dans la stratégie thérapeutique entre ces années.

On remarque en 7 ans un grand changement dans cette stratégie avec une forte diminution de l'emploi de la méfloquine au profit de l'halofantrine.
---

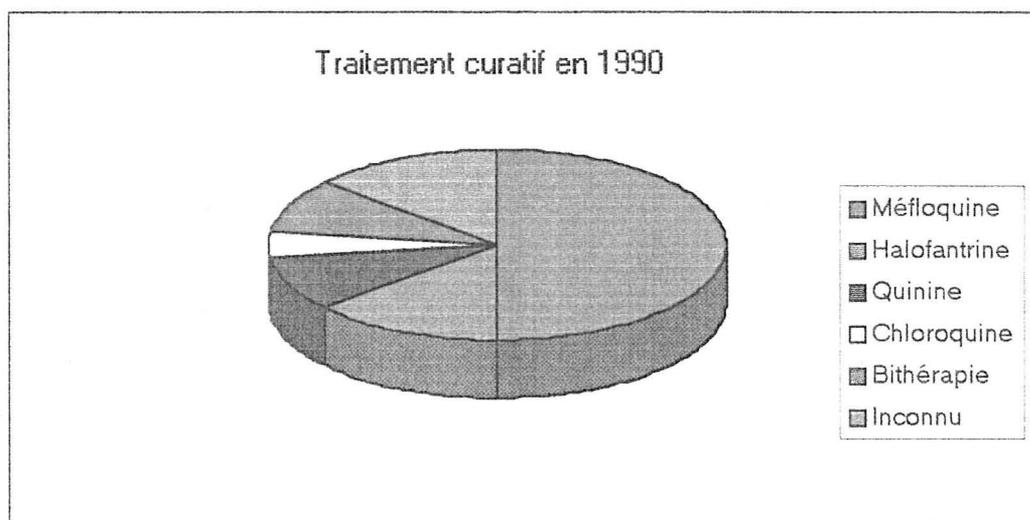
# LE TRAITEMENT CURATIF EN 1990

Tableau XIXa

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	11	50%
Halofantrine	3	14%
Quinine	2	9%
Chloroquine	1	4%
Bithérapie*	2	9%
Inconnue	3	14%

\* Une association de 2 molécules antipaludéennes a été utilisée

Schéma 19a

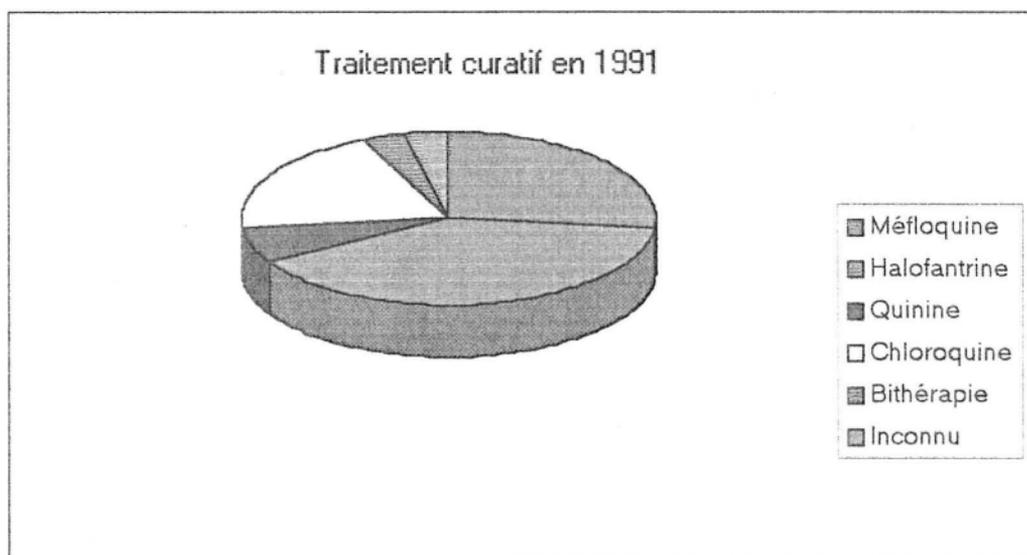


# LE TRAITEMENT CURATIF EN 1991

Tableau XIXb

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	8	27%
Halofantrine	12	40%
Quinine	2	7%
Chloroquine	6	20%
Bithérapie	1	3%
Inconnue	1	3%

Schéma 19b

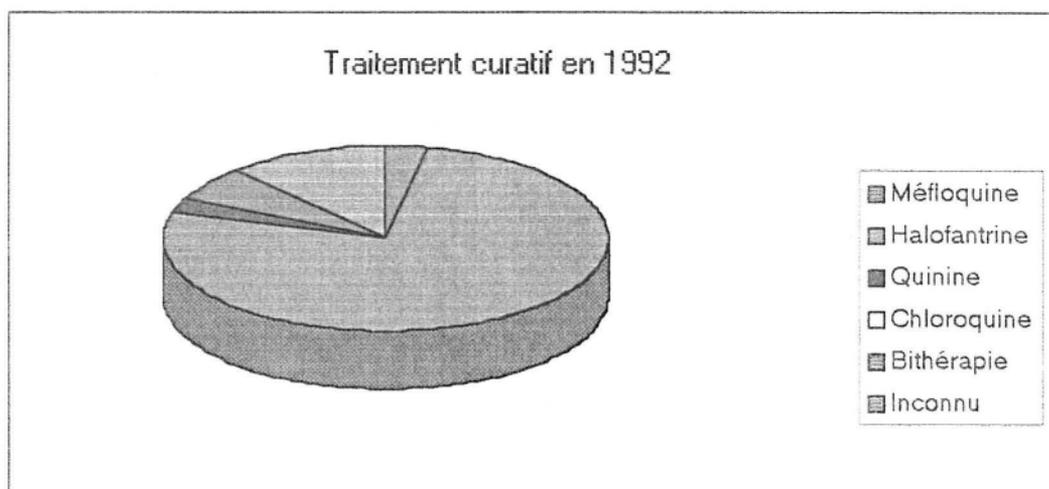


## LE TRAITEMENT CURATIF EN 1992

Tableau XIXc

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	1	3%
Halofantrine	26	76%
Quinine	1	3%
Chloroquine	0	0%
Bithérapie	2	6%
Inconnue	4	12%

Schéma 19c

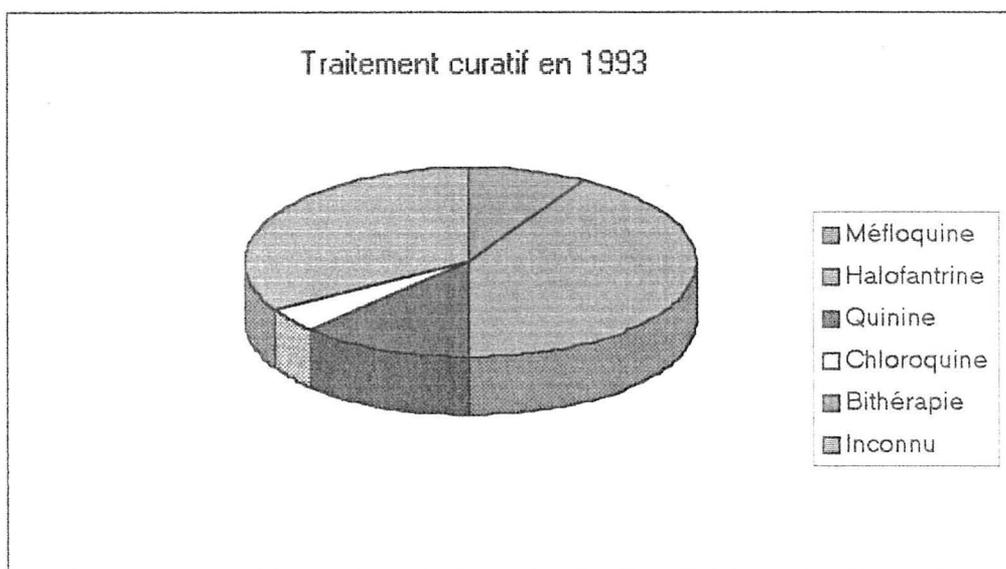


# LE TRAITEMENT CURATIF EN 1993

Tableau XIXd

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	2	8%
Halofantrine	10	42%
Quinine	3	13%
Chloroquine	1	4%
Bithérapie	0	0%
Inconnue	8	33%

Schéma 19d

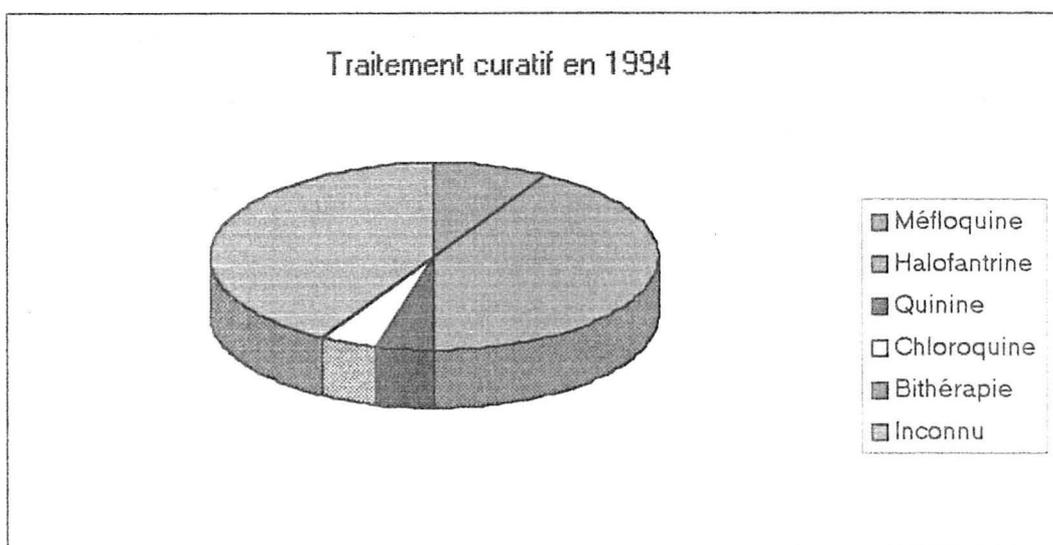


# LE TRAITEMENT CURATIF EN 1994

Tableau XIXe

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	2	8%
Halofantrine	10	42%
Quinine	1	4%
Chloroquine	1	4%
Bithérapie	0	0%
Inconnue	10	42%

Schéma 19e

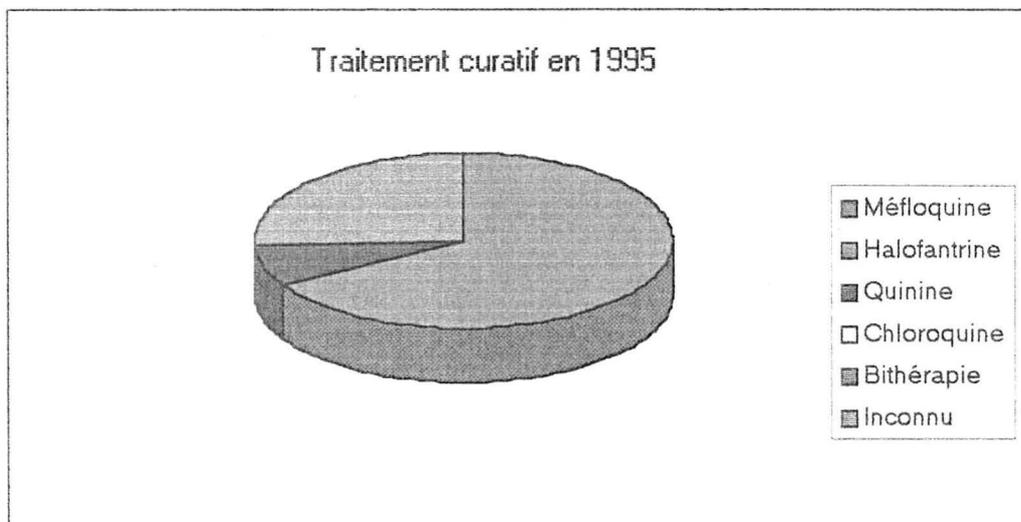


# LE TRAITEMENT CURATIF EN 1995

Tableau XIXf

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	0	0%
Halofantrine	18	67%
Quinine	2	7%
Chloroquine	0	0%
Bithérapie	0	0%
Inconnue	7	26%

Schéma 19f

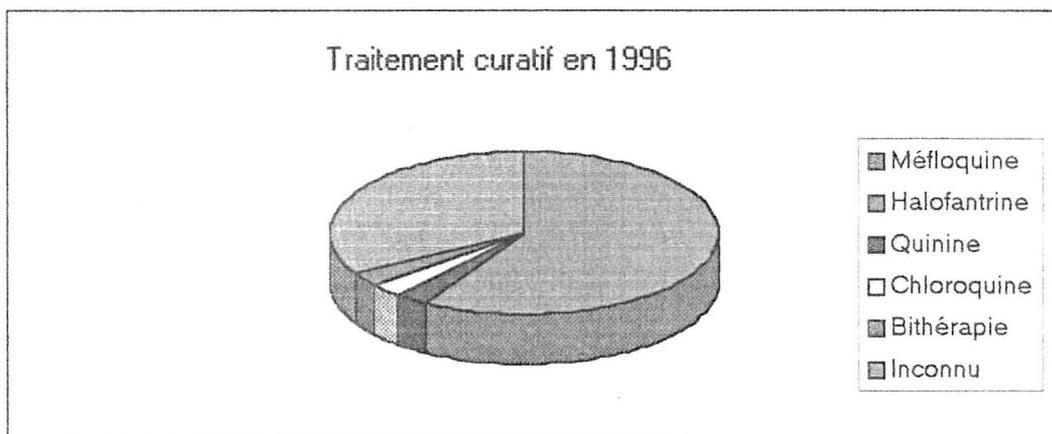


# LE TRAITEMENT CURATIF EN 1996

Tableau XIXg

Molécule	Nombre de cas	%
Méfloquine	0	0%
Halofantrine	21	58%
Quinine	1	3%
Chloroquine	1	3%
Bithérapie	1	3%
Inconnue	12	33%

Schéma 19g

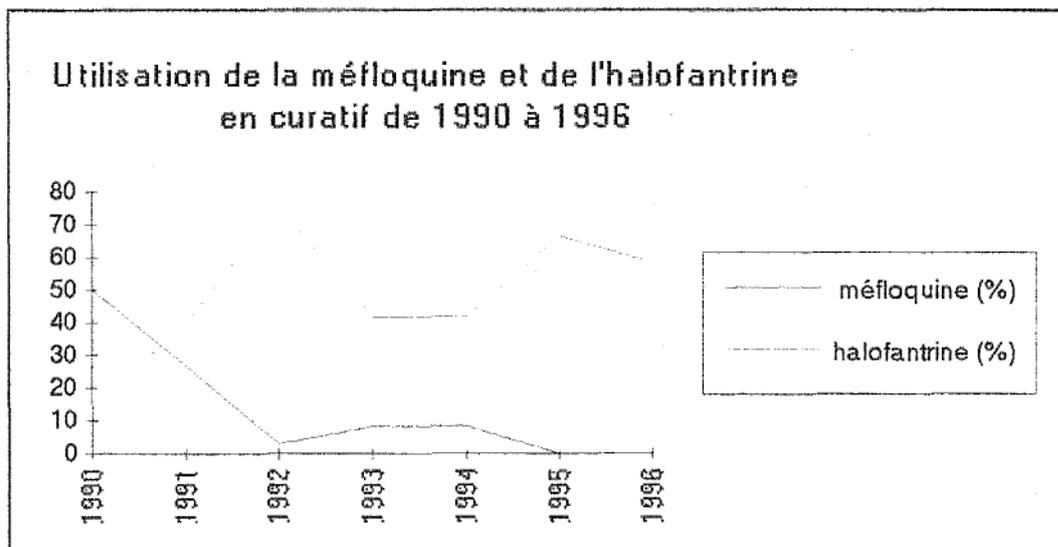


# UTILISATION DE LA MEFLOQUINE ET DE L'HALOFANTRINE EN CURATIF DE 1990 A 1996

Tableau XX

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Méfloquine (%)	50	26.7	2.9	8.3	8.3	0	0
Halofantrine (%)	13.6	40	76.5	41.7	41.6	66.7	58.3

Schéma 20



**Grand changement de la stratégie thérapeutique avec une baisse très importante de l'utilisation de la méfloquine au profit de l'halofantrine.**

## **ÉTUDE DE CAS**

Sur les 14 dossiers tout d'abord sélectionnés (cf. chapitre II p48 ), seuls 6 ont été retenus et étudiés ici de façon approfondie.

En effet:

- 5 cas répertoriés « graves » se sont révélés être des accès simples peu intéressants.
- 3 dossiers (1 cas mortel et 3 cas graves) n'ont malheureusement pu être retrouvés et consultés.

Les 6 cas sur les 197 étudiés entre 1990 et 1996 se répartissent de la façon suivante:

- 1 cas grave avec résistance relative au traitement
- 3 cas de paludisme avec accès pernicieux
- 1 paludisme d'aéroport
- 1 paludisme transfusionnel mortel

### **1- La résistance relative au traitement**

Julien, camerounais de 11 ans et 25 kg, se rend en France en Août 1990 pour voir de la famille. Dès son arrivée, il arrête le traitement (2 Nivaquine® par semaine) qu'il prenait régulièrement au Cameroun. Vingt jours après, il présente une fièvre élevée, des douleurs abdominales avec vomissements, une asthénie et une anorexie. Ces symptômes étant non résolutifs avec la prise d'antibiotiques, d'antipyrétiques et de Nivaquine®, il est hospitalisé 4 jours après.

A l'hôpital, le frottis sanguin met en évidence un parasitisme mixte *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium malariae* à 4%, *Plasmodium malariae* étant largement prédominant.

Le bilan biologique révèle une forte thrombopénie et une anémie.

Un traitement par Nivaquine® est immédiatement mis en place:

- 250 mg puis 125 mg 6 heures après, le premier jour
- 125 mg/j en 1 prise les 3 jours suivants

Face à la persistance de la fièvre élevée à 41°C, des douleurs abdominales et de la fatigue, et avec un frottis sanguin toujours positif (0,4 % de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* inexistant), une résistance relative à la Nivaquine® du *Plasmodium falciparum* est envisagée.

Le traitement est alors modifié, avec:

- 250 mg de Nivaquine®/j pendant 2 jours
- 3 comprimés de 250 mg d'Halfan® en 3 prises espacées de 6 heures

Le malade sort 2 jours plus tard avec un très bon état général (plus de fièvre, plus de thrombopénie, plus de plaintes fonctionnelles, frottis sanguin négatif).

---

\* Pour ce cas, la stratégie thérapeutique mise en place est celle préconisée par le Guide pratique des médicaments [19].

La résistance de *Plasmodium falciparum* vis à vis de la Nivaquine n'est pas étonnante, le Cameroun étant un pays classé en zone III. Toutefois, la souche de *Plasmodium falciparum* ne s'est pas révélée être multirésistante, le traitement par Halfan® ayant été efficace.

\* Malgré la forte progression mondiale des résistances vis à vis des antipaludéens de certaines souches de *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, la situation, étonnamment, ne se répercute pas sur les cas de paludisme d'importation. En effet, seul ce cas de résistance relative a été rencontré sur les 7 années et 197 cas hospitalisés.

\* Actuellement, le traitement curatif du paludisme ne semble pas encore être source de difficultés en France, comme il peut l'être dans certains pays endémiques.

## 2- Les accès pernicioseux à évolution favorable

\* 1<sup>e</sup> cas:

Monsieur P., 28 ans, originaire de Tahiti (il n'y est pas retourné depuis 6 ans), avec antécédent de paludisme pernicioseux 6 ans auparavant, effectue un séjour en Afrique (Sénégal, Guinée, Côte d'Ivoire) durant lequel il ne suit aucune chimioprophylaxie.

Une semaine après son retour, apparaissent fièvre, frissons qui évoluent sur 15 jours, non régressifs sous Lariam® (à posologie inadaptée).

Face à l'apparition d'un syndrome confusionnel, il est hospitalisé.

La mise en évidence dans le frottis sanguin de *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie de 13% permet de diagnostiquer un paludisme pernicioseux.

Le tableau clinique fait état:

- d'une grande asthénie avec déshydratation aiguë
- d'une fièvre (40°C), de sueurs, de frissons
- d'urines foncées

- de désorientations temporo-spaciales

Le bilan biologique met en évidence:

- une thrombopénie
- une anémie microcytaire importante

Un traitement curatif est immédiatement mis en route:

- quinine IV (500 mg 3 fois par jour pendant 3 jours)
- puis Halfan® (2 comprimés 3 fois par jour, sur un jour)

Le malade sort au bout d'une semaine d'hospitalisation, totalement remis (apyréétique, frottis sanguin négatif, bilan biologique se normalisant, bilan neurologique normal).

\* 2<sup>e</sup> cas:

Monsieur B., 17 ans, séjourne 7 mois au Bénin durant lesquels il ne suit pas sa prophylaxie (Nivaquine® + Paludrine®).

Deux jours après son retour en France, apparaissent fièvre (41°C), céphalées, diarrhées, insomnies et myalgies qui évoluent sur 8 jours, entraînant la prise de 2 comprimés d'Halfan® (posologie inefficace).

Face à l'apparition d'une forte obnubilation, il est hospitalisé.

Le diagnostic de neuropaludisme, après la mise en évidence de *Plasmodium falciparum* (parasitémie à 4 %) dans le frottis sanguin, est rapidement posé:

A son entrée à l'hôpital, Mr B présente:

- des selles sombres, une hémoglobinurie
- une fièvre élevée (40 à 41°C)
- des troubles fonctionnels supérieurs
- une thrombopénie très importante, une hyperbilirubinémie

Un traitement de 400mg 4 fois par jour de Quinine en IV lente est instauré.

Dès le 2<sup>e</sup> jour, la fièvre disparaît, les bilans biologiques se normalisent.

Après 5 jours d'hospitalisation, le patient sort, la récupération, même sur le plan neurologique, étant intégrale.

\* 3<sup>e</sup> cas:

Monsieur C., 41 ans, a déjà comme antécédent 2 crises de paludisme, 14 ans et 7 ans auparavant.

Il se rend en Zambie, Zaïre et Corée sans suivre de prophylaxie.

Rapidement après son retour, apparaissent fièvre, asthénie, diarrhée évoluant sur 5 jours, nécessitant une hospitalisation après apparition de troubles de la conscience.

Un paludisme pernicieux est diagnostiqué, avec une parasitémie de 29%.

L'état clinique est sévère malgré l'instauration rapide de traitement par Quinine IV (qui sera donnée pendant 9 jours):

- fièvre élevée constante
- apparition de troubles de la conscience
- ictère important (et hyperbilirubinémie)
- insuffisance rénale et oligoanurie
- thrombopénie sévère, anémie hémolytique
- cytolysé hépatique

Après 2 jours de traitement, la parasitémie étant toujours élevée (*Plasmodium falciparum* à 11%), une exsanguino-transfusion est réalisée, impliquant la chute de la parasitémie à 3% immédiatement après, puis sa négativation (avec poursuite du traitement), 2 jours après.

Une semaine après exsanguino-transfusion, l'état neurologique est normal et les bilans biologiques se normalisent.

Le malade sort après 20 jours d'hospitalisation avec comme traitement de sortie: 1 comprimé de Lariam® par semaine durant 3 semaines pour éviter les rechutes.

---

\* Ces 3 cas étudiés ont tous le même profil avec un déroulement relativement « classique »:

- Aucune des 3 personnes n'a suivi de chimioprophylaxie lors du séjour en zone impaludée.

- Ce n'est qu'après une évolution de plusieurs jours suivant les premiers signes cliniques, et sans prise d'un traitement efficace, que les signes neurologiques sont apparus, impliquant une hospitalisation.

- Après hospitalisation, le diagnostic très rapide du neuropaludisme et l'instauration d'un traitement efficace ont toujours permis l'évolution favorable et sans séquelles pour chacun des cas.

\* Ces accès de neuropaludisme auraient pu être évités par la prise d'une chimioprophylaxie préventive ou l'instauration rapide d'un traitement antipaludéen dès les premiers signes cliniques.

\* Un paludisme perniciosus, rapidement diagnostiqué et correctement traité évolue en général, vers une guérison rapide sans séquelles (chez les adultes en bonne santé). Ce n'est que lorsqu'il est trop tardivement découvert ou traité de façon inadaptée que l'évolution peut être fatale ou laisser des séquelles (surtout chez les enfants, les femmes enceintes, les adultes en mauvais état général).

\* Le manque de prise de conscience du danger encouru à cause du paludisme par les trois malades étudiés peut être mis en avant. En effet, les trois patients n'ont

pas suivi de chimioprophylaxie lors de leur voyage, malgré un antécédent de neuropaludisme ou d'accès palustre.

\* La prise d'une chimioprophylaxie ou son suivi de façon correcte semble poser un réel problème puisque même après expérience d'accès palustre (simple ou pernicious), les malades étudiés ne semblent pas modifier leur comportement face à la prévention du paludisme lors d'un nouveau voyage en zone à risque!

### 3- Le paludisme d'aéroport

Madame Z., femme réunionnaise de 55 ans (île exempte de paludisme), ne s'étant jamais rendu dans un pays d'endémie palustre, présente lors d'une visite en France, une forte fièvre (40°C) avec sueurs, frissons, céphalées, nausées, vomissements, myalgies et arthralgies.

Face à la réapparition de ces signes tous les 2 jours, une recherche de *Plasmodium* est réalisée à la demande du médecin des urgences, mettant en évidence un parasitisme mixte à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium ovale* de 0,3%.

Le bilan biologique fait état d'une anémie, d'une thrombopénie modérée et d'un bilan hépatique perturbé.

Après administration de Lariam® (3 comprimés puis 2 comprimés puis 1 comprimé à 8 heures d'intervalle, à répéter une semaine après), l'évolution est rapidement favorable (24h) avec nette amélioration clinique, et madame Z. quitte rapidement l'hôpital.

C'est un interrogatoire précis de madame Z. qui a permis de découvrir l'origine de la contamination.

Celle-ci a eu probablement lieu lors du trajet en avion pour se rendre en France, une escale à Djibouti (zone III à haut risque de contamination), pendant plus d'une heure, toutes portes ouvertes, ayant été faite!

Le paludisme de madame Z., a donc été répertorié comme « paludisme d'aéroport », cas à déclaration obligatoire à la DDASS (Direction départementale des actions sanitaires et sociales).

---

\* Les cas de paludisme d'aéroport, bien que peu fréquents, sont tout de même possibles et de plus en plus fréquents avec l'internationalisation des vols.

\* Pour cette femme, le paludisme a pu être rapidement diagnostiqué et traité en conséquence, les signes cliniques ayant été très caractéristiques.

Mais pour beaucoup de cas, l'évolution n'est pas aussi heureuse (paludisme perniciosus et paludisme mortel) [44], les signes cliniques développés étant très souvent peu évocateurs de paludisme. Ce n'est donc que trop tardivement que les cas rares de paludisme d'aéroport sont envisagés.

#### 4- Le paludisme transfusionnel mortel

Monsieur K., 77 ans, connu pour antécédent de diverticuloses coliques est hospitalisé fin Juin 1993 pour rectorragies diverticulaires actives. Une grande perte de sang nécessite la réalisation de nombreuses transfusions.

Le 20 Juillet, l'état s'aggrave avec sigmoïdite aiguë, péritonite, douleurs aux flancs et état fébrile constant. Une antibiothérapie est entreprise.

Les 24 et 25 Juillet, le malade subit deux opérations pour sigmoïdite et nombreuses hémorragies avec état hémodynamique instable. Son état nécessite à nouveau de nombreuses transfusions.

On a toujours une hyperthermie associée à une anémie, une thrombopénie importante et à un syndrome confusionnel.

Les jours suivants, l'état s'aggrave avec apparition d'ictère, aggravation de la thrombopénie et défaillance multiviscérale (insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique ...).

La forte fièvre (39°C) est mise sur le compte de *Streptocoques D* et de *Pseudomonas aeruginosa* découverts dans divers prélèvements (colostomie...). Le traitement antibiotique est intensifié.

Le 2 Août 1993, une recherche de *Plasmodium* est effectuée devant la persistance de tous les signes: un paludisme à *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie de 20% est diagnostiqué!

Un traitement par Quinimax® en IV lente est immédiatement entrepris:

- 500 mg 4 fois par jour pendant 3 jours
- 400 mg 5 fois par jour pendant 5 jours
- 400 mg 3 fois par jour pendant 2 jours

Malgré une chute de la parasitémie (0,1%), l'état continue de s'aggraver avec insuffisance rénale aiguë nécessitant des épurations extrarénales quotidiennes, troubles respiratoires, hémodynamiques et acidose métabolique.

Le 11 Août, on note une évolution incontrôlable vers un choc septique avec défaillance polyviscérale réfractaire.

**Le 12 Août, le malade décède.**

Le malade n'ayant pas quitté la France ces dernières années, une contamination post- transfusionnelle est soupçonnée.

Après recherche, il s'avère que c'est effectivement lors des transfusions réalisées à la fin du mois de Juin, que la contamination a eu lieu, la poche de sang contaminé incriminée n'ayant pas été contrôlée par le Centre de transfusions sanguines.

\* C'est le paludisme qui est mise en cause dans la défaillance multiviscérale post opératoire responsable de la dégradation de l'état du malade puis de son décès.

\* Malgré la grande rareté de ces cas, la paludisme transfusionnel, cas à déclaration obligatoire à la DDASS, est tout de même possible. Cette éventualité ne doit donc pas être écartée lors de la dégradation de santé d'un malade transfusé.

\* Le paludisme transfusionnel est tragique et se révèle souvent d'évolution fatale. En effet, les symptômes développés sont en général peu caractéristiques et le paludisme est très rarement envisagé. De plus l'état général et immunitaire du malade nécessitant une transfusion est souvent médiocre et les moyens de lutte contre le parasite sont donc considérablement diminués, ce qui facilite grandement la dégradation de l'état de santé du malade, et ce malgré un traitement approprié.

# INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

## 1- Les demandes de diagnostic du paludisme

### 1.1 L'activité du service de parasitologie

\* Tableaux I et II

Les demandes de diagnostic du paludisme semblent assez peu ciblées à première vue.

Mais même si certains efforts peuvent être faits pour réduire le nombre de diagnostic totalement inutiles (par un interrogatoire cohérent et poussé du malade), cette réduction sera peu importante.

En effet, la majeure partie des demandes de diagnostic sont cohérentes: les malades « soupçonnés » ont très souvent traversé ou séjourné dans une zone infestée durant les 10 précédentes années (voyages d'affaires, vacances, escale ...). L'hypothèse d'un paludisme ne peut donc être totalement écartée face à certains signes évocateurs (fièvre inexpliquée, anémie, thrombopénie ...).

\* Tableau III

\* Le faible nombre de demande d'identification semble indiquer que:

- la suspicion clinique amène le médecin à conseiller à ses patients un diagnostic au CHU
- les biologistes, bien que compétents, préfèrent se référer, en général, au service pour confirmer leur diagnostic

\* Actuellement, malgré l'augmentation croissante du nombre de cas de paludisme dans le monde, la répercussion sur le diagnostic (nombre de demandes annuelles, diagnostics positifs ...) ainsi que sur le nombre des impaludés hospitalisés et diagnostiqués au CHU de Grenoble, est assez peu visible en 7 ans.

\* Toutefois, le nombre de patients hospitalisés pour paludisme semble s'accroître légèrement pour l'année 1996. Il sera intéressant de savoir si cette augmentation se poursuit les prochaines années.

### 1.2 Analyse de la périodicité des demandes (cf. tableau IV)

Il est important de savoir que dans la grande partie des cas, le paludisme se déclare dans le mois (souvent dans les 15 jours) qui suit le retour de la zone impaludée.

La prédominance de demande de diagnostic et des diagnostics positifs pour les mois d'Août et Septembre s'explique donc assez facilement puisque cela correspond aux mois qui suivent le retour de vacances (en majorité Juillet- Août).[26]

Les autres pics correspondent au diagnostic des malades ayant séjourné en Afrique de l'Ouest (majorité de la destination), durant la saison des pluies (de Juin à Novembre), où la transmission du paludisme est au plus haut.

La faible quantité de diagnostics positifs en Mai-Juin peut s'expliquer par le fait que cela correspond à la saison sèche en Afrique de l'Ouest, où la transmission du paludisme est la plus faible (de Décembre à Mai).

Le rythme des saisons et les périodes de vacances entraînent donc de manière évidente, des répercussions sur le nombre de demandes de diagnostic et le nombre de diagnostics positifs mensuels.

### 1.3 Le nombre de cas positifs par mois

De même, les saisons et les périodes de vacances ont aussi des répercussions sur le nombre de cas mensuels hospitalisés pour paludisme (tableau V et schéma 5) puisque sur les 7 ans, c'est pour les mois de Septembre et de Décembre qu'il y a eu le plus grand nombre de cas de paludisme alors que c'est de Mars à Juin qu'il y en a eu le moins.

### 1.4 Les espèces de *Plasmodium* diagnostiquées

Pour chaque année, c'est *Plasmodium falciparum* qui est l'espèce la plus souvent en cause, puis *Plasmodium ovale* et ensuite *Plasmodium vivax* (sauf pour 1995 où *Plasmodium vivax* est plus important que *Plasmodium ovale*).

La proportions des espèces en cause dans le paludisme sera commentée de façon plus approfondie dans le deuxième paragraphe du chapitre II, de la partie étude des cas importés, les conclusions étant identiques.

## 2- Les cas de paludisme d'importation au CHU de Grenoble

### 2.1 Pays de contamination

Les tableaux VIIa à VIIh désignent de manière évidente l'incontestable prédominance de la contamination des malades par le paludisme sur le sol africain.

En 7 ans, un seul cas de paludisme a été contracté au Maghreb (Maroc), tous les autres cas étant répartis en Afrique noire, essentiellement Afrique de l'Ouest et Afrique centrale (Côte d'Ivoire, Mali, Niger, Bénin, Cameroun ...).

Huit malades ont été infestés à Madagascar et six dans les Comores.

Les cas de paludisme contactés sur les autres continents ne représentent qu'une très faible proportion sur les 7 ans:

- 4% en Asie (surtout Inde, Thaïlande)
- 4% en Amérique (surtout Guyane)

Ces résultats ont déjà été mis en avant pour les années 1987 à 1989 au CHU de Grenoble.[45]

Ce phénomène est rencontré un peu partout en France [2;26;27], l'Afrique étant une des destinations majeure (pour voyages, visites aux familles, voyages d'affaire ...), l'Asie et l'Amérique étant moins visitées et le risque de piqûres infestantes beaucoup plus faible.

## 2.2 Les espèces plasmodiales responsables (tableaux VIII)

Pour chaque année, *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus souvent en cause dans les accès palustres.

Viennent ensuite les cas de paludisme à *Plasmodium ovale*, puis à *Plasmodium vivax* (sauf pour 1991 et 1996).

Quelques cas de paludisme mixte (*Plasmodium falciparum* + *Plasmodium ovale* et *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium malariae*) sont rencontrés presque chaque année et représentent presque 6% des cas de paludisme sur les 7 ans.

Les cas d'association *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium ovale* ne sont pas rencontrés ici.

*Plasmodium malariae*, lui, n'est responsable que de 2 cas de paludisme sur les 7 années étudiées et ne représente donc qu'1% des cas.

La situation n'a guère changé au CHU de Grenoble puisque pour les années 1987, 1988 et 1989, la répartition des espèces était identique [45].

Le fait que l'Afrique noire soit le principal lieu de contamination, pour nos cas étudiés, explique les résultats constatés.

En effet [40]:

- *Plasmodium falciparum* ubiquitaire et prédominante sur le plan mondial, s'y trouve en grande majorité.

- *Plasmodium ovale* peu en cause dans le paludisme au niveau mondial, y est rencontré en forte proportion.

- *Plasmodium vivax* pourtant deuxième espèce en cause du paludisme dans le monde, y est inexistant (population noire africaine Duffy négative).

### 2.3 Espèces responsables et pays de contamination

Bien que *Plasmodium falciparum* soit ubiquitaire, on constate toutefois pour nos cas, que:

- *Plasmodium falciparum* est surtout rencontré en Afrique noire (l'espèce est responsable de 70% des cas de paludisme d'origine africaine), à Madagascar (50% des cas contractés là-bas), dans les Comores (83% des cas).

- Qu'il n'est responsable que de 15% des cas provenant d'Amérique centrale ou du Sud et de 15% des cas où provenant d'Asie.

Les cas de paludisme à *Plasmodium vivax* proviennent surtout d'Amérique (75% des cas impaludés en Amérique) et d'Asie (62% des cas).

Assez fréquents dans les îles environnantes l'Afrique noire, Comores et Madagascar, les cas de paludisme à *Plasmodium vivax* sont quasiment inexistant en Afrique: seuls deux cas ont été répertoriés.

*Plasmodium ovale* est, lui, responsable de 25% des cas de paludisme contractés en Asie, 25% à Madagascar et 15% en Afrique.

Aucun cas en 7 ans ne provient des Comores ou d'Amérique.

Les 2 seuls cas de paludisme à *Plasmodium malariae*, ainsi que tous les paludismes mixtes proviennent d'Afrique.

La répartition géographique des cas de paludisme au CHU de Grenoble est un reflet de la situation mondiale.[12;27]

Deux cas de paludisme à *Plasmodium vivax* proviendraient d'Afrique noire, ce qui est théoriquement impossible (population Duffy négative).

Il y a deux explication possibles à ce phénomène:

- une erreur de diagnostic avec confusion entre *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* (explication la plus probable)

- les deux malades impliqués étant de race blanche, le paludisme à *Plasmodium vivax* aurait été contracté dans une autre zone impaludée lors d'un voyage antérieur, ces cas de paludisme pouvant alors être de reviviscence.

Les cas de paludisme à *Plasmodium vivax* rencontrés à Madagascar sont probable même si la majeure partie de la population est noire et donc Duffy négative. La population de l'île est très cosmopolite et de nombreuses races non noires (surtout asiatique) l'habitent, métissant la population et rendant la transmission du paludisme à *Plasmodium vivax* possible.

## 2.4 Espèces responsables et parasitémie

Le tableau X met bien en évidence que pour la plus grande proportion des cas hospitalisés de 1991 à 1996, la parasitémie rencontrée est faible.

On remarque de plus, que seul *Plasmodium falciparum* est impliqué quand la parasitémie s'est révélée être supérieure à 5% et que cette espèce mis à part 2 cas (dont un cas de paludisme mixte) est responsable de tous les paludismes avec parasitémie comprise entre 2 et 5%.

C'est la rapidité du diagnostic du paludisme et de la mise en place d'un traitement efficace qui expliquent en partie que la parasitémie n'atteint que rarement des valeurs élevées dans les cas importés.

En effet, la parasitémie pour les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* peut être très importante (souvent >10%), mais ce phénomène est surtout rencontré dans les zones de très forte endémie où la population est constamment parasitée et peu, mal ou tardivement soignée, avec un diagnostic très tardif, permettant la multiplication des parasites.

Le fait que la parasitémie élevée soit l'apanage de *Plasmodium falciparum* peut s'expliquer par le fait que ce soit une espèce à grande capacité d'adaptation. En effet, elle peut parasiter les globules rouges humains de tout âge alors que les autres espèces ne parasitent spécifiquement que les globules rouges ayant atteint un certain stade d'évolution. [4;21]

De plus son cycle de reproduction est rapide, le nombre d'espèces d'anophèles qu'elle peut parasiter est beaucoup plus important que pour les autres *Plasmodium*, ce qui facilite la contamination humaine.

## 2.5 La prophylaxie

Les résultats sont difficilement interprétables, vu la très forte proportion des cas où les renseignements sur les mesures protectrices entreprises par les sujets, n'ont pu être obtenu (presque un tiers des cas sur les 7 ans ).

Malgré cela on peut remarquer que:

- De 1990 à 1996, le nombre de malades ayant suivi une chimioprophylaxie, diminue au profit de ceux qui n'en n'ont suivi aucune. ( tableaux XIa1 à XIa7)  
Une étude réalisée au CHU entre 1987 et 1989 permet de constater que cette diminution était déjà amorcée en 1987. [45]

La proportion des malades n'ayant suivi aucune chimioprophylaxie est très importante, presque un tiers des cas en 7 ans (tableau XIa8).

En ce qui concerne la chimioprophylaxie, quand celle ci a été entreprise, on note:

- Une diminution de l'observance correcte du traitement au fur et à mesure des années ( tableau XIIb), ce phénomène ayant déjà été mis en évidence entre 1987 et 1989.

- Que malgré la proportion importante des cas où l'observance est inconnue, en moyenne , plus de la moitié des cas n'ont pas suivi le traitement de façon correcte (tableaux XIIa, XIb1 à XIb8).

- Une inadaptation de la chimioprophylaxie entreprise par rapport à la zone de chloroquinorésistance visitée (tableaux XIII, XIV, XV). On constate beaucoup de prescriptions adaptées à la zone I, pour un pays visité de zone II ou III, ou adaptées à la zone II, pour un pays visité de zone III.

Cette constatation a été faite dans de nombreux autres hôpitaux en France, comme à Nice [46], Brest [27]...[2;36].

Beaucoup d'explications peuvent être apportées pour expliquer les phénomènes constatés ci-dessus:

- Manque d'informations sur la nécessité de suivre une chimioprophylaxie contre le paludisme. En effet, de nombreux malades ignorent le danger du paludisme, tandis que d'autres qui ont vécu longtemps en zone impaludée, ayant acquis ainsi une immunité protectrice, ignorent que celle-ci n'est pas durable après une absence de contact avec le parasite. Ils pensent donc être protégés lors de leur retour en zone impaludée.

- Ignorance sur la présence du paludisme dans le pays visité

- Manque d'information ou incompréhension de la nécessité et des modalités d'une bonne observance de ce traitement

- Effets secondaires gênants du traitement entraînant l'arrêt des prises régulières

- Trop grande contrainte d'une prise régulière du traitement (surtout lors d'un séjour long) impliquant rapidement l'abandon de ce traitement par oubli ou par lassitude.

- Coût élevé de certains antipaludéens non remboursés impliquant une réticence auprès des personnes quand à leur achat ! (Mais leurs frais en cas de paludisme se révéleront beaucoup plus coûteux: hospitalisation, arrêt de travail ...).

- Manque d'informations de certains prescripteurs (ou autres personnels de santé) qui ignorent les traitements adaptés aux zones visitées, entraînant la prescription d'un traitement inadéquat, non protecteur.

Ainsi, malgré l'extension croissante du paludisme dans le monde, les moyens de lutte efficaces ne semblent pas pour autant entrepris ou bien suivis.

La situation semble au contraire évoluer défavorablement avec une diminution de l'observance ou de la prise d'un traitement prophylactique au cours des années.[1;46]

Une prise de conscience sur la gravité du problème est nécessaire. Il faut pour cela renforcer les moyens d'information auprès des voyageurs, du personnel de santé (pharmaciens, médecins), des acteurs du voyage (agence de voyage ...) pour pouvoir renforcer et mieux adapter les mesures prophylactiques.

Et même si ces campagnes d'informations se révèlent coûteuses, le prix à payer n'est rien comparé aux coûts humains et aux dépenses occasionnées par les hospitalisations dues aux accès palustres.

## 2.6 La clinique

Sur les 7 années étudiées, malgré une forte proportion de clinique inconnue (22%), on constate que la clinique est heureusement en très grande partie une succession d'accès simples (71% des cas): tableaux XVIa à XVIIh.

Le paludisme à *Plasmodium vivax*, *ovale* et *malariae* ne représentent en général pas de danger et les accès palustres à *Plasmodium falciparum*, rapidement diagnostiqués et traités, n'ont que très peu souvent évolué en accès pernicieux (seuls 5 cas sur 7 ans).

Trois de ces accès pernicieux ont évolué favorablement (en 1992, 1993 et 1994) alors que deux de ces accès se sont révélés mortels (1 cas en 1992 et 1 en 1993), représentant donc 1% des cas sur les 7 ans.

Les cas mortels toutefois se sont déroulés dans des circonstances particulières et auraient peut-être pu être évités en cas de diagnostic (et donc de traitement) plus précoce: un cas de paludisme transfusionnel et un cas de paludisme chez une personne souffrant de leucémie.

Les huit cas de paludisme considérés comme graves se sont révélés, en fait, être des accès palustres bénins.

Même si le paludisme d'importation semble relativement bénin (avec une majorité d'accès palustres simples, légèrement graves ou quelques cas pernicieux mais à évolution favorable), son caractère dangereux ne doit pas être minimisé, cette parasitose étant potentiellement mortelle avec, en 7 ans, deux cas mortels recensés à Grenoble, ce qui est relativement important!

Les mesures de prévention doivent donc absolument être conseillées et entreprises, et les moyens pour le traiter non négligés.

## 2.7 Clinique et parasitémie

Pour la majeure partie des accès palustres simples, la parasitémie diagnostiquée est faible <2%.

Mais accès simple n'implique pas obligatoirement parasitémie faible, puisqu'en 7 ans, la parasitémie de 15 malades était comprise entre 2 et 5%, entre 5 et 10% pour 3 cas et pour un malade, la parasitémie était supérieure à 10%.

Donc, malgré une parasitémie élevée, les accès palustres (presque tous dus à *Plasmodium falciparum*) sont restés simples et n'ont pas évolués en accès pernicieux.

En revanche, pour tous les accès pernicieux (y compris les accès pernicieux mortels), les diagnostics ont mis en évidence une parasitémie élevée: de 4 à 31%,

Donc, pour les cas étudiés, gravité est toujours corrélée avec parasitémie élevée ( cette constatation ne repose que sur un nombre de cas graves assez restreint, 5 cas, et ne doit donc pas être systématisée), mais parasitémie élevée n'implique pas forcément clinique grave.

## 2.8 Le traitement curatif (tableau XIXa à XIXh)

Les traitements utilisés au CHU de Grenoble entre 1990 et 1996 sont les traitements classiques, à des posologies indiquées dans le Dorosz [19]

Parfois, un schéma avec bithérapie a été employé (3% des cas sur les 7 ans):

- Nivaquine® + Halfan®: 2 cas
- Lariam® + Nivaquine®: 1 cas
- Halfan® + Quinine: 2 cas
- Quinine + Halfan®: 1 cas

Ces schémas avec bithérapie sont employés:

- en cas d'inefficacité d'un traitement par monothérapie
- pour améliorer la rapidité et l'efficacité du traitement

Alors que l'emploi de la quinine et de la chloroquine reste stable et assez faible (respectivement 6% et 5% des cas sur les 7 ans), on note une grande modification de l'utilisation de méfloquine et d'halofantrine entre les années 1990 et 1996 (tableau et schéma XX).

En effet, la méfloquine est utilisée de façon majoritaire pour l'année 1990 (50% des traitements), alors que l'halofantrine n'est utilisée que dans 14% des cas. Puis en 1991, l'emploi de la méfloquine (27% des cas) diminue beaucoup au profit de l'halofantrine (40% des cas).

A partir de 1992, l'halofantrine est utilisée comme traitement curatif de façon très majoritaire alors que la méfloquine n'est quasiment plus employée.

En fait, ce grand changement dans la stratégie thérapeutique s'explique facilement, l'halofantrine étant une molécule récente qui a été mise sur le marché très récemment.

Beaucoup mieux tolérée que la méfloquine tout en étant aussi efficace, elle a tout naturellement et rapidement remplacé cette dernière.

Commercialisée seulement en 1988, les années 1990-1991 sont une période de transition où l'halofantrine commence à apparaître à l'hôpital.

Ce n'est qu'en 1992 que l'on remarque nettement la préférence de l'halofantrine dans la stratégie thérapeutique du paludisme et son emploi presque systématique.

THESE SOUTENUE PAR: Emmanuelle SCHMUCK

TITRE: Etude épidémiologique du paludisme d'importation au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble de 1990 à 1996.

## CONCLUSIONS

Nous avons étudié la situation du paludisme au CHU de Grenoble, de l'année 1990 à 1996, et analysé l'évolution du nombre de cas, les circonstances de l'infestation et l'efficacité des traitements. Nous avons aussi étudié les dossiers des malades présentant des cas « graves et mortels » au cours des sept années.

L'ensemble des informations recueillies nous permet de noter essentiellement:

- que malgré l'aggravation de la situation et l'augmentation croissante des cas de paludisme au niveau mondial, les répercussions ne sont pas encore ressenties à Grenoble, le nombre de cas hospitalisés chaque année (197 cas en sept ans, ce qui représente environ 30 cas annuels) ainsi que la demande de diagnostic étant sensiblement stables.

Il serait toutefois intéressant de continuer à suivre l'évolution des cas de paludisme dans cet hôpital les prochaines années, pour voir si la légère augmentation des cas remarquée en 1996 se poursuit.

- que la presque totalité des cas de paludisme étudiés auraient facilement pu être évités. En effet, un tiers des malades au moins n'a pas suivi de chimioprophylaxie antipaludéenne, et l'observance du traitement de ceux qui en ont suivi un, a été médiocre en grande majorité, ces deux phénomènes s'aggravant au fur et à mesure des années. De plus, seule une très faible proportion des traitements prescrits, se sont révélés adaptés à la zone de chloroquinorésistance visitée.

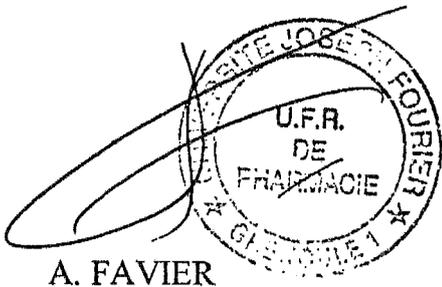
- que les cas mortels, bien que rares, correspondent cependant à 1% des cas de paludisme diagnostiqués dans la région grenobloise et soulignent la nécessité d'une plus grande vigilance.

Ces faits, rencontrés dans de nombreux autres hôpitaux en France, devraient entraîner rapidement la mise en place d'un système d'information efficace destiné aux

personnels de santé et au reste de la population. Celui-ci devrait permettre de sensibiliser les personnes concernées sur le danger du paludisme et la nécessité d'une bonne protection contre cette parasitose (mesures de protection individuelle et chimioprophylaxie bien suivie).

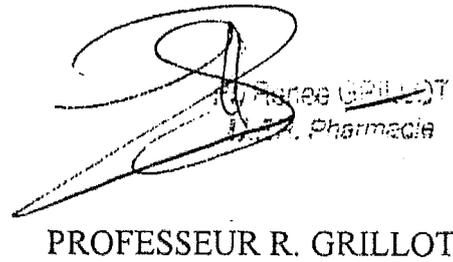
VU ET PERMIS D' IMPRIMER  
Grenoble, le 11.02.98

LE DOYEN



A. FAVIER

LE PRESIDENT DE THESE



PROFESSEUR R. GRILLOT

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Alfandari S, Senneville E, Chidiac C. Prophylaxie antipalustre. *Press. Méd.* 1997; **26**: 1679.
- 2- Alfandari S, Santré C, Chidiac C, *et al.* Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin. Microbiol. Infect.* 1996; **2**: 86-90.
- 3- Alonso P.L, Molyneux M.E, Smith T. Design and Methodlogy of Field-based Intervention Trials of Malaria Vaccines. *Parasitol. Today.* 1995; **11**: 197-199.
- 4- Ambroise-Thomas P. Physiopathologie. Réceptivité, Résistance innée, *In*: Danis M, Mouchet J, eds. *Paludisme*, Ellipses, Paris, 1991: 60-64.
- 5- Ambroise-Thomas P, Carnevale P, Felix H, Mouchet J. Le paludisme. *Encycl. Méd. Chir.* (Paris, France), Maladies infectieuses, 8089 A<sup>10</sup> et A<sup>20</sup>, 9-1984 (26 et 17p).
- 6- Angel G, Diatta B, Seck M, Aulagnier V, Seignot P. Deux cas d'accès palustre d'évolution mortelle malgré traitement par halofantrine. *Press. Méd.* 1996; **25**: 1604.
- 7- Bourée P. Paludisme : quel traitement aujourd'hui ? *Press. Méd.* 1997; **26**: 156-157.
- 8- Butler D. Vaccines: a roller-coaster of hopes. *Nature.* 1997; **386**: 537-538.
- 9- Butler D. global agencies hold the financial key. *Nature.* 1997; **386**: 539-540.
- 10- Camus D, Slomianny C, Savel J. Biologie de plasmodium. *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-507-A-10, 1997, 7 p.
- 11- Carme B. La prévention du paludisme des migrants non immuns. prise en charge individuelle dans les régions peu médicalisées. *Méd. Trop.* 1994; **54**: 374.
- 12- Cochet P, Deparis X, Morillon M, Louis F.J. Le paludisme dans le département français de la Guyane entre tradition et modernité. *Méd. Trop.* 1996; **56**: 185-188.
- 13- Conway D.J. Natural Selection on Polymorphic Malaria Antigens and the Search for a Vaccine. *Parasitol. Today.* 1997; **13**: 26-29.
- 14- Coue J-C, Martet G, Vigier J-P, Mathiot C, Peyron F. Le diagnostic des accès palustres en Afrique par le test ParaSight®-F. *Méd. Trop.* 1995; **55**: 333-335.

- 15- Danis M. Symptomatology, *In: Danis M, Mouchet J, eds. Paludisme*, Ellipses, Paris, 1991: 87-99.
- 16- Deblock S. Le diagnostic biologique du paludisme, *In: Infectiologie. Le MONITEUR-Internat (Tome V)*, Groupe Liaisons Santé, Paris, 1995: 384-390.
- 17- De Vries P.J, Dien T.K. Clinical Pharmacology and Therapeutic Potential of Artemisinin and its Derivatives in the treatment of Malaria. *Drugs*. 1996; **52**: 818-836.
- 18- Dobson M. Vaccines, malaria, and a host of resistance. *B.M.J.* 1996; **313**: 67-68.
- 19- Dorosz P. Les antipaludéens, *In: Dorosz P., eds Guide pratique des Médicaments*, Maloine, Paris, 1997:1031-1043..
- 20- Galinski M.R, Barnwell J.W. *Plasmodium vivax*: Merozoites, Invasion of Reticulocytes and Considerations for Malaria Vaccine development. *Parasitol. Today*. 1996; **12**: 20-28.
- 21- Gentilini M. Le paludisme, *In :Gentilini M, eds. Médecine Tropicale*, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1993: 91-122.
- 22- Gilbert S.C, Hill A.V.S. Protein Particle Vaccines against Malaria. *Parasitol. Today*. 1997; **13**: 302-306.
- 23- Golvan Y.J. Paludisme, *In: Golvan Y.J, eds. Éléments de parasitologie médicale*, Flammarion, Paris, 1983: 275-319.
- 24- Hien T.T. Quinghaosu. *Lancet*. 1993; **341**: 603-608.
- 25- Hommel M. Vaccin contre le paludisme: Pourquoi, pour qui et comment ?. *Méd.Trop.* 1995; **55**: 47S-51S.
- 26- Legros F, Gay F, Belkaid M, Danis M. Situation du paludisme d'importation en France métropolitaine en 1996. *B.E.H.* 1997; **48**: 213-214.
- 27- Leostic C, Masure O, Bietrix P, Le Flohic A.M, Chastel C. Le paludisme d'importation dans les hôpitaux de Brest de 1981 à 1990. *Bull. Soc.Path. Ex.* 1992; **85**: 365-367.
- 28- MacLean M, Anderson J, Davis C. Making malaria research bite. *Nature Méd.* 1997; **3**:14-16.

- 29- Marlies H, Sharp C, Sharp B.L. Comparative evaluation of four techniques for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* infections. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.* 1997; **91**: 279-282.
- 30- Martet G, Imbert P, Morillon M, gras C, Touze J.E. Prophylaxie du paludisme chez le voyageur: la cure radicale par l'halofantrine au retour d'une zone d'endémie doit être abandonnée. *Méd.Trop.* 1994; **54**: 375.
- 31- Mazier D. Cycle et biologie des plasmodiums, *In*: Danis M, Mouchet J, eds. *Paludisme*, Ellipses, Paris, 1991: 25-33.
- 32- Mercereau-Puijalon O. Vaccins antipalustres: où en est la recherche? *Méd. Trop.* 1994; **54**: 15-17.
- 33- Meshnick S.R, Jefford C.W, Posner G.H, Avery M.A, Peters W. Second-generation Antimalarial Endoperoxides. *Parasitol. Today.* 1996; **12**: 79-81.
- 34- Milko-Sartelet I, Sartelet H, Michel G. *et al.* Infection du placenta par *Plasmodium Falciparum*, séquestration d'hématies parasitées avant et après traitement. *Méd. Trop.* 1996; **56**: 60.
- 35- Morillon M, Baudon D, Dai B. Les paludismes au Viet-Nam en 1996. Brèves synthèses des connaissances épidémiologiques. *Méd. Trop.* 1996; **56**: 197-200.
- 36- Nicolas X, Nicolas F, Gorge O, Perret J.L, Touze J.E. Paludisme chez les expatriés en Afrique, 154 observations. Problèmes cliniques et difficultés thérapeutiques. *Press. Méd.* 1997; **26**: 158-160.
- 37- Nicolas X, Touze J.E. La toxicité cardiaque des antipaludiques. *Méd. Trop.* 1994; **54**: 361-365.
- 38- Nozais J.P, Datry A. Paludisme, *In*: Nozais J.P, Datry A, Danis M. eds. *Traité de parasitologie médicale*, Pradel, Paris, 1996: 99-138.
- 39- Olliaro P.L, Trigg P.I.. Le point sur les antipaludiques en cours de développement. *Bull. WHO.* 1995; **73**: 741-747.
- 40- OMS. Division de la lutte contre les maladies tropicales. Formes graves et compliquées du paludisme. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; **84**, Suppl.II: 1-60.
- 41- OMS. La situation du paludisme dans le monde en 1991. *Bull. WHO.* 1994; **72**: 170-175.

- 42- Pebret F, Veron M. Le paludisme, *In*: Pebret F, Veron M, eds. *Pathologie infectieuse et démarche de soins (Tome I)*, Editions Heures de France, Paris, 1993: 525-539.
- 43- Pinel C, Faure O, Ambroise-Thomas P. Paludisme: complémentarité de deux méthodes de détection de plasmodium en pratique hospitalière. *Ann. Biol. Clin* 1993; **51**: 129-132.
- 44- Poupin F, Baledent F, Le Bras J .*et al.* Importance diagnostique et pronostique des examens de laboratoire au cours du paludisme des aéroports. Etude de six cas récents. *Path. Biol.* 1996; **44**: 265-268.
- 45- Pred' Homme C. Le paludisme au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble de 1987 à 1989. Etude rétrospective de 131 cas. *Thèse soutenue à Grenoble en* 1991.
- 46- Pugliese P, Martini-Wehrlen S, Roger P.M. *et al.* Accès palustre au retour de zone d'endémie. Echec ou inadéquation de la chimioprophylaxie. *Press. Méd.* 1997; **26**: 1378-1380.
- 47- Raphenon G, Ouedraogo J.B. Application to Epidemiological Studies of a New and Rapid Diagnostic Test for Malaria that Utilizes Acridine Orange: The QBC® Test (Quantitative Buffy Coat) from Becton Dickinson. *Medicine d'Afrique noire.* 1991; **38**: 14-17.
- 48- Richard-Lenoble D, Lagardère B. Le paludisme et l'enfant, *In*: Danis M, Mouchet J, eds. *Paludisme*, Ellipses, Paris, 1991:100-108.
- 49- Ripert C, Pajot F.X. Paludisme, *In* : Ripert C. *Epidémiologie des maladies parasitaires. Protozooses, (Tome I)*, Editions médicales Internationales, Paris, 1996: 70-180.
- 50- Schapira A, Beales P.F, Halloran M.E. Malaria: Living with Drug Resistance. *Parasitol. Today.* 1993; **9**: 168-173.
- 51- Schuster B.G, Milhous W.K. Reduced Resources Applied to Antimalarial Drug Development. *Parasitol. Today.* 1993; **9**: 167-168.
- 52- Sharp B.L, Le Sueur D. Le paludisme en Afrique du sud: Passé, présent et perspectives. *Méd. Trop.* 1996; **56**: 189-196.
- 53- Shiff C.J, Minjas J, Premji Z. The ParaSight®-F Test: A simple Rapid Manual Dipstick Test to Detect *Plasmodium falciparum* Infection. *Parasitol. Today.* 1994; **10**: 494-495.

- 54- Trouiller P. Recherche et développement pharmaceutiques en matière de maladies transmissibles dans la zone tropicale. *Cahiers Santé*. 1996; 6: 299-307.
- 55- Uguen C, Rabodonirina M, De Pina J.J. *et al.* ParaSight®-F rapid manual diagnostic test of *Plasmodium falciparum* infection. *Bull. WHO*. 1995; 73: 643-649.
- 56- Wéry M. Les caractères du genre *Plasmodium*, *In*: Wéry M., eds. *Protozoologie médicale*, De Boeck Université, Bruxelles, 1995: 137-147.
- 57- Wéry M. Les *Plasmodiums* parasites de l'homme. Paludisme ou malaria, *In*: Wéry M., eds. *Protozoologie médicale*, De Boeck Université, Bruxelles, 1995: 149-178.
- 58- Wéry M. Le diagnostic, *In*: Danis M, Mouchet J, eds. *Paludisme*, Ellipses, Paris, 1991: 111-127.
- 59- White N.J, Olliaro P.L. Strategies for the Prevention of Antimalarial Drug Resistance: Rationale for Combination Chemotherapy for Malaria. *Parasitol. Today*. 1996; 12: 399-401.
- 60- Anonyme. Paludisme, *In*: *Maladies infectieuses*. E. Pilly, APPIT, Paris, 1993: 555-565.
- 61- Anonyme. Pratique de la chimiothérapie du paludisme ( Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS ). Série de rapports techniques 805, OMS, Genève, 1990.
- 62- Anonyme. Voyages internationaux et santé. OMS, Genève, 1994.



