



HAL
open science

Étude descriptive du paludisme d'importation pour une approche diagnostique adaptée à l'enfant en médecine générale. A propos de 282 cas à l'Hôpital Robert Debré (75)

Maelenn Lix

► To cite this version:

Maelenn Lix. Étude descriptive du paludisme d'importation pour une approche diagnostique adaptée à l'enfant en médecine générale. A propos de 282 cas à l'Hôpital Robert Debré (75). Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01750642

HAL Id: dumas-01750642

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01750642v1>

Submitted on 29 Mar 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 267

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude descriptive du paludisme d'importation pour une approche
diagnostique adaptée à l'enfant en médecine générale.
À propos de 282 cas à l'Hôpital Robert Debré (75)

Présentée et soutenue publiquement
le 20 septembre 2017

Par

Maëlenn LIX

Née le 13 juin 1979 à Chenôve (21)

Dirigée par M. Le Docteur Jean-Yves Siriez, PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Bouchaud, PU-PH Président

M. Le Professeur François Bricaire, PU-PH

M. Le Professeur Pierre Buffet, PU-PH

M. Le Docteur Xavier Bellettre, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A mon président de Jury,

Monsieur le Professeur Olivier BOUCHAUD

Professeur en Maladies Infectieuses et Tropicales

Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Avicenne, Bobigny (93)

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Je vous en remercie très sincèrement

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jean-Yves SIRIEZ

Docteur en pédiatrie

Service d'Accueil des Urgences

Hôpital Robert Debré, Paris (75)

Sa disponibilité, sa bienveillance, sa rigueur intellectuelle ont accompagné tous ces moments d'échanges particulièrement enrichissants au cours de cette thèse

Tous mes sincères remerciements et toute mon humble reconnaissance pour ses connaissances médicales et le partage de ses belles expériences africaines.

A mes juges,

Monsieur le Professeur François BRICAIRE

Professeur en Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris (75)

Vous m'honorez de votre présence en tant que juge de cette thèse.

Je vous en suis très reconnaissante.

Monsieur le Professeur Pierre Buffet

Professeur en Maladies Infectieuses et Tropicales

Chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Necker, Paris (75)

Vous avez très aimablement accepté de juger cette thèse.

Je vous en remercie sincèrement.

Monsieur le Docteur Xavier BELLETTRE
Docteur en Médecine Générale, Urgentiste
Service d'Accueil des Urgences
Hôpital Robert Debré, Paris (75)

Pour sa capacité à partager ses connaissances médicales avec bonne humeur.

Merci beaucoup de faire partie de mon jury.

A tous les Professeurs, maîtres de stages hospitaliers et libéraux côtoyés durant mes études médicales, pour leur transmission précieuse du savoir médicale et leur humanité qui me servira encore longtemps de modèle.

Plus particulièrement :

- Dr Biberson Philippe
- Dr Labadie Magali
- Dr Delafosse Christian
- Dr Devaud Edouard
- Dr Lopez de Ayora Frédéric
- Dr Gaschignard Jean

Aux équipes médicales et paramédicales, pour leur disponibilité et le travail accompli ensemble

A mes collègues de mission humanitaire, d'Asie en Afrique, vous avez tous su m'accueillir au sein de votre culture avec générosité et votre dévouement pour assurer l'accès aux soins est une vraie leçon de vie.

A mes collègues de Croatie, pour l'amitié fraternelle née de ces six années d'études médicales vécues ensemble.

A mes amis, tellement précieux. Malgré les kilomètres qui parfois nous séparent, nous pouvons compter les uns sur les autres.

A Gilles, qui m'a fait découvrir les richesses de l'Afrique et sans qui je n'aurais pas repris mes études de médecine.

A ma famille, qui m'accompagne dans tous mes projets.

A mes parents, ma sœur et mes frères pour leur présence et leur soutien infaillible.

A mon père, pour la transmission de son Art de la Médecine au quotidien.

A Maël

LISTE DES ABREVIATIONS

BEH :: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CDC : Center for Disease Control and Prevention

CNR Paludisme : Centre National de Référence du Paludisme

CRP : Protéine C réactive (C-Reactive Protein)

Hb F : Hémoglobine F

Hb A : Hémoglobine A

HRP-2: Antigène *Histidine-Rich Protein 2*

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IV : par voie intraveineuse

MII : Moustiquaire imprégnée d'insecticide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-rhino laryngologie

P.falciparum : *Plasmodium falciparum*

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction)

RDB : Hôpital Robert Debré

TDR : Test de diagnostic rapide

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : PALUDISME D'IMPORTATION CHEZ L'ENFANT- ETUDE DE LA LITTERATURE	
I- EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE	12
I.1 Aspects généraux	12
I.2 Population pédiatrique.....	13
I.3 Zones de contamination.....	14
II- PHYSIOPATHOLOGIE, FORMES CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE DU PALUDISME DE L'ENFANT .	14
II.1 Espèces plasmodiales et cycle	14
II.2 Facteurs conditionnant l'expression du paludisme chez l'enfant.....	16
II.2.1 Immunité acquise en fonction de l'âge	16
II.2.2 Facteurs protecteurs génétiques	17
II.2.3 Facteurs environnementaux	17
II.3 Accès simple	17
II.4 Accès grave.....	18
II.5 Diagnostic	19
II.5.1 Diagnostic biologique	19
II.5.2 Diagnostic parasitologique	19
II.6 Traitements du paludisme d'importation chez l'enfant.....	20
II.6.1 Le traitement du paludisme non compliqué	20
II.6.2 La prise en charge de l'accès grave	22
III- PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME D'IMPORTATION	23
III.1 Avant le départ en voyage.....	23
III.1.1 Le recours au médecin généraliste.....	23
III.1.2 La spécificité de la prévention du paludisme	24
III.1.3 Les barrières socio-culturelles et financières	26
III.2 Au retour de voyage	27
III.3 Retard diagnostique	28
III.4 Difficultés rencontrées en médecine générale pour la prise en charge du paludisme d'importation chez l'enfant.....	29

DEUXIEME PARTIE: ETUDE RETROSPECTIVE

I.	PATIENTS ET METHODES	31
I.1	Population étudiée	31
I.2	Ethique	31
I.3	Sources	31
I.4	Etude statistique.....	32
II.	RESULTATS.....	32
II.1	Population étudiée	32
II.1.1	Genre	32
II.1.2	Age.....	32
II.1.3	Antécédent de paludisme	33
II.2	Données épidémiologiques	33
II.2.1	Nombre de cas.....	33
II.2.2	Lieu de contamination.....	34
II.2.3	Durée de séjour	35
II.2.4	Type de séjour	35
II.2.5	Répartition saisonnière	36
II.3	Mesures préventives	36
II.3.1	Consultations avant le départ	36
II.3.2	Protection anti vectorielle.....	37
II.3.3	Chimioprophylaxie et son observance	38
II.4	Diagnostic parasitologique et biologique.....	39
II.4. 1	Délai diagnostique	39
II.4.2	Espèce plasmodiale	39
II.4.3	Parasitémie.....	40
II.4.4	Bilan biologique.....	40
II.5	Prise en charge ambulatoire initiale.....	42
II.5.1	Modalités de prise en charge	42
II.5.2	Délai diagnostique.....	43
II.5.3	Les diagnostics évoqués en ville.....	44
II.5.3	Traitements prescrits.....	44
II.6	Prise en charge hospitalière	45
II.6.1	Type de prise en charge	45
II.6.2	Traitement instauré.....	45

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	48
I.1	Forces	48
I.2	Limites	48
II.	LES ENFANTS AVEC UN PALUDISME D'IMPORTATION.....	49
II.1	Caractéristiques épidémiologiques	49
II.2	Mesures prophylactiques	51
II.3	Caractéristiques biologiques	55
II.4	Caractéristiques thérapeutiques	55
III.	LES PRATIQUES ACTUELLES EN MEDECINE GENERALE	56
III.1	Attitude diagnostique.....	56
III.2	Prise en charge	56
III.3	Les difficultés rencontrées par le médecin généraliste.....	58
IV.	Quelles solutions pour une prise en charge du paludisme d'importation chez l'enfant adaptée à la médecine générale ?	60
	CONCLUSION	63
	ANNEXE	63
	BIBLIOGRAPHIE	64
	RESUME	70

LISTES DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXE

Figure 1 Evolution du nombre de cas de paludisme d'importation notifiés et estimés en France métropolitaine, de 1985 à 2014. <i>Source : CNR Paludisme, rapport activité, 2015</i>	12
Figure 2. Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du centre National de Référence du Paludisme, France métropolitaine, année 2014, N= 2 999. <i>Source : CNR paludisme, rapport d'activité, 2015</i>	13
Figure 3. Pays où la transmission du paludisme est active, 2000 et 2015. <i>Source: Rapport sur le paludisme dans le monde, Organisation Mondiale de la Santé, 2015</i>	14
Figure 4. Cycle du Plasmodium. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Disponible sur http://www.cdc.gov/malaria/about/biology	15
Figure 5. Diagramme représentant les critères d'inclusion et d'exclusion des personnes avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016	31
Figure 6. Répartition par genre des enfants avec un paludisme d'importation, à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016	32
Figure 7. Répartition par tranche d'âge des enfants avec un paludisme d'importation, à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016.	33
Figure 8. Nombre d'enfants par année avec paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016 (N=282).....	34
Figure 9. Lieu de séjour des enfants avec un paludisme d'importation à Robert Debré de 2007 à 2016 (N=282).....	35
Figure 10. Types de séjour des enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016.	35
Figure 11. Répartition saisonnière du nombre de cas de paludisme d'importation chez l'enfant à Robert Debré, de 2007 à 2016	36
Figure 12. Utilisation de la moustiquaire parmi les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016 (N=282)	37
Figure 13. Chimio prophylaxie prescrite aux enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016	38
Figure 14. Répartition par espèces plasmodiales des enfants avec un paludisme d'importation entre 2007 et 2016 à l'hôpital Robert Debré	39
Figure 15. Répartition du taux de parasitémie (en %) à l'admission pour les 282 enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016	40

Figure 16. Le taux de plaquettes à l'admission des 282 enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016	41
Figure 17. Taux d'hémoglobine à l'admission pour les enfants présentant un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016	42
Figure 18. Traitement antipaludéen prescrit à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016, aux enfants avec un paludisme d'importation (N=282).....	46
Figure 19. Traitements reçus par les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016 (N=280)	47
Figure 20. Répartition de la population immigrée en Ile de France en 2006. <i>Source: INSEE, recensement 2006</i>	49
Tableau 1. Fréquence et valeur pronostiques des critères 2000 de l'OMS définissant le paludisme grave chez l'enfant et l'adulte : <i>Source : OMS 2000</i>	18
Tableau 2. Signes de gravité du paludisme chez l'enfant. <i>Source : OMS 2000</i>	18
Tableau 3. Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte. <i>Source: Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Institut National de Veille Sanitaire, 2016</i>	25
Tableau 4. Antécédent de paludisme parmi les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, de 2007 à 2016	33
Tableau 5. Enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016, ayant bénéficié d'une consultation avant le départ en voyage	37
Tableau 6. Utilisation des répulsifs cutanés parmi les enfants avec un paludisme d'importation entre 2007 et 2016, à l'hôpital Robert Debré (N=282).	38
Tableau 7. Modalités de prise en charge par le médecin de ville des enfants avec un paludisme d'importation avant la consultation à l'hôpital Robert Debré, de 2007 à 2016	43
Tableau 8. Délai moyen de diagnostic en fonction de la prise en charge par le médecin de ville, pour les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016.....	43
Tableau 9. Répartition des diagnostics faits par le médecin de ville (paludisme non évoqué), pour les enfants avec paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016 (N=128)	44
Tableau 10. Type de traitements prescrits par le médecin de ville, quand le diagnostic de paludisme n'est pas évoqué, pour les enfants avec un paludisme d'importation à Robert Debré entre 2007 et 2016.....	45
Tableau 11. Modalités de prise en charge à l'hôpital Robert Debré pour les enfants un paludisme d'importation entre 2007 et 2016.....	45
Annexe : Questionnaire pour les patients présentant un paludisme d'importation.....	63

INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie provoquée par des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle.

Endémique dans 91 pays, le paludisme est un enjeu majeur de santé publique avec plus de trois milliards de personnes exposées au risque. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas de paludisme a été estimé à 212 millions et le nombre de décès associés à 429 000 en 2015. Près de 90% de ces décès surviennent en Afrique sub-saharienne et les victimes sont, dans la majorité des cas (77 %), des enfants de moins de cinq ans [1].

Malgré un meilleur accès aux traitements antipalustres, le quasi doublement de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), l'augmentation du nombre d'enfants soumis à un test de diagnostic rapide (TDR) et de femmes enceintes bénéficiant d'un traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIp), la population n'ayant pas accès aux outils permettant de prévenir, diagnostiquer et de traiter la maladie se compte encore par millions [1].

En Europe du Nord, le paludisme commence à régresser dans la deuxième partie du XIX^{ème} siècle alors qu'en Europe du Sud, l'endémie palustre a persisté jusqu'à la fin de la deuxième guerre mondiale. En France, c'est dans les années 1950 que les mesures d'assainissement entraînent la disparition du paludisme autochtone dans les régions où il persistait (Marais poitevin, Camargue, golfe du Morbihan). En Corse, une résurgence de *P. vivax* a été décrite dans les années 70.

Le paludisme d'importation est défini comme « une infection acquise dans une zone d'endémie mais diagnostiquée dans un pays non endémique ». Au sein du monde occidental, la France est le pays où l'incidence du paludisme d'importation est la plus élevée, du fait d'un flux important de voyageurs vers l'Afrique. Dans notre pays, l'incidence de cette pathologie, après avoir diminué entre 2001 et 2009, est stable depuis avec une légère augmentation (4,8%) entre 2013 et 2014. La région la plus touchée est l'Île de France (53,2% des cas déclarés en 2014). [2].

Il n'existe pas de signe clinique pathognomonique du paludisme, pas plus que de critère clinique permettant de différencier les accès palustres à *Plasmodium falciparum*, dont l'évolution est potentiellement fatale, des accès liés aux autres espèces plasmodiales, d'évolution le plus souvent bénigne [1]. Devant tout enfant fébrile dans les trois mois suivant le retour d'un pays d'endémie palustre, l'évocation immédiate du diagnostic est donc impérative, et doit conduire à un diagnostic

parasitologique rapide pour une prise en charge optimale. Le retard diagnostique d'un accès palustre est en effet un des facteurs de risque d'évolution vers un paludisme grave.

Selon les recommandations françaises, tout enfant présentant un paludisme d'importation doit être adressé à une structure hospitalière pour initier le traitement [3]. Le médecin généraliste représente le premier maillon du recours au soin pour l'enfant fébrile ; la fièvre représente en effet 30% des motifs de ses consultations pédiatriques. Les raisons de méconnaître le diagnostic de paludisme d'importation chez un enfant fébrile sont nombreuses, à commencer par la faible incidence de la maladie (1 cas tous les deux jours sur l'ensemble du territoire en 2015). Toutefois, les travaux concernant le paludisme d'importation de l'enfant et la médecine générale se concentrent le plus souvent sur la prévention, notamment sur l'adéquation de la chimioprophylaxie au voyage entrepris, mais rares sont ceux qui détaillent la prise en charge par le généraliste.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser, parmi les enfants ayant présenté un paludisme d'importation dans le Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital Robert-Debré entre 2006 et 2014, l'attitude diagnostique et thérapeutique des médecins généralistes qui ont examiné ces enfants avant la consultation hospitalière.

Les objectifs secondaires sont de définir les caractéristiques épidémiologiques de ces enfants, d'analyser les raisons de la non évocation du diagnostic par le généraliste et de proposer des solutions pour améliorer cette prise en charge.

PREMIERE PARTIE : PALUDISME D'IMPORTATION CHEZ L'ENFANT - ETUDE DE LA LITTERATURE

I- EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE

Le paludisme est dû à l'infection des hématies par des protozoaires du genre *Plasmodium*. Ces hématozoaires sont inoculés à l'homme par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin. Les cinq espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme sont *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* et *P.knowlesi*. *P.falciparum* est l'espèce la plus répandue dans le monde et la plus dangereuse.

Dans notre pays, le paludisme d'importation est défini par sa survenue en France métropolitaine, après un séjour en zone d'endémie, et par la mise en évidence d'une ou plusieurs espèces plasmodiales lors de l'examen sanguin [1].

I.1 Aspects généraux

La France est, au sein des pays européens, le pays qui présente le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation. Notre pays dénombre en 2015 un total de **2 519 cas de paludisme déclarés** au Centre National de Référence [2] alors que le nombre de cas estimé est de 4 840 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine (représentativité du réseau 2015 : 52,0%, stable par rapport à 2014).

Bien que le nombre de cas de paludisme d'importation diminue en France depuis 2000, il tend à se stabiliser depuis 2006, malgré l'augmentation persistante du nombre de voyageurs (chiffres fournis par la Direction Générale de l'Aviation Civile). Cette tendance peut être observée sur la Figure 1.

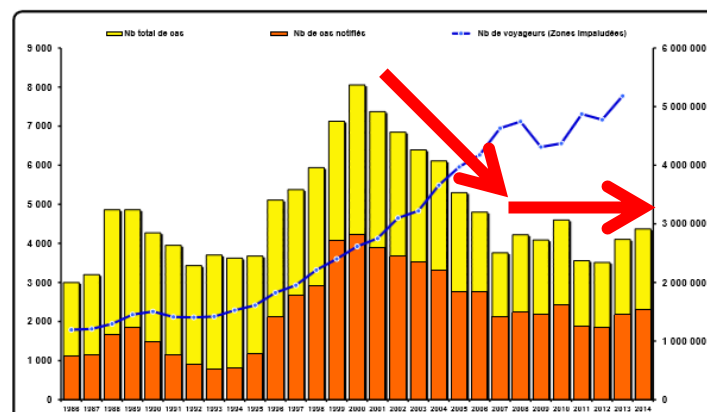


Figure 1 Evolution du nombre de cas de paludisme d'importation notifiés et estimés en France métropolitaine, de 1985 à 2014. Source : CNR Paludisme, rapport activité, 2015

La région Ile de France est la première région pour le nombre de cas déclarés avec chaque année plus de 50 % des cas en France métropolitaine (53,2 % des cas totaux en 2014) [2]. La répartition régionale des cas de paludisme d'importation est indiquée sur la Figure 2.

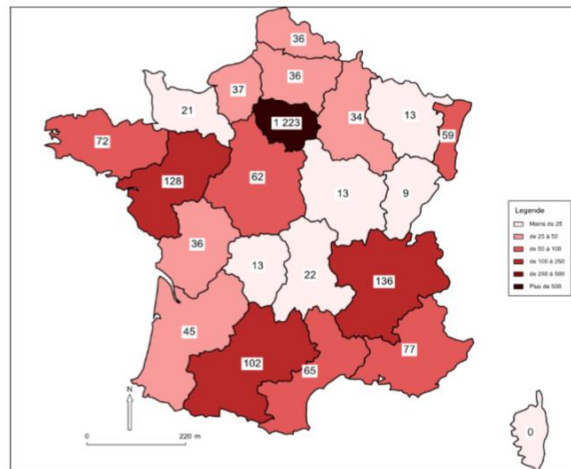


Figure 2. Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du centre National de Référence du Paludisme, France métropolitaine, année 2014, N= 2 999. Source : CNR paludisme, rapport d'activité, 2015.

1.2 Population pédiatrique

Parmi les cas de paludisme d'importation, environ 20% des cas concernent les enfants [3][6]. La quasi-totalité des cas pédiatriques de paludisme en France concerne les enfants de retour de zone d'endémie [7]. Il s'agit le plus souvent d'enfants nés en France se rendant en vacances dans le pays d'origine de la famille.

La répartition annuelle du paludisme est variable au cours de l'année avec un pic en septembre, qui correspond à la période de plus forte transmission dans les pays les plus fréquemment visités de l'Afrique de l'Ouest (saison des pluies), notamment à l'occasion des vacances scolaires. Un second pic de moindre importance est retrouvé en décembre et janvier (vacances d'hiver).

Entre 2000 et 2013 en Ile de France, le nombre d'enfants présentant un paludisme d'importation en France a diminué (moins 33 cas/an), puis a légèrement augmenté entre 2013 et 2016 (8 cas/an en moyenne) [8], les admissions en réanimation ont augmenté de 3% sur la même période [4].

Selon l'étude de Naudin réalisée dans le Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital Robert Debré, 27% des fièvres au retour d'Afrique sub-saharienne chez l'enfant correspondaient à un paludisme d'importation. De plus le paludisme était associé à une durée de séjour supérieure à 30 jours dans une zone endémique [9].

I.3 Zones de contamination

Les zones à risque de transmission, toutes espèces plasmodiales confondues, sont représentées sur la Figure 3.

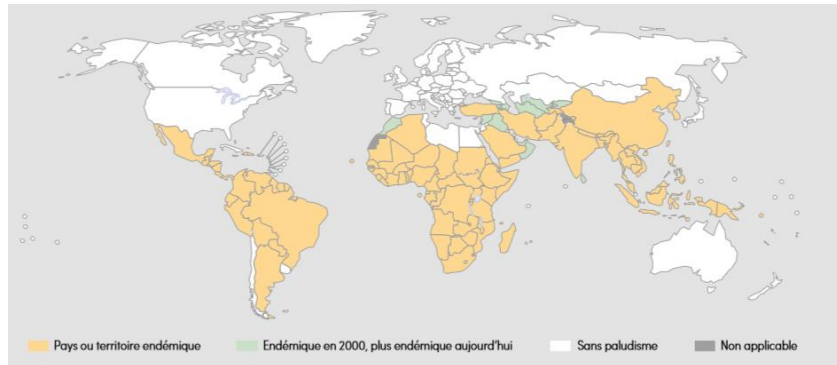


Figure 3. Pays où la transmission du paludisme est active, 2000 et 2015. Source: Rapport sur le paludisme dans le monde, Organisation Mondiale de la Santé, 2015

En France, les cas de paludisme d'importation sont principalement originaires d'Afrique de l'ouest (58,2% des cas), et plus particulièrement de Côte d'Ivoire (27,8%), du Cameroun (17,5%) et du Mali (9,1%) [2].

II- PHYSIOPATHOLOGIE, FORMES CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE DU PALUDISME DE L'ENFANT

II.1 Espèces plasmodiales et cycle

Chez l'Homme, cinq espèces de parasite du genre *Plasmodium* sont connues pour être responsables du paludisme:

- *P. falciparum* : l'espèce la plus répandue (90% des paludismes d'importation au retour d'Afrique intertropicale), responsable des formes graves et potentiellement létales de paludisme, dont la durée d'incubation est habituellement de 7 à 12 jours.

- *P. vivax* : d'une durée d'incubation de 15 jours environ, mais pouvant s'étendre jusqu'à 9 mois, et très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie.

- *P. malariae* : d'une durée d'incubation d'environ 3 semaines, responsable de fièvre quarte et parfois de néphropathies chroniques.

- *P. ovale* : principalement limité à l'Afrique centrale et l'Afrique de l'Ouest, entraîne une fièvre tierce bénigne, pouvant évoluer avec des rechutes (accès de reviviscence) à brève ou longue échéance. Son incubation peut durer jusqu'à 4 ans.

- *P. knowlesi* : parasite simien (macaque) de l'Asie du Sud-Est (Malaise, Indonésie, Philippines, Thaïlande essentiellement). Il s'agit de la 5ème espèce décrite récemment chez l'homme.

En France, *P. falciparum* représentait en 2014 86,2% des cas de paludisme d'importation, *P. ovale* 5,6 %, *P. malariae* 3,5% et *P. vivax* 2,8%. Un seul cas de paludisme à *P. knowlesi* a été notifié cette même année [2]. Cette répartition est représentative de la population migrante présente en métropole, majoritairement originaire des pays d'Afrique du Nord (où il n'y a plus de paludisme) et Sub-Saharienne.

Le parasite est transmis par la piqûre d'un moustique femelle du genre Anophèle (il existe également une possibilité de transmission congénitale ou transfusionnelle). Au cours du cycle du *Plasmodium* (Figure 4. ci-après), l'anophèle absorbe des formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium* lorsqu'elle pique un être humain. Le parasite va alors se multiplier puis se localiser dans les glandes salivaires du moustique avant d'être inoculé à un nouvel hôte lors d'une prochaine piqûre infectante.

Le développement du parasite est donc dépendant des conditions de vie et de reproduction de l'anophèle. Plusieurs conditions, notamment climatiques et environnementales (température, hygrométrie, activités humaines) sont nécessaires au développement de l'anophèle, ce qui explique que la transmission du parasite ne se produit actuellement qu'en zone tropicale.

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

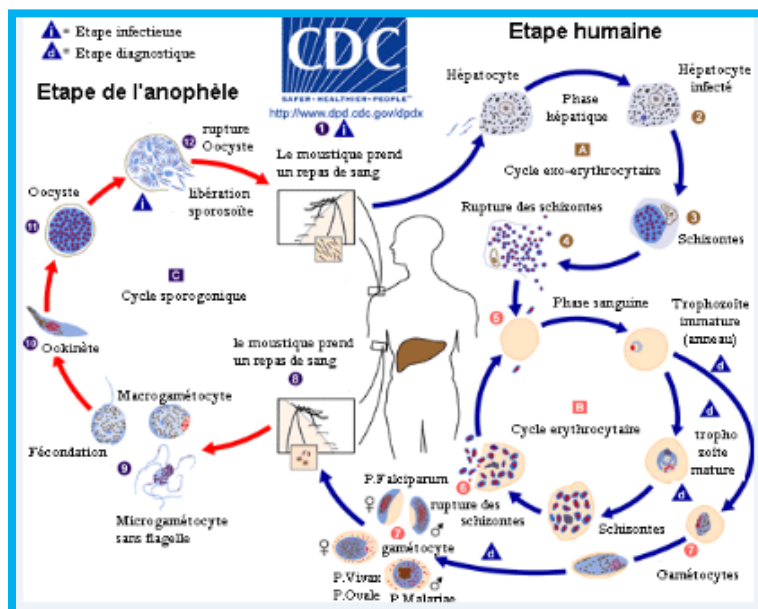


Figure 4. Cycle du *Plasmodium*. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Disponible sur <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology>

II.2 Facteurs conditionnant l'expression du paludisme chez l'enfant

L'expression clinique du paludisme est guidée par l'interaction de facteurs physiologiques, génétiques et environnementaux. La survenue d'un paludisme grave dépend d'une part, des facteurs de virulence propres au parasite et d'autre part, des facteurs de protection de l'hôte, innés et acquis.

II.2.1 Immunité acquise en fonction de l'âge

➤ A la naissance

Le nouveau-né présente une résistance naturelle à l'infection palustre qui repose sur deux facteurs essentiels : la transmission transplacentaire des anticorps maternels (anti-MGP1 p19) et la présence de l'hémoglobine F (HbF), défavorable au développement de *P.falciparum* dans les hématies. La rapide disparition des hématozoaires chez le nouveau-né explique les faibles densités parasitaires observées dans les infections palustres des premiers mois de vie [7].

➤ Chez le nourrisson

La disparition des anticorps maternels et le remplacement progressif de l'Hb F par l'Hb A expliquent en partie la perte de la protection des premiers mois de vie.

➤ Chez l'enfant

L'acquisition de l'immunité se fait différemment chez l'enfant selon son mode de vie. En zone d'endémie stable, l'immunité se met en place entre 6 et 10 ans, expliquant la rareté des décès au-delà de l'âge de cinq ans. Mais le caractère labile et incomplet de cette immunité nécessite des infections répétées.

En zone d'endémie instable, l'immunité s'acquiert plus lentement et les enfants sont plus à même de développer une forme grave du paludisme pendant, voire après l'adolescence.

L'enfant voyageur qui a vécu dans un pays endémique dans sa jeune enfance acquiert une immunité partielle ; cette immunité va diminuer avec le temps. La perte complète de l'immunité intervient dans un délai variable, qui n'a pas été scientifiquement établi.

L'étude réalisée par Bouchaud et al chez l'adulte a démontré que, dans le paludisme d'importation, les taux de parasitémie et les accès sévères étaient moindres chez les migrants Africains qui ne vivaient plus dans les zones d'endémie depuis plus de 4 ans, comparativement aux patients européens. Chez ces migrants, l'étude a révélé une persistance de l'immunité acquise après plusieurs années de non-exposition (moyenne de 14 ans) [8], également nommée immunité partielle à long terme [9].

II.2.2 Facteurs protecteurs génétiques

➤ Groupes sanguins

L'absence de déterminants antigéniques du groupe érythrocytaire Duffy protège contre *P. vivax*, ce qui explique la rareté de cette espèce plasmodiale en Afrique [10].

➤ Les hémoglobinopathies

Le gène de l'hémoglobine S confère une certaine protection contre le paludisme chez les enfants porteurs du trait AS [7]. Cette protection est liée aux difficultés de croissance du parasite dans les hématies contenant de l'Hb S et à une élimination plus rapide de ces hématies par la rate. L'effet protecteur de l'HbS a été étudié chez des enfants au Kenya, montrant une protection surtout visible chez les jeunes enfants de 2 à 16 mois, s'amointrissant par la suite, du fait de l'acquisition progressive d'une immunité antiparasitaire en zone de transmission élevée [11]. Les enfants drépanocytaires homozygotes présentent moins souvent des crises de paludisme que les hétérozygotes AS ou les enfants non drépanocytaires (AA), mais ces accès palustres sont souvent sévères et ils peuvent en outre déclencher une crise vaso occlusive [13].

La thalassémie confère également une certaine protection contre le paludisme, mais de façon plus limitée. Il en serait de même pour le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, dont le rôle protecteur est controversé [7].

II.2.3 Facteurs environnementaux

L'allaitement exclusif durant les 6 premiers mois de vie constitue un facteur relatif de protection. En effet, l'absence d'acide para-aminobenzoïque dans le lait maternel limite le développement du parasite qui en a besoin pour la synthèse de son ADN [10]. Cela n'est cependant pas suffisant pour protéger un nourrisson d'un accès palustre.

II.3 Accès simple

En France, plus de 85% des cas de paludisme d'importation chez l'enfant sont des accès simples [7].

La fièvre (ou histoire de fièvre), présente dans 90% des cas est **le signe cardinal** et doit alerter après un retour de voyage en zone d'endémie.

La fièvre peut être isolée, mais elle s'accompagne volontiers de divers symptômes :

- digestifs : nausées/vomissements le plus souvent, diarrhée plus rare, douleurs abdominales
- neurologiques : céphalées, fréquentes chez l'enfant en âge de s'exprimer
- généraux : asthénie variable, anorexie fréquente
- pulmonaires : toux
- rénaux : protéinurie inconstante et modérée

A l'examen physique, la splénomégalie et l'hépatomégalie sont très inconstantes. L'anémie, modérée à ce stade, a en général peu de traduction clinique.

La non spécificité des symptômes contribue à la difficulté de la démarche diagnostique.

II.4 Accès grave

L'accès palustre grave s'observe presque exclusivement avec *P.falciparum* (98% des cas en 2014).

Les formes graves de paludisme sont rares chez l'enfant voyageur et leur létalité est faible. Toutefois, chez l'enfant, un coma peut survenir en moins de douze heures et le décès en moins de vingt-quatre heures, et le retard diagnostique de paludisme d'importation est encore fréquent comme chez l'adulte.

Le paludisme grave est défini par l'association de trophozoïtes de *P.falciparum* dans le sang et d'au moins un critère de gravité de l'OMS révisés en 2000 (Tableau 1). Certains diffèrent de chez l'adulte de par leur seuil ou leur valeur pronostique.

Tableau 1. Fréquence et valeur pronostiques des critères 2000 de l'OMS définissant le paludisme grave chez l'enfant et l'adulte. Source : OMS2000

Chez un sujet le plus souvent fébrile, porteur de formes asexuées du *Plasmodium* à l'examen de sang
 Evaluée sur une échelle de + à +++ ; +/- indique une faible valeur pronostique ou une survenue peu fréquente.
 Observations dans les pays tropicaux, chez les autochtones.

Valeur pronostique		Manifestations cliniques ou résultats de laboratoire	Fréquence	
Enfants	Adultes		Enfants	Adultes
+	?	Prostration	+++	+++
+++	+	Trouble de la conscience	+++	++
+	++	Convulsions répétées	+++	+
+++	+++	Détresse respiratoire (acidose respiratoire)	+++	+
+++	+++	Œdème pulmonaire (radiologique)	+/-	+
+++	+++	Collapsus circulatoire (choc)	+	+
+++	+	Saignement anormal	+/-	+
++	+	Ictère	+	+++
+	+	Hémoglobinurie	+/-	+

Tableau 2. Signes de gravité du paludisme chez l'enfant. Source : OMS 2000

Signes de gravité du paludisme chez l'enfant (OMS 2000)
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la conscience (9 < score de Glasgow < 15 ou 2 < score de Blantyre < 5) • Neuropaludisme (score de Glasgow < 10 ou score de Blantyre < 3) • Convulsion > 1/24 h • Prostration • Ictère clinique ou bilirubinémie > 50 µmol/l • Collapsus : pression artérielle systolique < 50 mmHg chez l'enfant < 5 ans ; < 80 mmHg chez l'enfant > 5 ans • Syndrome de détresse respiratoire • Œdème pulmonaire radiologique • Anémie grave (Hb < 5 g/dl ; Ht < 15 %) • Hémorragie anormale (définition clinique) • Insuffisance rénale (diurèse < 12 ml/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge) • Hypoglycémie < 2,2 mmol/l • Acidose : pH < 7,25 ; bicar < 15 mmol/l ; lactates plasmatiques > 5 mmol/l • Hémoglobinurie macroscopique • Parasitémie > 4 % en région d'endémicité instable et chez le non-immun

Dans l'étude de Mornand en 2008, les facteurs indépendants prédictifs de survenue d'une forme grave du paludisme étaient également le jeune âge, un séjour effectué dans un pays sahélien et l'absence de chimioprophylaxie pendant le séjour [16].

II.5 Diagnostic

L'absence de certitude diagnostique ne doit pas faire retarder la prise en charge s'il existe une forte suspicion épidémiologique et clinique chez un patient présentant des signes de gravité.

II.5.1 Diagnostic biologique

La biologie est non spécifique mais certaines anomalies sont évocatrices du paludisme :

- l'anémie : fréquente, hémolytique
- la thrombopénie : plus rarement observée que chez l'adulte dans le paludisme d'importation, elle est d'intensité variable. Chez un enfant fébrile de retour des tropiques, elle doit faire évoquer un paludisme [17]. Dans le paludisme grave de l'enfant, elle a pu être corrélée au niveau de la parasitémie [18].
- l'augmentation de la bilirubine, peu fréquente chez l'enfant, est souvent secondaire à l'hémolyse intra-vasculaire.

La Protéine C Réactive (CRP) et la procalcitonine peuvent s'élever lors d'un accès palustre de façon variable sans préjuger de sa gravité.

II.5.2 Diagnostic parasitologique

Les examens parasitologiques doivent être réalisés en urgence en cas de suspicion de paludisme et vont confirmer le diagnostic.

➤ Le frottis sanguin :

C'est l'examen standard avec la goutte épaisse. Cette technique rapide permet l'identification de l'espèce (taille, forme, contenu des hématies) et le calcul de la parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées. Cette technique doit être réalisée en moins de 2 heures et nécessite un examinateur entraîné. De plus, le résultat varie en fonction du moment de prélèvement par rapport au cycle parasitaire.

Sa sensibilité est de 200 à 250 hématies parasitées/ μ l de sang.

➤ La goutte épaisse

La goutte épaisse est l'examen de référence en raison de sa bonne sensibilité (10-50 hématies parasitées/ μ l de sang). Elle permet rarement le diagnostic de l'espèce plasmodiale.

C'est un examen biologiste-dépendant.

➤ L'antigénémie palustre

C'est la détection des protéines spécifiques des hématozoaires. Les tests de diagnostic rapide (TDR) à l'aide de bandelettes réactives détectent l'antigène *histidine-rich protein 2* (HRP-2) spécifique de *P.falciparum* (seuil de 100 hématies parasitées/ μ l de sang) ou des enzymes non spécifiques de *P. falciparum* : lactate-déshydrogénase parasitaire (pLDH) et aldolase.

Leur sensibilité est supérieure à 95% en ce qui concerne *P. falciparum*, elle est nettement moins bonne pour les autres espèces. Ces tests peuvent rester positifs plus de 30 jours après guérison parasitologique, ce qui pose le problème des faux positifs mais permet un diagnostic rétrospectif de paludisme à *P.falciparum* [7].

En France, un TDR positif doit toujours avoir une confirmation parasitologique par frottis sanguin/goutte épaisse.

➤ L'amplification par PCR

Méthode très sensible et spécifique, avec notamment une excellente valeur prédictive négative, et pouvant détecter la présence du parasite même en cas de très faible parasitémie. Sa réalisation est fortement limitée par son coût élevé et son défaut d'accessibilité en raison de la nécessité de matériel spécifique.

II.6 Traitements du paludisme d'importation chez l'enfant

II.6.1 Le traitement du paludisme non compliqué

L'arrivée de nouvelles molécules comme l'atovaquone-proguanil ou les dérivés de l'artémisinine a simplifié la prise en charge thérapeutique du paludisme ces dernières années, avec moins d'effets secondaires que l'halofantrine ou la méfloquine jusqu'alors utilisés. Pour le traitement curatif de l'accès simple à *P. falciparum* chez l'enfant, six molécules par voie orale sont disponibles en France.

1) La quinine

La quinine par voie orale n'est en pratique plus utilisée chez l'enfant [2] à cause de son goût amer, de la longueur du traitement (7 jours) et des possibles effets secondaires regroupés sous le nom de cinchonisme (vertiges, troubles de la vision, nausées, céphalées, baisse de l'acuité auditive) pouvant conduire à l'arrêt prématuré du traitement. [15].

2) La méfloquine

La méfloquine (Lariam®) est utilisée chez l'enfant de plus de 3 mois et pesant plus de 5 kg, à la posologie totale de 25 mg/kg en trois prises espacées de 6 à 8 heures selon l'âge. Avant l'âge de 6

ans, les comprimés quadrisécables de 250 mg doivent être écrasés. Son goût amer et la fréquence de vomissements rend son usage difficile [7].

3) L'atovaquone-proguanil

L'association atovaquone-proguanil (Malarone®) était en 2014 la molécule la plus prescrite en France dans la prise en charge du paludisme d'importation sans critère de gravité chez l'enfant (42, 6%) [2]. L'atovaquone-proguanil peut être utilisé à partir de 5 kg et la prise quotidienne à la même heure pendant 3 jours doit être également associée à un repas riche en graisse. Les effets secondaires sont principalement digestifs (vomissements) et cutanés (éruption cutanée). La clairance parasitaire est significativement plus longue que celle observée avec l'halofantrine ou les dérivés de l'artémisinine.

4) L'halofantrine

L'halofantrine (Halfan®) présente plusieurs avantages : action rapide sur *Plasmodium*, traitement court de 12 heures, facilité d'utilisation chez l'enfant : galénique adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (suspension buvable au goût de banane, facile à absorber même pour un enfant nauséux).

Cette molécule a longtemps été utilisée en première intention chez l'enfant, mais le risque de cardiotoxicité (rare chez l'enfant) et de rechute, bien plus élevé, ont conduit les experts de la révision de la Conférence de consensus de 2007 à ne recommander l'halofantrine qu'en deuxième intention. L'halofantrine doit être donnée à distance d'un repas afin d'éviter un risque de surdosage. Un ECG doit être pratiqué avant initiation du traitement. Les contre-indications strictes à cet antipaludéen sont : antécédent familial de troubles du rythme cardiaque, antécédent personnel de cardiopathie congénitale, prise d'un médicament allongeant le QTc ou de méfloquine en curatif ou en préventif, toute anomalie de l'ECG. Depuis peu, l'halofantrine n'est plus commercialisée en France.

5) L'artéméther-luméfantrine

L'association artéméther-luméfantrine (Riamet®) dispose en France d'une AMM à partir d'un poids de 5 kg en traitement curatif des accès simples ou en relais de l'artésunate intra-veineux. Les comprimés doivent être écrasés ou dissous dans de l'eau chez l'enfant de moins de 6 ans. Le traitement est rapidement efficace mais avec un schéma d'administration relativement complexe (en 6 prises : H0, H8-12, H24, H36, H48 et H60) et nécessite la prise associée d'un repas riche en graisse. La tolérance est très bonne. Le risque de neurotoxicité de l'artéméther n'a pas été décrit chez l'homme aux doses thérapeutiques. Il ne semble pas exister de toxicité cardiaque cliniquement significative mais une vigilance sur le risque d'allongement du QTc est de rigueur. L'absence de galénique adaptée à l'enfant est le principal inconvénient.

6) La dihydroartémisinine-pipéraquline

La dihydroartémisinine-pipéraquline (Eurartésim®) dispose en France d'une AMM depuis mai 2012 à partir d'un poids de 5 kg et d'un âge de 6 mois en traitement curatif du paludisme non compliqué à *P. falciparum*. Ce traitement présente le double avantage d'une posologie simple (une prise quotidienne pendant 3 jours) et d'être prescrit à jeun.

Les effets indésirables sont rares. Le risque d'allongement du QTc, du fait de l'Ic 50 (concentration moyenne de médicaments pour inhiber 50% des canaux potassiques lors de la repolarisation cardiaque) bas de la pipéraquline, rend nécessaire la réalisation préalable d'un ECG. Les risques digestifs sont rares et difficiles à différencier de ceux dus au paludisme (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales).

Les études contrôlées réalisées en zone d'endémie palustre ont montré que la dihydroartémisinine-pipéraquline était non-inférieure à l'artéméther-luméfántrine sur le taux de guérison corrigé par PCR mesuré à J28 [20]. Son schéma curatif plus court en une seule prise quotidienne sur 3 jours pourrait améliorer l'adhérence des patients au traitement.

II.6.2 Prise en charge de l'accès grave

La quinine I.V. ne devrait plus être utilisée en France dans les formes graves. Lorsque l'artésunate IV n'est pas immédiatement disponible, on l'utilise en perfusion lente d'au moins quatre heures ou en continu, à la dose de 24 mg/kg/j de quinine base diluée, de préférence dans du sérum glucosé à 5%, pour une durée totale de 7 jours au maximum avec un relais oral dès que l'amélioration clinique le permet, sans dose de charge chez l'enfant [3]. La dose thérapeutique étant proche de la dose toxique, il convient d'être vigilant sur la prescription selon la spécialité utilisée (Quinimax® ou Surquina® en France) et de prélever une quininémie à partir de la 24ème heure. Les risques de cardiotoxicité et d'hypoglycémie nécessitent une surveillance rapprochée.

L'artésunate I.V. s'est révélé dans de nombreuses études plus efficace et mieux toléré que la quinine IV. Le Haut Conseil de la santé publique du 1^{er} février 2013 stipule que «l'artésunate I.V doit être le traitement de première intention du paludisme grave de l'enfant âgé de 18 mois à 15 ans, défini selon les critères de l'OMS ». L'artésunate est prescrit à la dose de 2,4 mg/kg chez l'enfant de plus de 20 kg et 3 mg/kg chez les moins de 20 kg, toutes les 12 heures le premier jour puis une fois par jour, avec un minimum de trois injections ou jusqu'à ce qu'un relais per os par artéméther-luméfántrine (de préférence) puisse être pris [21]. Un risque d'hémolyse secondaire retardée a été reporté et son apparition doit être surveillée à J3, J7, J14, J21 et J28.

Quel que soit le traitement antipaludéen utilisé, la surveillance d'un échec du traitement ou d'une rechute est nécessaire, avec un **suivi rigoureux à J3 ou J7 et J28** [3] [19].

III- PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME D'IMPORTATION

Les rôles du médecin généraliste, outre celui de soigner, sont ceux de coordonner les soins, d'orienter le patient dans le parcours de soins coordonnés, de gérer le dossier médical et d'assurer une prévention personnalisée [22].

La médecine du voyage est une discipline préventive qui prend une importance croissante dans la pratique de la médecine générale du fait de l'augmentation constante du nombre de voyageurs et de la fréquence des pathologies survenant au cours des voyages.

Voyager à l'étranger, notamment dans les pays en développement, représente en effet un risque sanitaire. Sur 100 000 voyageurs dans un pays en développement durant un mois :

- 50 000 auront un problème de santé durant leur voyage
- 8 000 devront voir un médecin
- 5 000 seront suffisamment malades pour devoir rester au lit
- 1 100 seront dans l'incapacité de travailler à l'étranger ou lors de leur retour
- 300 devront être admis à l'hôpital durant leur voyage ou à leur retour
- 50 devront être évacués
- 1 décèdera [23]

III.1 Avant le départ en voyage

III.1.1 Le recours au médecin généraliste

Par son statut de médecin référent et son accessibilité, le médecin généraliste est de plus en plus sollicité.

Dans l'étude de Genty et al, le médecin généraliste représentait la première source d'informations sur les risques sanitaires pour 60 % des 20 000 voyageurs interrogés. Les autres sources d'information, mais toujours en seconde intention, étaient les guides touristiques (42%), les sites Internet (33%), l'entourage (27%), le pharmacien (13%), les médias audiovisuels (13%) et la presse écrite [24].

Dans l'étude de Rovira menée en 2014 à l'aéroport de Roissy auprès de 360 voyageurs résidant en France et se rendant dans un pays en voie de développement, 64% avaient recherché des conseils pour leur santé avant leur départ. Le médecin généraliste avait été la principale source d'information pour 58% d'entre eux et **l'unique source d'information** pour 21% [22].

Les deux études précédemment citées concernent les voyageurs adultes. En 2016, l'étude d'Acquier s'est focalisée plus spécifiquement chez l'enfant voyageur et a démontré que 69% avaient consulté uniquement le médecin généraliste et 15% avaient bénéficié à la fois d'une consultation chez le généraliste et dans un centre de vaccinations pour voyageurs [26].

III.1.2 La spécificité de la prévention du paludisme

Le médecin généraliste est tout d'abord un acteur important dans la prévention du paludisme chez les voyageurs, à qui il doit délivrer une information personnalisée, en fonction de l'âge, de l'état de santé du patient, des modalités du voyage et du (des) pays visité(s).

Le choix de la chimioprophylaxie doit tenir compte :

- De l'enfant voyageur (âge, poids, antécédents personnels, traitement, précédente intolérance aux antipaludéens)
- Du voyage (pays mais aussi zones visités : résistance aux antipaludéens ; intensité de transmission ; conditions de vie ; durée et période du séjour)
- De l'évaluation des conditions socio-économiques (observance en fonction des modalités de prise, capacité financière) [21].

Outre la chimioprophylaxie, le médecin généraliste a pour rôle de conseiller **une protection anti vectorielle** adaptée au patient et à la zone d'endémie : moustiquaire imprégnée d'insecticide et répulsif cutané. Pour les enfants avant l'âge de la marche, l'utilisation de moustiquaire, de préférence imprégnée de perméthrine, sur les berceaux et les poussettes, reste la méthode la plus efficace [21].

Les modalités de la lutte anti vectorielle et de prescription de la chimioprophylaxie sont mises à jour et publiées chaque année dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS).

Les dernières recommandations de l'INVS de 2016 pour la prescription de la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte. Source: Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Institut National de Veille Sanitaire, 2016

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

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

L'accent devra être porté par le médecin sur la nécessité de bien conduire cette prophylaxie avant, pendant et après le voyage. Or, face à un patient d'origine africaine et supposé protégé contre le paludisme, les médecins semblent moins vigilants et prescrivent moins de chimioprophylaxie, alors que ces patients sont les plus affectés par le paludisme d'importation [27].

Pour les nouveau-nés et les nourrissons, la question de déconseiller le voyage en zone d'endémie se pose. L'étude de Ayache réalisée en 2012 auprès de médecins généralistes et de pédiatres du département des Hauts de Seine (92) sur les pratiques en terme de prévention du paludisme d'importation, montre que les pédiatres recommandent de ne pas voyager en zone d'endémie pour les enfants âgés de moins de 10 mois contre 18 mois pour le médecin généraliste [28]. Toutefois, ces conseils sont bien souvent sans effet lorsqu'il s'agit d'aller montrer le dernier-né à la famille restée au pays.

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale contre le paludisme. Ainsi le message de prévention délivré par le médecin généraliste ne doit pas uniquement porter sur les risques pendant le voyage, mais il doit également sensibiliser sur les symptômes pouvant apparaître après le retour. Il est ainsi recommandé de délivrer un message simple au patient : «**toute fièvre, isolée ou associée à d'autres symptômes, après le retour d'un séjour en zone d'endémie palustre, nécessite un avis médical urgent** ; il faudra alors mentionner le voyage récent».

Le rôle préventif du généraliste est donc crucial, puisqu'il s'agit de la principale, voire de l'unique source d'information des patients à propos du paludisme d'importation. Mais le médecin peut se heurter à la problématique non seulement de la compréhension mais aussi et surtout à la compliance des patients aux mesures préventives.

III.1.3 Les barrières socio-culturelles et financières

Les voyageurs concernés par le paludisme d'importation en France sont principalement d'origine africaine (76% des cas de paludisme d'importation en 2014). Les pays de contamination sont majoritairement situés en Afrique subsaharienne (96 %) [2].

L'étude de Wieten et *al*, au sein d'une population adulte de voyageurs en Afrique de l'Ouest, retrouvait comme **facteurs associés à une mauvaise prise de la chimioprophylaxie** [29] :

- Le jeune âge
- La longue durée du voyage
- Les voyageurs d'affaires
- Et l'antécédent d'un paludisme

Concernant la chimioprophylaxie, lorsqu'elle est correctement prescrite et achetée par le patient, l'observance reste médiocre.

Une étude française de 2007 montre que sur 191 patients français d'origine africaine, seulement 29% ont pris leur chimioprophylaxie de façon correcte, alors qu'ils étaient 94% à dire, avant le voyage, qu'ils prendraient leur traitement. Les raisons évoquées de cette faible compliance au traitement étaient la mauvaise perception du risque de la maladie avec pour conséquence la négligence ou l'arrêt de la chimioprophylaxie après le retour du voyage [12].

Parmi les raisons à l'origine de la **mauvaise perception du risque de paludisme**, on retrouve la notion d'immunité acquise. En effet, les familles dont les parents ont vécu en zone endémique de paludisme peuvent penser que leurs enfants ont une forme d'immunité acquise contre le paludisme [30]. Chez l'adulte d'origine africaine sub-saharienne ayant vécu en pays d'endémie, il a été effectivement démontré au sein d'une cohorte d'adultes au CHU de Bordeaux [12], une forme d'immunité partielle à long terme, caractérisée par des formes cliniques moins sévères de paludisme d'importation que chez le voyageur d'origine européenne. Il n'en est rien chez l'enfant d'origine sub-saharienne, vivant en France et se rendant en zone d'endémie. Car, pour générer une forme d'immunité à *Plasmodium falciparum*, il est nécessaire d'avoir une exposition régulière au parasite, notamment en résidant de manière prolongée dans une zone endémique à transmission stable [9].

Le **coût de la chimioprophylaxie** représente également un frein majeur à la bonne compliance au traitement. Quasiment aucun traitement antipalustre n'est pris en charge par le système de santé français. Le poids financier aura un impact d'autant plus négatif que la durée de séjour sera longue et que le nombre de voyageurs dans la même famille sera élevé.

Ainsi, une famille composée de 2 adultes et 2 enfants (pesant plus de 10kg) partant pour une période d'un mois devra déboursier 150 euros pour l'achat d'une chimioprophylaxie (sur la base de 15 euros/boîte d'atovaquone-proguanil dosage adulte et de 10 euros/boîte pour le dosage enfant).

Plusieurs études ont proposé un remboursement partiel ou total en vue de favoriser la prise d'antipalustre à titre prophylactique [31]. Par exemple dans l'étude internationale multicentrique sur 10 ans des cas de paludisme d'importation chez l'enfant dans les pays industrialisés de Stäger et al, une des préconisations des auteurs était le remboursement de la prévention du paludisme pour les voyageurs à faibles revenus se rendant dans une zone endémique du paludisme [32].

L'étude de Cavasino sur l'impact de la chimioprophylaxie sur la survenue d'un paludisme d'importation chez l'enfant suggère qu'une prophylaxie adaptée, même non parfaitement prise, a un impact significativement positif sur la présentation clinico-biologique à l'admission du paludisme d'importation ; notamment en diminuant la fréquence des critères de gravité OMS, comme le taux d'hyperparasitémie, mais en influençant également d'autres paramètres tels la thrombopénie sévère, la durée et le coût d'hospitalisation [31].

III.2 Au retour de voyage

Le médecin généraliste est le premier maillon du recours au soin pour les patients présentant de la fièvre, de retour ou non d'un voyage en zone tropicale. L'enfant fébrile représente 30% des motifs de ses consultations pédiatriques.

Il est ainsi capital, pour le médecin généraliste, de ne **pas méconnaître la notion de voyage**; ainsi, pour tout patient présentant un état fébrile, une information sur des antécédents éventuels de voyage doit être recherchée.

Cependant la fièvre n'est pas le seul symptôme rencontré au retour de zone tropicale. Selon une étude réalisée auprès de 43 médecins généralistes parisiens, la prise en charge de la fièvre au retour du voyage ne représente que 4% des pathologies du voyageur en médecine de ville, alors que d'autres pathologies seraient plus fréquemment rencontrées [33]:

- gastro intestinales : 35%
- respiratoires : 30 %
- dermatologiques : 11%

Ces résultats soulignent l'importance de la prise en charge des enfants ayant voyagé en zone d'endémie palustre. Dans le contexte du paludisme d'importation, l'enfant présente en effet un

tableau clinique évoquant plutôt une gastro-entérite. Surtout, il développe moins fréquemment que l'adulte des frissons, des arthralgies/myalgies, des céphalées, une hépatomégalie, une splénomégalie ou une jaunisse [34].

A noter également que l'allure caractéristique de la fièvre cyclique du paludisme chez l'adulte est retrouvée dans moins d'un quart des cas pédiatriques. L'enfant a plus de risques de développer une fièvre élevée (supérieure à 40°C) [5].

Pour le médecin généraliste, il est primordial de garder en tête que les signes et symptômes du paludisme peuvent être en partie masqués chez les enfants qui ont reçu une chimioprophylaxie ou un traitement inadapté [5].

La fièvre chez l'enfant, survenant au retour de zone tropicale, nécessite une évaluation précise et détaillée pour une prise en charge adaptée [33]:

- Les dates précises du voyage permettant de déterminer la période d'incubation. Par exemple, si les symptômes apparaissent au cours d'une période inférieure à 7 jours après la première exposition possible, le paludisme pourra être exclu.
- Le risque de paludisme est plus élevé pendant la saison des pluies, mais cela ne permet pas d'exclure la maladie si le pays a été visité en saison sèche.
- La durée du séjour augmente le risque infectieux.
- Le motif du voyage : les enfants rendant visite à leurs familles et proches sont nettement plus à risque.
- Les conditions de vie sur place
- La prophylaxie anti paludisme, chimique et mécanique

III.3 Retard diagnostique

Bien que le paludisme d'importation soit plus fréquent en France que dans les autres pays européens, il reste une affection rare dans l'activité d'un praticien libéral et même d'un pédiatre hospitalier, engendrant un risque de méconnaissance et de retard diagnostique [36].

Le risque a été évalué, en 2005, à 1 cas de paludisme importé pédiatrique par médecin généraliste tous les 3 ans en France métropolitaine [37] [38]. Ainsi, peu de professionnels libéraux sont formés à la médecine du voyage ou aux pathologies tropicales, ce qui augmente la probabilité d'un retard diagnostique [26].

Un tiers des enfants présentant un paludisme d'importation font l'objet d'un **retard de diagnostic**. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est de 3-4 jours, mais peut s'étendre jusqu'à 32 jours [13].

Ce retard peut trouver son origine parmi chacun des protagonistes de la prise en charge de l'enfant : le patient, le médecin, et le laboratoire.

➤ Le patient

Malgré une information médicale correctement délivrée avant le voyage, il arrive que les parents attendent plusieurs jours après les premiers symptômes avant de consulter. Ce délai est estimé à en moyenne à 3 jours (intervalle 0-11 jours) [30].

➤ Le médecin

Dans l'étude multicentrique de Chalumeau et *al*, le temps écoulé entre la première consultation et le diagnostic parasitologique était de 1.5 jours. 30% des médecins n'avaient pas évoqué le diagnostic de paludisme en première intention. Les cinq patients qui avaient été diagnostiqués sans délai avaient un taux de plaquettes significativement plus élevé (206 000 vs 118 541/mm³, p=0.008) [30].

Soit un **délai total de 4,5 jours** dans le diagnostic du paludisme chez l'enfant en additionnant le délai moyen du patient et du médecin.

➤ Le laboratoire

Le manque de microbiologistes avec des compétences en parasitologie dans le système ambulatoire français peut également contribuer à l'allongement du délai diagnostique. Dans les pays non endémiques pour le paludisme, le maintien de compétences techniques est rendu difficile du fait de la rareté d'échantillons positifs à *P. falciparum*. Cette réalité peut aboutir à un non diagnostic du paludisme, plus particulièrement en cas de faible densité parasitaire.

III.4 Difficultés rencontrées en médecine générale pour la prise en charge du paludisme d'importation chez l'enfant

Le retard diagnostique expose l'enfant atteint d'un paludisme d'importation à une atteinte plus sévère : anémie profonde, troubles neurologiques et risque de décès [32].

La complexité diagnostique du paludisme d'importation est majorée par le tableau clinique atypique chez l'enfant.

Une étude américaine réalisée par Adam retrouve une non évocation du diagnostic de paludisme d'importation dans presque 25 % des cas de patients consultant en ambulatoire ou aux urgences. Ce diagnostic erroné est plus fréquemment retrouvé chez l'enfant (43%) que chez l'adulte (13%). Ceci

peut s'expliquer par la présentation clinique chez l'enfant plus souvent associée à une pathologie gastro-intestinale [39].

- 46% avec des douleurs abdominales (versus 18% chez l'adulte)
- 41% avec de la diarrhée (versus 18% chez l'adulte)

Les autres diagnostics erronés retrouvés sont :

- Allergies
- Angine à streptocoque du groupe A
- Infections respiratoires hautes
- Syndrome viral

Le point de vue de la médecine ambulatoire a pu être relaté grâce à une enquête Connaissance, Attitude et Pratique menée auprès de médecins généralistes londoniens dans le contexte de prise en charge de population migrante ayant rendu visite à leur famille ou leurs proches au pays [36].

Les difficultés rencontrées en médecine générale pour la prise en charge du paludisme d'importation ont été les suivantes :

- **Le manque de confiance** à prodiguer des messages de prévention vis-à-vis des piqûres de moustiques
- **Le coût de la chimio prophylaxie**
- Les **voyages non programmés** (funérailles)
- La durée d'attente pour l'obtention d'un rendez-vous avec un généraliste
- La **courte durée de la consultation** en médecine générale (15-20 min)

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE

I. PATIENTS ET METHODES

I.1 Population étudiée

La population étudiée est constituée des enfants de 0 à 18 ans chez qui un paludisme a été diagnostiqué dans le Service d'Accueil des Urgences pédiatriques de l'hôpital de Robert Debré à Paris (19^{ème} arrondissement), entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2016, ET qui ont consulté un médecin de ville avant la consultation hospitalière.

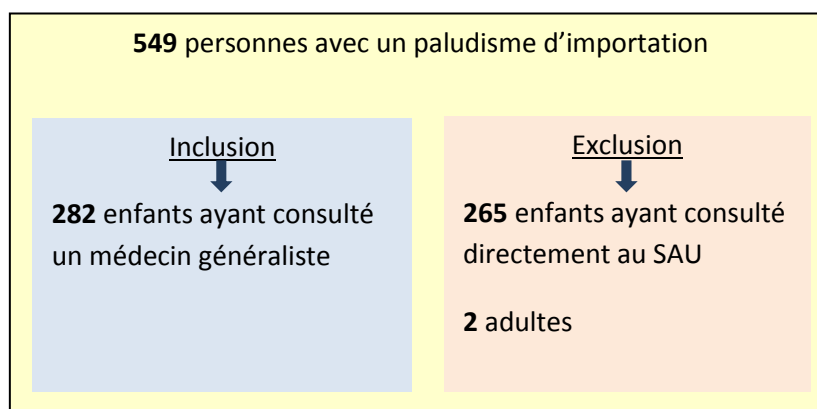


Figure 5. Diagramme représentant les critères d'inclusion et d'exclusion des personnes avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016

I.2 Ethique

Une déclaration auprès du Comité Local d'Ethique de l'hôpital Robert Debré a été réalisée préalablement à la réalisation du questionnaire.

L'autorisation de la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL) a été obtenue par le Centre National de Référence du Paludisme, organisme auprès duquel sont déclarés tous les cas de paludisme inclus dans cette étude.

I.3 Sources

Un questionnaire à destination des parents dont les enfants avaient un diagnostic confirmé de paludisme, a été élaboré par les référents pour le paludisme du service d'accueil des urgences à l'hôpital Robert Debré. Le questionnaire se trouve en Annexe.

Le questionnaire a été rempli par les internes et les médecins lors de la consultation au SAU de Robert Debré. Afin d'obtenir un taux de remplissage à 100% de toutes les variables, les données

manquantes du questionnaire ont été recueillies lors du suivi à J3, J7 ou J28 par le médecin référent paludisme.

Les données de la prise en charge ambulatoire des enfants ont été recueillies au sein des dossiers médicaux dans la partie histoire de la maladie.

I.4 Etude statistique

Les données ont été rendues anonymes et ont été colligées sur une base Excel.

Une analyse descriptive rétrospective a été effectuée. Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne (déviatoin standard) et sous forme de médiane [extrêmes]. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de fréquences (pourcentages).

Une stratification en classe a permis de transformer certaines variables continues en variables catégorielles. Cette procédure a été appliquée aux variables suivantes :

- L'âge
- Le taux de parasitémie
- Le taux d'hémoglobine
- Le nombre de plaquettes

II. RESULTATS

II.1 Population étudiée

II.1.1 Genre

Les enfants avec un paludisme d'importation qui ont consulté à l'hôpital Robert Debré étaient à 56% de sexe masculin et 44% de sexe féminin. Le sexe ratio garçon/fille est donc de 1,27.

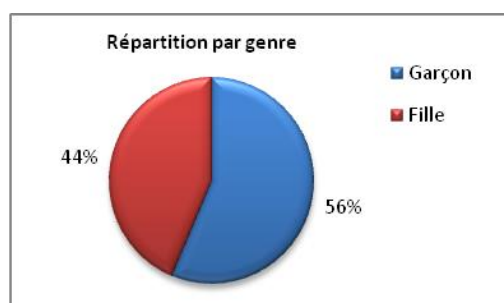


Figure 6. Répartition par genre des enfants avec un paludisme d'importation, à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016

II.1.2 Age

L'âge moyen des enfants avec un paludisme d'importation est de **8,5 ans**. La tranche d'âge des 10-14 ans est la plus importante avec 34% des enfants (soit 95 enfants). L'âge médian global est de 8,4 ans

et l'écart de type de 4,6 ans. L'enfant le plus jeune est âgé de 7 mois et le plus âgé de 17 ans et 2 mois.

La tranche des enfants de moins de 5 ans représente 30% des enfants, et s'avère être la 2^{ème} tranche par son importance. Cette population s'avère la plus à risque de développer un paludisme sévère.

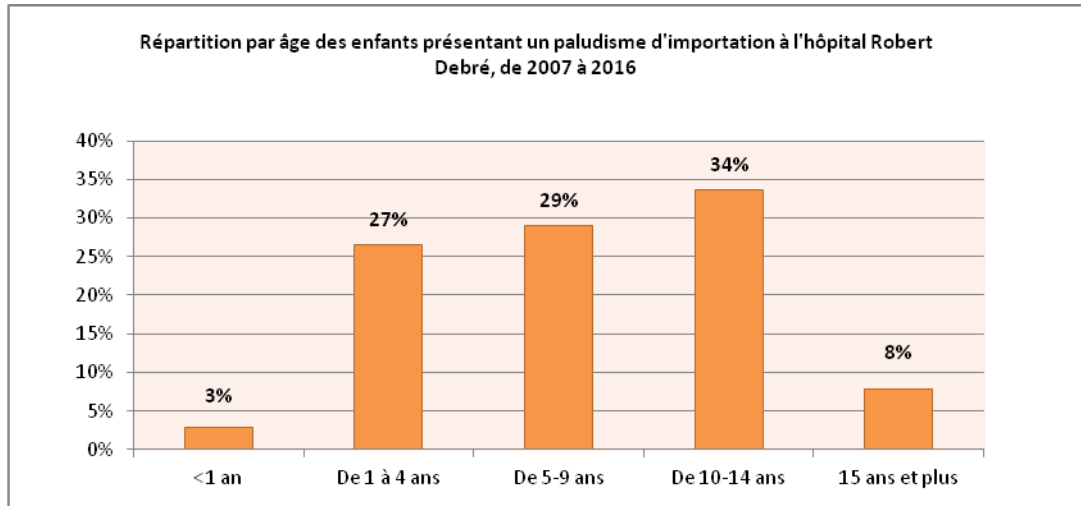


Figure 7. Répartition par tranche d'âge des enfants avec un paludisme d'importation, à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016.

II.1.3 Antécédent de paludisme

Parmi les 282 enfants inclus dans l'étude, **28,7%** présentent un **antécédent de paludisme** dont plus des 2/3 au cours du même voyage.

Tableau 4. Antécédent de paludisme parmi les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, de 2007 à 2016

Antécédent de paludisme		
Oui	81	28,7%
Non	175	62,1%
Pas d'information	26	9,2%
	282	100,0%

Au cours du même voyage		
Oui	56	69,1%
Non	19	23,5%
Pas d'information	6	7,4%
	81	100,0%

II.2 Données épidémiologiques

II.2.1 Nombre de cas

Le nombre de cas représente le nombre d'enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré et qui ont au préalable consulté un médecin généraliste.

En 2007 et 2008, le nombre de cas de paludisme d'importation était respectivement de 46 et 47 enfants.

De 2009 à 2012, une diminution régulière du nombre de cas de paludisme d'importation est observée avec une stabilisation autour d'une vingtaine de cas entre 2013 et 2016 :

- 2013 : 21 enfants
- 2014 : 18 enfants
- 2015 : 22 enfants
- 2016 : 17 enfants

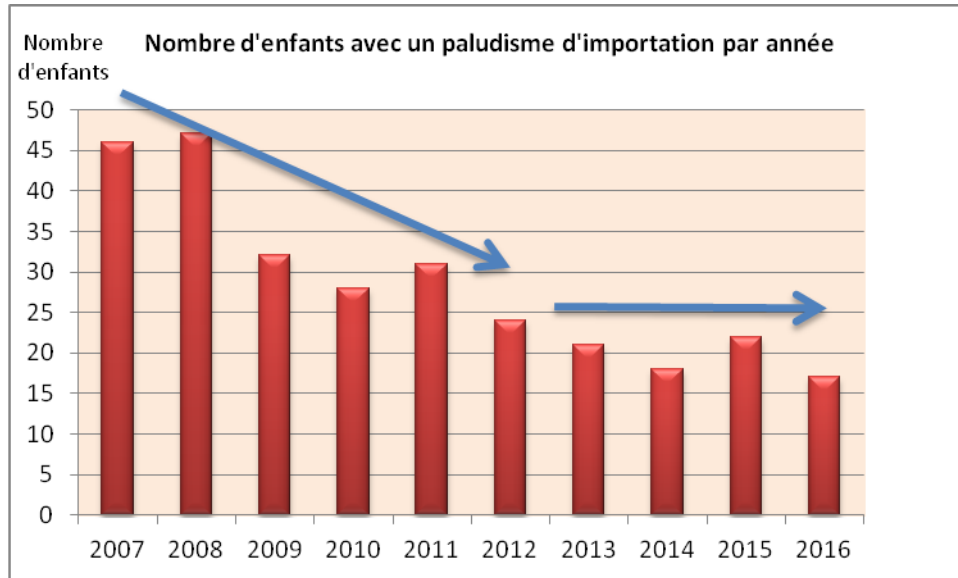


Figure 8. Nombre d'enfants par année avec paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016 (N=282)

II.2.2 Lieu de contamination

A l'hôpital Robert Debré, les enfants avec un paludisme d'importation ont majoritairement voyagé dans les trois pays suivants: 38,7% en **Côte d'Ivoire**, 16% au **Mali** et 11,6% au **Cameroun**.

Au total, **91,1% des enfants** ont été contaminé lors d'un séjour en **Afrique sub-saharienne**.

Les voyages incluant plusieurs pays concernent 5% des enfants. Il s'agit, en général, d'enfants dont les parents sont originaires de deux pays d'Afrique sub-saharienne.

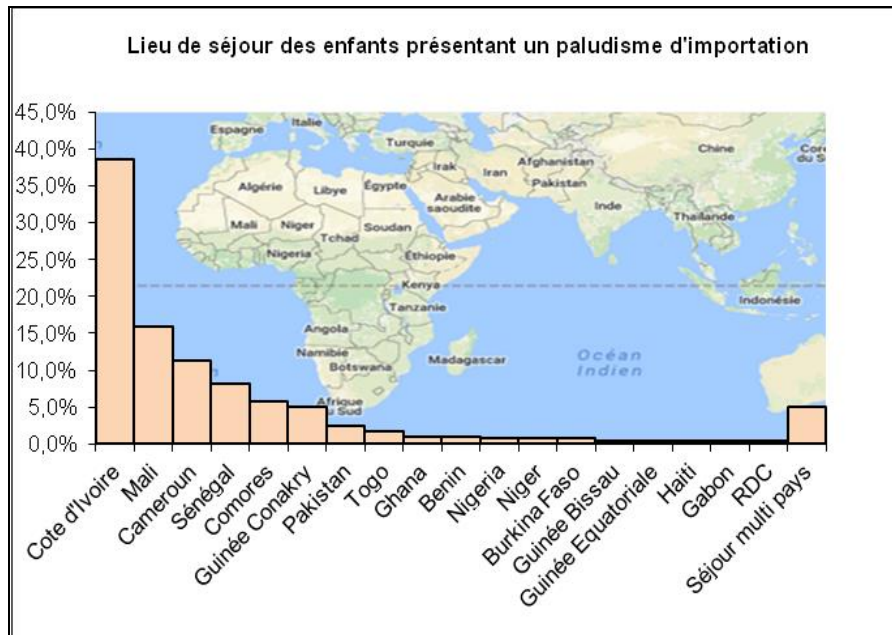


Figure 9. Lieu de séjour des enfants avec un paludisme d'importation à Robert Debré de 2007 à 2016 (N=282)

II.2.3 Durée de séjour

La durée moyenne de séjour est de **48 jours**. Sur les 282 cas, ont été exclus les enfants nés en zone d'endémie et en voyage en France, ainsi que les enfants ayant séjourné en zone d'endémie plus de 6 mois (N=237).

II.2.4 Type de séjour

Les enfants ayant voyagé en zone d'endémie palustre ont séjourné à **60%** en **zone urbaine** et 29% à la fois en zone urbaine et rurale. Pour ces derniers, la visite de la famille vivant dans les villages explique la raison du déplacement en zone reculée.

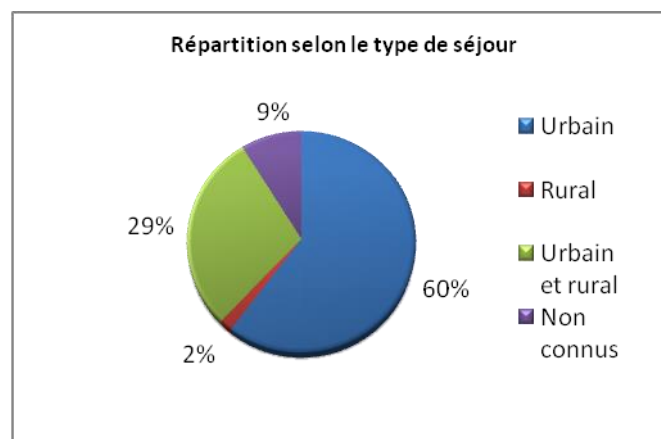


Figure 10. Types de séjour des enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016.

II.2.5 Répartition saisonnière

Le pic de fréquentation des consultations pour le paludisme d'importation chez l'enfant se situe **entre fin août et mi-octobre**, ce qui correspond au retour de vacances en zone d'endémie. Dans une moindre proportion on note une légère augmentation des cas en janvier, correspondant aux vacances de fin d'année.

La répartition saisonnière du paludisme d'importation est plus marquée en 2007 et 2008 qu'en 2016, probablement en raison du nombre d'enfants atteints plus élevé en 2007 et 2008 (respectivement N=46 et N=47) qu'en 2016 (N=17).

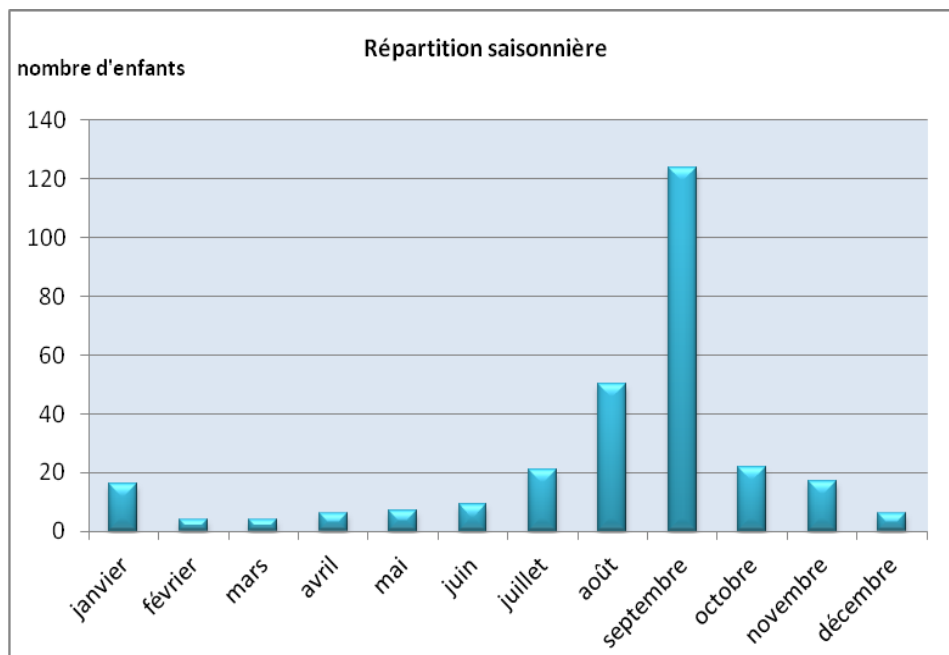


Figure 11. Répartition saisonnière du nombre de cas de paludisme d'importation chez l'enfant à Robert Debré, de 2007 à 2016

II.3 Mesures préventives

II.3.1 Consultations avant le départ

A peine plus de la moitié des enfants, soit **50,7%** (143 enfants), présentant un paludisme d'importation, ont bénéficié d'une **consultation avant le départ**, que ce soit chez le médecin traitant, le pédiatre ou en centre de vaccination internationale.

Tableau 5. Enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016, ayant bénéficié d'une consultation avant le départ en voyage

Consultations avant le départ (N=282)		
Oui	143	50,7%
Non	62	22,0%
Pas d'information	77	27,3%
	282	100,0%

II.3.2 Protection anti vectorielle

En interrogeant les parents des enfants avec un paludisme d'importation, **48%** (136 enfants) d'entre eux déclarent **ne pas avoir utilisé de moustiquaire** pour leur enfant durant leur séjour.

Parmi les **44%** (123 enfants) de parents affirmant avoir **protégé leur enfant avec une moustiquaire**, certains avouent l'avoir fait de manière irrégulière, et d'autres précisent que la moustiquaire n'était pas imprégnée d'insecticide, ou en mauvais état d'utilisation.

Pour 23 enfants, l'information sur l'utilisation de la moustiquaire n'a pas pu être recueillie.

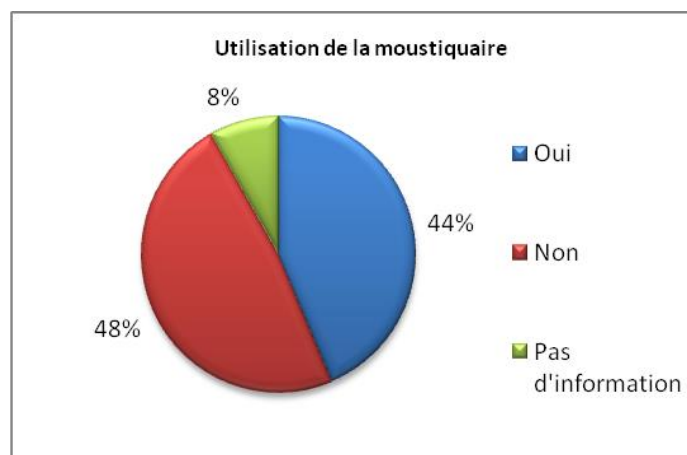


Figure 12. Utilisation de la moustiquaire parmi les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016 (N=282)

Concernant la lutte anti-vectorielle, les parents ont également été interrogés sur l'utilisation des répulsifs cutanés chez leurs enfants. Les parents répondent à **47,2%** avoir utilisé de **manière régulière ou irrégulière des répulsifs cutanés**.

Tableau 6. Utilisation des répulsifs cutanés parmi les enfants avec un paludisme d'importation entre 2007 et 2016, à l'hôpital Robert Debré (N=282).

Utilisation des répulsifs cutanés		
Oui	133	47,2%
Non	124	44,0%
Pas d'information	25	8,9%
	282	100,0%

II.3.3 Chimio prophylaxie et son observance

Parmi les 282 enfants présentant un paludisme d'importation inclus dans l'étude, **68,4%** (soit 193 enfants) ont eu une **chimio prophylaxie prescrite** avant le départ en zone impaludée.

Les traitements prescrits pour la prophylaxie anti paludéenne chez l'enfant sont principalement la méfloquine (Lariam®) à 25% et l'atovaquone-proguanil (Malarone®) à 20%. A noter que la chloroquine seule (Nivaquine®) ou associée à du proguanil (Paludrine®), représente au total 23% des prescriptions de chimio prophylaxie.

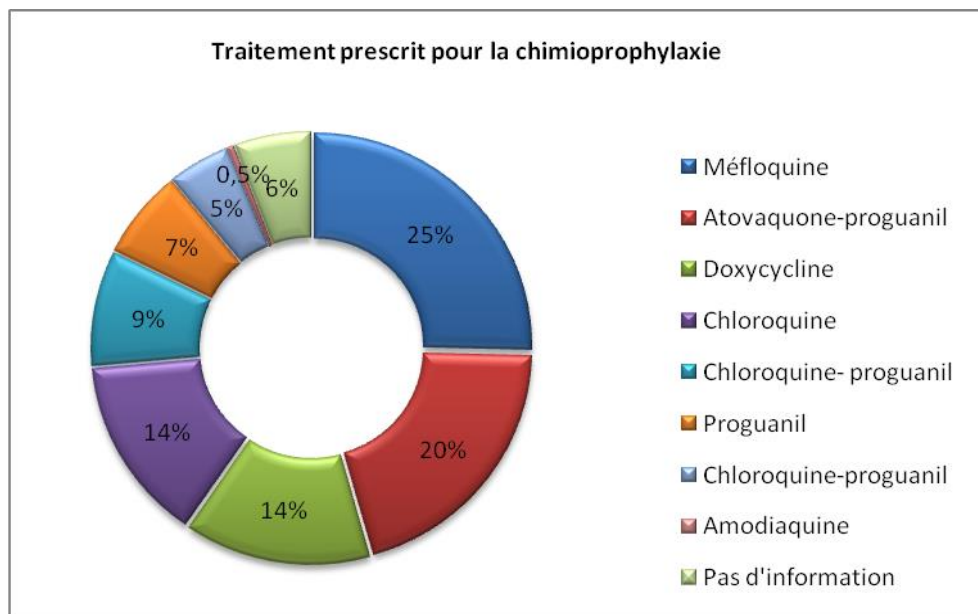


Figure 13. Chimio prophylaxie prescrite aux enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016

Concernant l'administration aux enfants du traitement prophylactique, **84,5%** des parents avouaient une **mauvaise observance**. Il s'agit principalement de l'arrêt du traitement dès le jour du retour de l'enfant en France. Dans quelques cas, les parents déclarent également une administration irrégulière du traitement au cours du séjour.

II.4 Diagnostic parasitologique et biologique

II.4. 1 Délai diagnostic

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic parasitologique fait à l'hôpital Robert Debré est **6,5 jours**.

Ont été exclues les valeurs dont les durées sont supérieures à 1 mois, soit 18 enfants.

II.4.2 Espèce plasmodiale

Parmi les 282 enfants avec un paludisme d'importation, 240 enfants (soit **85%**) étaient **infectés par *Plasmodium falciparum***. La proportion des infections avec *Plasmodium ovale*, *P. malariae* et *P. vivax* sont respectivement 6%, 5% et 2%.

Huit co-infections ont été observées :

- 6 infections initialement diagnostiquées à *Plasmodium falciparum*
 - 4 co-infections avec *Plasmodium ovale*
 - 1 co-infection à *Plasmodium vivax*
 - 1 co-infection dont l'espèce de *Plasmodium* n'a pas été renseignée
- 2 infections initialement diagnostiquées à *Plasmodium malariae*, toutes deux co-infectées à *Plasmodium falciparum*.

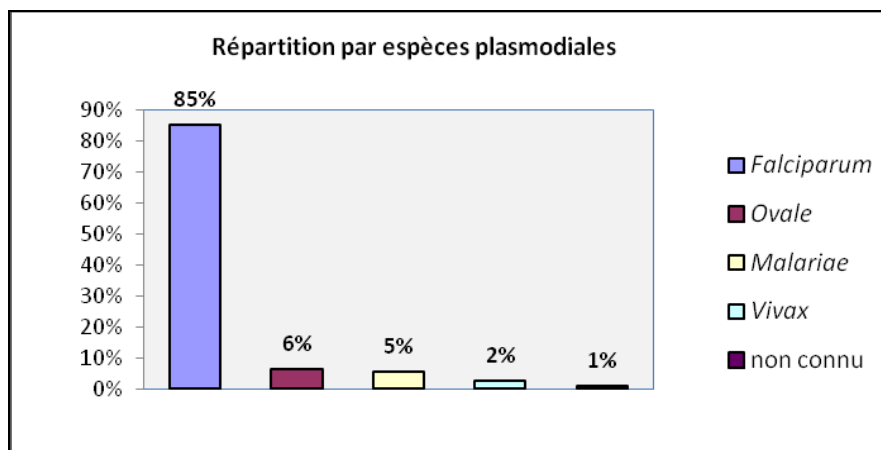


Figure 14. Répartition par espèces plasmodiales des enfants avec un paludisme d'importation entre 2007 et 2016 à l'hôpital Robert Debré

II.4.3 Parasitémie

Le **taux de parasitémie**, déterminé par le frottis/goutte épaisse au laboratoire de parasitologie de Robert Debré, est réparti comme suit pour les 282 enfants avec un paludisme d'importation :

- **<1%** : 122 enfants (**43,3%**)
- de 1 à moins de 4% : 109 enfants (38,7%)
- de 4 à moins de 10% : 35 enfants (12,4%)
- de 10 à moins de 15% : 6 enfants (2,1%)
- 15% et plus : 6 enfants (2,1%)

Pour 4 enfants, le taux de parasitémie était non connu.

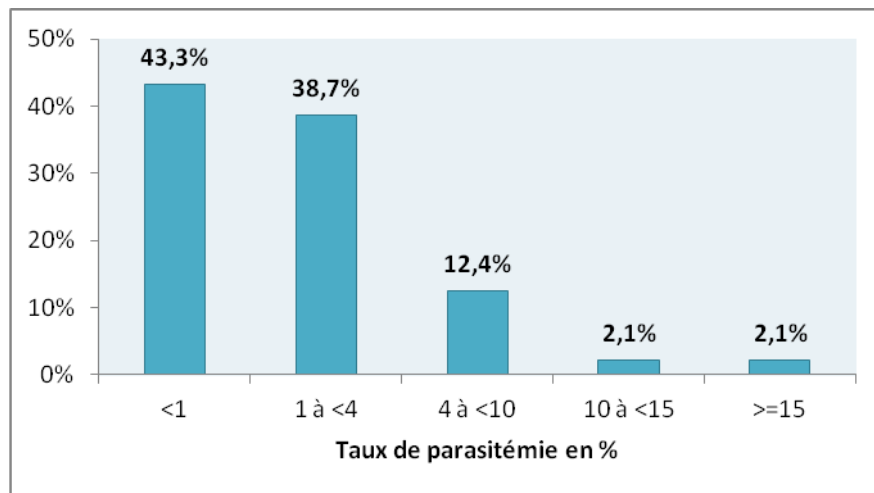


Figure 15. Répartition du taux de parasitémie (en %) à l'admission pour les 282 enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016

II.4.4 Bilan biologique

➤ Le taux de plaquettes à l'admission

Le **taux de plaquettes** (nombre de plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$) à l'admission pour les 282 enfants inclus dans l'étude, est le suivant :

- $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$: 26 enfants soit 9,2%
- Entre 50 et moins de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$: 70 enfants soit 24,8%
- Entre 100 et moins de $150 \times 10^3/\text{mm}^3$: 61 enfants soit 21,6%
- **$150 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou plus** : 104 enfants soit **36,9%**

Vingt enfants n'ont pas pu avoir une thrombocytémie déterminée. Dans la majorité des cas, des plaquettes en amas ont été retrouvées sur le prélèvement.

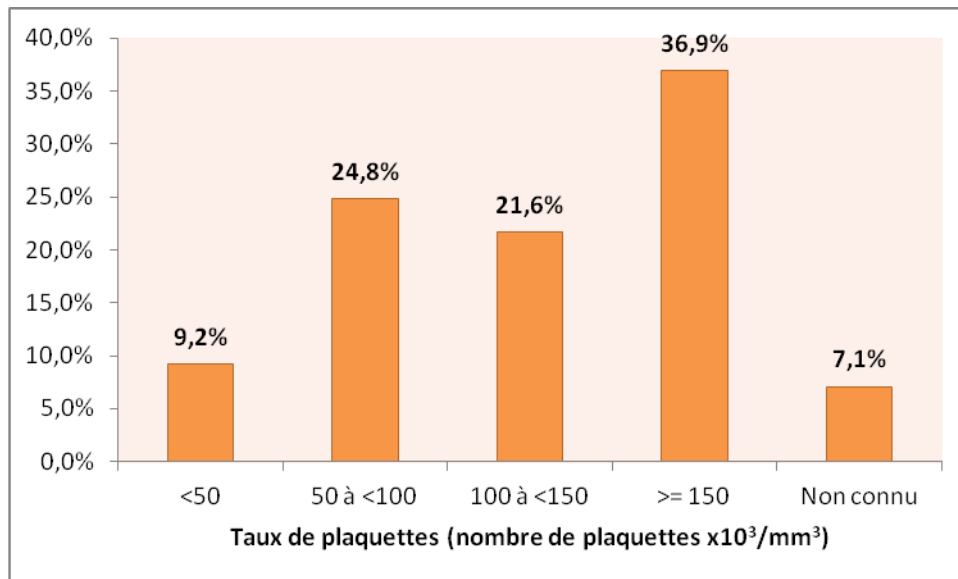


Figure 16. Le taux de plaquettes à l'admission des 282 enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016

➤ Le taux d'hémoglobine à l'admission

Pour les 282 enfants présentant un paludisme d'importation, le **taux d'hémoglobine** a été recherché et il est réparti comme suit :

- 1 seul enfant à un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dL : 4,7 g/dL
- 119 enfants ont un taux d'hémoglobine **entre 5 et moins de 10 g/dL**, soit la majorité des enfants : **42,2%**
- 103 enfants présentent un taux d'hémoglobine entre 10 et moins de 12 g/dL, 36,5% des enfants
- 56 enfants ont un taux supérieur ou égal à 12 g/dL, soit 19,9% des enfants avec un taux normal

Seuls 3 enfants n'ont pu avoir un taux d'hémoglobine déterminé.

On note ainsi qu'un seul enfant présente un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dL, ce qui entre dans les critères de gravité de l'OMS.

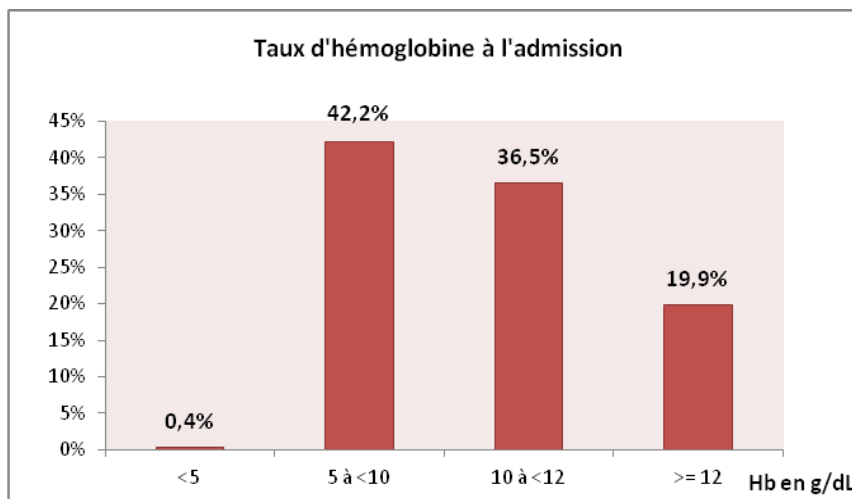


Figure 17. Taux d'hémoglobine à l'admission pour les enfants présentant un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016

II.5 Prise en charge ambulatoire initiale

II.5.1 Modalités de prise en charge

Les 282 enfants avec un paludisme d'importation ont, préalablement à la consultation au service d'accueil des urgences de Robert Debré, consulté un médecin en ville.

L'attitude diagnostique des praticiens en ville a été la suivante :

- Pour 128 enfants (**45,4%**), le médecin n'a **pas évoqué le diagnostic du paludisme**
- Pour 56 enfants (19,9%), le médecin a suspecté un paludisme d'importation et a directement adressé l'enfant au SAU de Robert Debré
- Pour 73 enfants (25,9%), le médecin a fait le diagnostic clinique, et obtenu une confirmation parasitologique, puis a adressé l'enfant au SAU de Robert Debré
- Pour 23 enfants (8,2%), une consultation a eu lieu en ville complétée par un frottis/goutte épaisse retrouvé négatif. Dans ce cas, les parents se sont présentés au SAU de Robert Debré devant la persistance et/ou l'aggravation des symptômes
- Pour 2 enfants (0,7%), le médecin a adressé l'enfant au SAU de Robert Debré pour des raisons autres que le paludisme (déshydratation sur gastro-entérite pour l'un et fatigue pour le second).

Au total, dans **54% des cas**, le médecin de ville a émis le **diagnostic du paludisme** au cours de la consultation.

Tableau 7. Modalités de prise en charge par le médecin de ville des enfants avec un paludisme d'importation avant la consultation à l'hôpital Robert Debré, de 2007 à 2016

Prise en charge par le médecin de ville (N=282)		
Diagnostic non évoqué	128	45,4%
Adressé directement à RDB* pour suspicion paludisme	56	19,9%
Diagnostic confirmé par bilan en ville + adressé à RDB*	73	25,9%
Bilan négatif lors de la 1ère consultation en ville	23	8,2%
Diagnostic non évoqué + adressé à RDB*	2	0,7%

54,0%

*Hôpital Robert Debré

II.5.2 Délai diagnostique

Le délai de diagnostic représente le temps entre l'apparition des symptômes et le diagnostic parasitologique fait à l'hôpital Robert Debré.

- Lorsque le diagnostic de paludisme d'importation n'a pas été évoqué par le médecin de ville (N=128), le délai moyen de diagnostic est de **7,2 jours**.
- Pour les 53 enfants qui ont consulté le médecin généraliste et qui ont été directement adressé à l'hôpital Robert Debré pour suspicion de paludisme d'importation, le délai moyen de diagnostic est de **3,7 jours**.
- Dans le cas où le médecin de ville a confirmé son diagnostic de paludisme d'importation par un frottis/goutte épaisse positif réalisé en ville (N=68), le délai moyen de diagnostic est de **6 jours**.
- Le diagnostic de paludisme d'importation a été initialement infirmé par un résultat négatif de frottis/goutte épaisse fait en ville, pour 19 enfants. Le délai moyen diagnostique pour ces enfants est de **11,2 jours**.
- Deux enfants ont été adressés à l'hôpital Robert Debré pour des motifs autres qu'une suspicion de paludisme (gastro-entérite aiguë pour l'un et était de fatigue pour le second). Le délai diagnostique moyen pour ces 2 enfants est de **10 jours**.

Les valeurs supérieures à 30 jours ont été exclues, soit 18 enfants (N=264).

Tableau 8. Délai moyen de diagnostic en fonction de la prise en charge par le médecin de ville, pour les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016

Type de prise en charge	N	Délai moyen de diagnostic (jours)
Diagnostic non évoqué	122	7,2
Adressé directement à RDB* pour suspicion paludisme	53	3,7
Diagnostic confirmé par bilan en ville+ adressé RDB*	68	6
Bilan négatif lors de la 1ère consultation	19	11,2
Diagnostic non évoqué + adressé à RDB*	2	10
	264	6,5

*Hôpital Robert Debré

II.5.3 Les diagnostics évoqués en ville

Lorsque le diagnostic de paludisme d'importation n'a pas été évoqué lors de la consultation en ville (N=128), les 3 principaux diagnostics alors émis sont :

- **Syndrome fébrile** pour 41 enfants (**32%**), incluant fièvre+/-frissons+/-sueurs+/-fatigue
- **Gastro-entérite** pour 36 enfants (**28,1%**) comprenant vomissements +/-diarrhée+/-fièvre
- **Infection ORL** pour 30 enfants (**23,4%**), dont 15 enfants avec une angine, 8 enfants avec une rhino-pharyngite ou rhinite et 7 enfants avec une otite moyenne aiguë.

Pour 3 enfants, le diagnostic fait en ville n'a pas pu être recueilli (barrière linguistique, pas de carnet de santé).

Le détail de tous les diagnostics est décrit dans le tableau ci-après.

Tableau 9. Répartition des diagnostics faits par le médecin de ville (paludisme non évoqué), pour les enfants avec paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré, entre 2007 et 2016 (N=128)

Répartition des diagnostics faits par le médecin de ville (N=128)		
Syndrome fébrile (fièvre, frissons, sueurs)	41	32,0%
GEA (vomissements +/- diarrhées)	36	28,1%
Infection ORL	30	23,4%
Angine	15	11,7%
rhino-pharyngite*	8	6,3%
OMA	7	5,5%
Syndrome grippal	6	4,7%
Céphalées	3	2,3%
Bronchite	2	1,6%
Hémopathie	2	1,6%
Poussées dentaires	2	1,6%
Autres	3	2,3%
Appendicite	1	0,8%
Origine gynécologique	1	0,8%
Gale	1	0,8%
Non connus	3	2,3%

II.5.3 Traitements prescrits

Lorsque le médecin de ville n'a pas évoqué le diagnostic de paludisme chez l'enfant (N=128), le type de traitement prescrit a été :

- majoritairement un **traitement symptomatique** pour 67 enfants (**52,3%**), le plus souvent à base d'anti pyrétique, anti diarrhéique et anti émétique.

- Pour 43 enfants (**33,6%**), un **traitement antibiotique** plus ou moins un traitement symptomatique
- Aucun traitement pour 12 enfants (9,4%)

Il n'a pas été possible de retrouver le traitement prescrit pour 6 enfants.

Tableau 10. Type de traitements prescrits par le médecin de ville, quand le diagnostic de paludisme n'est pas évoqué, pour les enfants avec un paludisme d'importation à Robert Debré entre 2007 et 2016

Traitement prescrit par médecin de ville quand le diagnostic n'est pas évoqué (N=128)		
Antibiotique +/- traitement symptomatique	43	33,59%
Traitement symptomatique seul	67	52,34%
Aucun	12	9,38%
Non connu	6	4,69%

II.6 Prise en charge hospitalière

II.6.1 Type de prise en charge

Parmi les 282 enfants, 134 enfants (**47,5%**) ont été pris en charge au SAU de Robert Debré pour un paludisme d'importation **sans nécessiter une hospitalisation**.

Parmi 148 enfants hospitalisés, **82,3%** ont été hospitalisés dans le service **d'hospitalisation de courte durée**, principalement pour :

- traitement par halofantrine
- surveillance de bonne tolérance du traitement dans contexte de vomissements
- anémie
- asthénie

Tableau 11. Modalités de prise en charge à l'hôpital Robert Debré pour les enfants un paludisme d'importation entre 2007 et 2016

Prise en charge à Robert Debré (N=282)			
Retour à domicile		134	47,5%
Hospitalisé	Service porte	122	43,3%
	Service médical	17	6,0%
	Réanimation	9	3,2%

II.6.2 Traitement instauré

Parmi les 282 enfants pris en charge à l'hôpital Robert Debré pour un paludisme d'importation, les traitements reçus se répartissent comme suit :

- **atovaquone proguanil** (Malarone®) : 39,7 % (112 enfants)

- **pipéraquline-arténimol (Eurartésim®) : 23,0%** (65 enfants).
- **halofantrine (Halfan®) : 17%** (48 enfants)
- **chloroquine (Nivaquine®) : 11,3 %** (32 enfants)
- **artéméther-luméfántrine (Riamet®) : 5%** (14 enfants)
- **quinine intra-veineuse : 2,5%** (7 enfants)
- **artésunate intra-veineux : 0,7%** (2 enfants)

Pour 2 enfants, le traitement administré n'a pu être identifié.

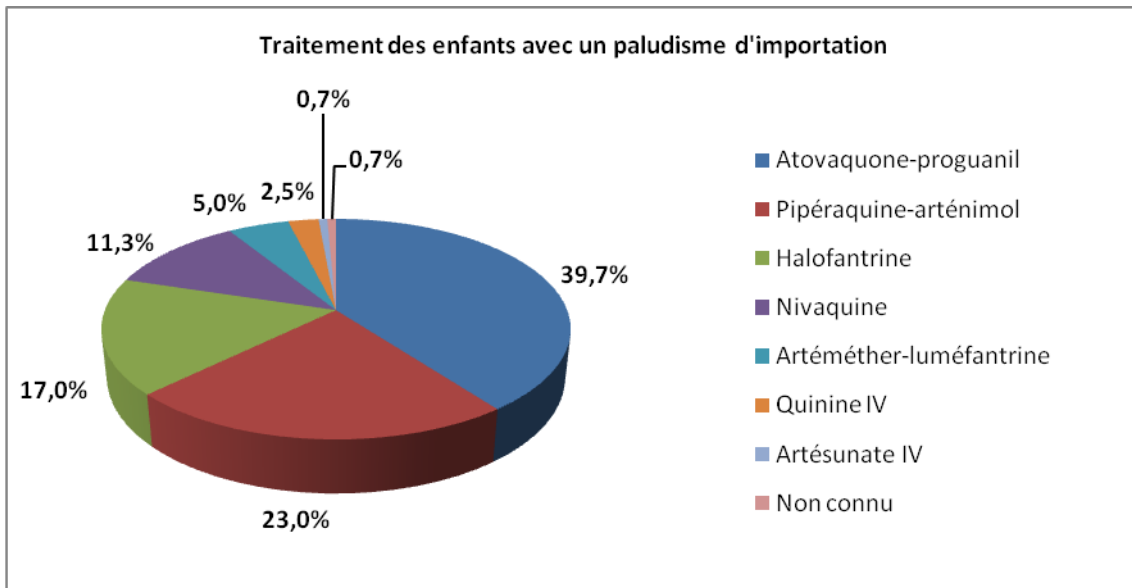


Figure 18. Traitement antipaludéen prescrit à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016, aux enfants avec un paludisme d'importation (N=282)

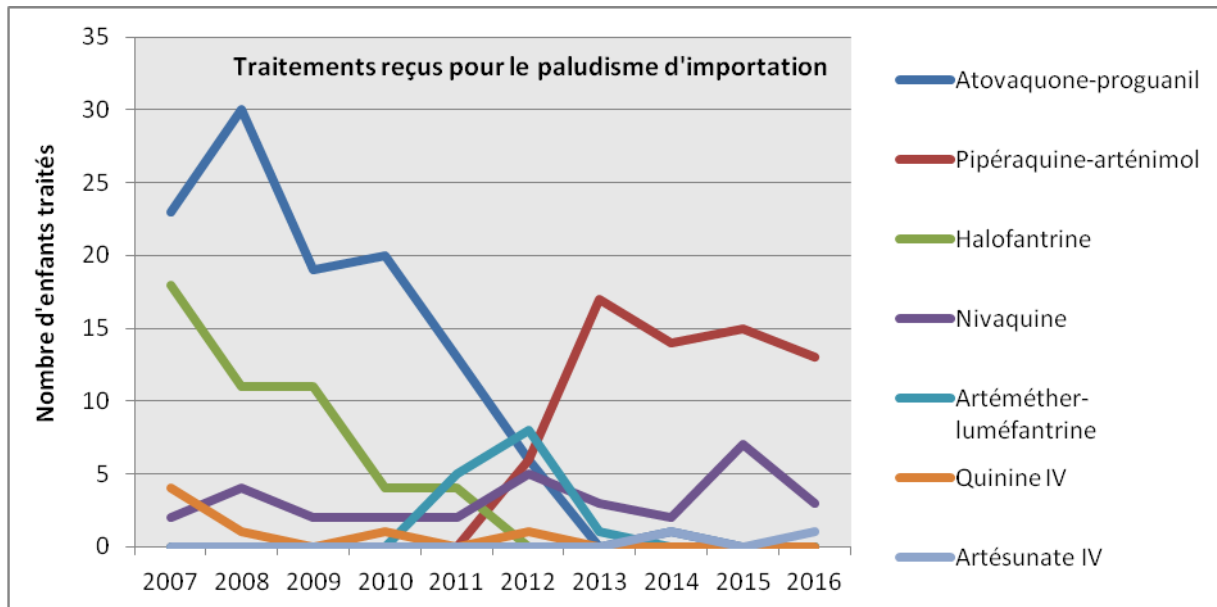
Evolution de la prescription d'antipaludique:

Entre 2007 et 2016, la prescription des molécules prescrites pour le traitement curatif du paludisme d'importation en France a été modifiée. Cette évolution thérapeutique répond à l'apparition de nouvelles molécules mises sur le marché ainsi qu'aux recommandations récemment émises.

- Entre **2007 et 2011** : **atovaquone-progranil** représentait le traitement principalement instauré à l'hôpital Robert Debré.
- Entre **2011 et 2016** : Diminution puis arrêt de la prescription de l'atovaquone-proguanil, et prescription majoritaire de **pipéraquline-arténimol**
- **Stabilité** de la prescription de la prescription de **nivaquine** entre 2007 et 2016, oscillant entre 2 et 7 enfants traités par an.
- En **2011 et 2013**, prescription **d'artéméther-luméfántrine** avec en 2011 5 enfants, en 2012 8 enfants et 2013, 1 enfant ayant reçu ce traitement.

- Entre **2007 et 2011**, diminution progressive de la prescription de l'**halofantrine**, avec arrêt de la prescription en 2012
- En **2007**, 4 enfants ont été traités par **quinine intra-veineuse**, puis 1 enfant en 2008, en 2010 et en 2012.
- En **2014 et 2016**, 1 enfant/année a reçu un traitement par **artésunate intraveineux**.

Figure 19. Traitements reçus par les enfants avec un paludisme d'importation à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016 (N=280)



TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Notre étude rétrospective recense 282 enfants ayant présenté un paludisme d'importation entre 2006 et 2017, pris en charge à l'hôpital Robert Debré et ayant consulté un médecin de ville au préalable. Les objectifs de cette étude étaient de :

- définir les caractéristiques épidémiologiques, liées aux mesures prophylactiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des enfants avec un paludisme d'importation
- et de préciser l'attitude diagnostique et thérapeutique en médecine de ville

Au terme de cette analyse, des propositions seront émises afin de tendre à une prise en charge adaptées à la médecine générale des enfants présentant un paludisme d'importation en France.

I. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

I.1 Forces

Sur les 549 cas d'enfants présentant un paludisme d'importation à Robert Debré, entre 2007 et 2016, 282 ont consulté un médecin de ville. Cette base de données représente un échantillon important à l'échelle de la France voire de l'Europe. Hors zone d'endémie, très peu de bases de données avec ce nombre d'enfants présentant un accès palustre ont pu être étudiées auparavant.

La qualité du suivi à J3, J7 et J28 réalisée par l'équipe de médecins référents paludisme au SAU de Robert Debré a permis d'atteindre un **taux extrêmement faible de patients perdus de vue** : 8 sur 282, soit 2,8%.

L'homogénéité et l'exhaustivité du recueil de données, et par conséquent la qualité des données qui en découle, ont pu être atteintes grâce au travail rigoureux de l'équipe des référents paludisme des urgences de Robert Debré. Les consultations de contrôle à J3, éventuellement J7 et J28, avaient pour objectif principal la surveillance clinique et biologique des enfants avec un paludisme d'importation. Mais ces consultations représentaient également une opportunité, à chaque rencontre des parents et de l'enfant, de compléter les variables éventuellement manquantes lors du remplissage initial du questionnaire.

I.2 Limites

La limite principale de cette étude réside dans le type d'étude : **rétrospective**. Comme toute étude de ce type, les données manquantes sont difficiles voire impossibles à récupérer.

Un biais important de cette étude est le **biais de sélection**. Il s'agit d'une étude monocentrique avec uniquement l'inclusion des cas de paludisme d'importation pris en charge à l'hôpital Robert Debré. Il aurait pu être intéressant d'inclure d'autres centres hospitaliers pédiatriques français afin de pouvoir refléter une vision plus nationale de la prise en charge du paludisme d'importation de l'enfant.

Un **biais de prévarication** est forcément à considérer pour certaines questions, telles que l'administration de la chimioprophylaxie ou l'utilisation de la moustiquaire.

Le bassin de population couvert par l'hôpital de Robert Debré, concerne principalement le nord de Paris ainsi que le département de la Seine-Saint-Denis (93). Or, les départements de Paris (75) et de la Seine-Saint-Denis, sont ceux, en Ile de France, qui présentent le pourcentage le plus élevé de population immigrée (respectivement 20% et 26%). Ainsi la situation représentée au sein de cette **cohorte n'est pas représentative** de la population en **Ile de France** et encore moins au niveau **national**.

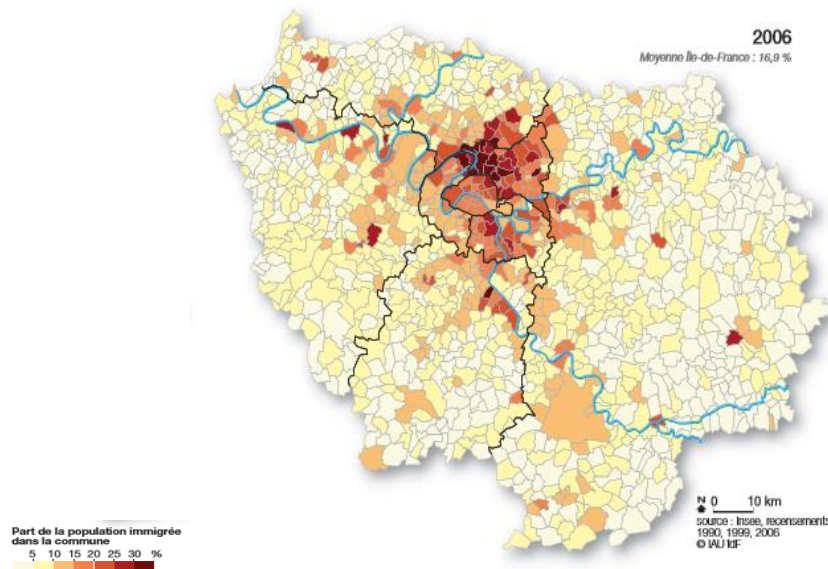


Figure 20. Répartition de la population immigrée en Ile de France en 2006. Source: INSEE, recensement 2006

II. LES ENFANTS AVEC UN PALUDISME D'IMPORTATION

II.1 Caractéristiques épidémiologiques

➤ Sexe/âge

Dans notre étude, l'âge moyen des enfants (8,4 ans +/-4,6 ans), avec un ratio garçon/fille de 1,27, est comparable aux données retrouvées dans le rapport du CNR et à celles des études réalisées chez les enfants de 0 à 18 ans. Dans les études françaises qui incluaient les enfants jusqu'à 15 ans, on trouve un âge moyen de 6,5ans [16].

➤ Antécédent de paludisme

Un peu plus d'un quart des enfants (28,7%) dans notre étude ont un antécédent d'accès palustre, dont 69% au cours du même voyage. Seuls 19 enfants sur les 282 enfants présentant un paludisme d'importation (6.8 %), ont eu un antécédent de paludisme lors d'un précédent voyage. Ce point permet de souligner que ces enfants, vivant en France, n'ont pour la grande majorité d'entre eux, jamais été exposés à *Plasmodium*. Ils présentent donc un risque important d'accès palustre car ils n'ont pas développé une « immunité acquise », contrairement aux enfants vivant en zone d'endémie à niveau élevé de transmission du paludisme.

L'accès palustre récent, au cours du même voyage, rapporté chez 56 enfants pourrait correspondre à un seul et unique accès avec une prise en charge initiale inadéquate. Malgré la plus grande accessibilité aux traitements combinés à base d'artémisinine en Afrique de l'Ouest ces dix dernières années, la disponibilité des traitements, inégale d'un endroit à l'autre, et la qualité altérée des médicaments - en raison de conditions de stockage difficile à des températures élevées ou du fait de malfaçons - peuvent avoir contribué à l'échec thérapeutique d'un accès palustre.

➤ Diminution du nombre de cas

Selon le rapport du CNR, on note une diminution de l'incidence du paludisme d'importation depuis 2000 avec une stabilisation des cas à partir de 2006. Dans notre étude réalisée de 2007 à 2016, le nombre de cas de paludisme d'importation diminue à compter de 2009 et se stabilise à partir de 2012, oscillant autour de **20 nouveaux cas/an**.

La situation géopolitique des pays les plus pourvoyeurs de paludisme d'importation chez l'enfant en France (instabilité politique Côte d'Ivoire, contexte de guerre au Mali et émergence du terrorisme au Cameroun), particulièrement complexe ces cinq dernières années, peut en partie expliquer la diminution du nombre de voyageurs et surtout des voyages en famille.

➤ Lieu de contamination

Au sein de notre cohorte, **91,1%** des enfants avec un paludisme d'importation avaient voyagé en **Afrique subsaharienne**. Ce résultat est similaire dans l'étude menée à Versailles [41] où dans 85% des cas, le pays contaminant était situé en Afrique subsaharienne. Par contre à Marseille [41], une majorité de cas de paludisme d'importation était originaire des Comores (92%).

Les pays subsahariens les plus représentatifs des lieux de contamination : Côte d'Ivoire, Mali, Cameroun et Sénégal, sont le reflet des profils migratoires observés à Paris et en Seine Saint Denis.

➤ Durée et type de séjour

Les enfants ont en moyenne séjourné **48 jours** en zone impaludée, principalement en zone urbaine (60%). La longue durée de séjour s'explique principalement par l'amortissement du coût du billet d'avion et le temps accordé afin de rendre visite aux membres de la famille et amis, motif quasi unique de voyage pour tous nos enfants habitant en France. A noter que, parmi les 282 enfants de notre série, aucun n'a deux parents d'origine caucasienne. Huit enfants sont issus de couples mixtes.

➤ Répartition saisonnière

La répartition saisonnière des cas de paludisme d'importation chez l'enfant, avec un pic entre le **fin août et mi-octobre**, est bien évidemment corrélée au calendrier des vacances scolaires estivales françaises et aux congés des parents au mois d'août. Mais l'étalement du nombre de cas sur l'ensemble du mois de septembre et mi-octobre, peut aussi s'expliquer par le temps moyen d'incubation du parasite (entre 7 et 12 jours pour *P.falciparum*, beaucoup plus pour *P. ovale* ou *P. malariae*) et surtout par une rentrée scolaire tardive, en particulier chez les enfants scolarisés en maternelle ou au primaire.

II.2 Mesures prophylactiques

➤ Faible taux de consultation avant départ ?

Seuls **50,7%** des parents ont déclaré avoir amené leurs enfants chez un **médecin avant le départ** en voyage en zone d'endémie.

Ce taux est indéniablement sous-estimé, puisque **68,4%** des enfants ont eu une **prescription de chimioprophylaxie**, que les pharmaciens n'ont plus le droit de les délivrer sans ordonnance depuis 2000.

Cet **écart important (17%)** entre le nombre de consultations déclarées avant le voyage et le nombre d'enfants ayant une prescription de chimioprophylaxie tient probablement au fait que les parents considèrent que la consultation avant le voyage est principalement la consultation en centre de vaccination internationale.

Beaucoup de parents ont ainsi une perception erronée de la consultation chez le médecin généraliste en tant que préparation au départ. Pour eux, cette consultation chez le généraliste est une normalité et ne constitue pas une consultation « spécifique ».

➤ Protection anti-vectorielle

Presque la moitié des parents (48%) admettent **ne pas avoir utilisé de moustiquaire** au cours de leur séjour. Ce pourcentage, déjà conséquent, est à majorer. Parmi les parents qui déclarent placer leur

enfant sous une moustiquaire, 44% d'entre eux avouent une utilisation imparfaite, telle que le montrent les exemples suivants :

- La non imprégnation d'insecticide : élément crucial car une moustiquaire imprégnée de pyréthriinoïdes réduit significativement l'incidence des accès palustres (autour de 50%), en évitant que les moustiques ne piquent au travers de la moustiquaire ou ne passent à travers les trous (effet irritant), et en incitant une sortie des moustiques de la pièce (effet répulsif et irritant).
- La mauvaise utilisation des moustiquaires non imprégnées : bords non rabattus sous le lit, berceau imparfaitement couvert...
- La qualité insatisfaisante de la moustiquaire : présence de trous dans le maillage, imprégnation d'insecticide trop ancienne...
- Et surtout l'irrégularité de l'utilisation de la moustiquaire au cours de leur séjour.

Ainsi, on peut considérer qu'une grande majorité des enfants de notre étude n'ont pas pu bénéficier d'une protection optimale par l'utilisation adéquate d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide - qui constitue la méthode de prévention la plus efficace chez les enfants qui ne marchent pas - et ce malgré la démocratisation de l'utilisation de la moustiquaire imprégnée en Afrique de l'Ouest grâce au programme du Fond Mondial.

➤ Type de chimioprophylaxie

Dans l'étude réalisée, 68,4% des enfants présentant un paludisme d'importation à leur retour ont eu une chimioprophylaxie prescrite avant le départ. Ce pourcentage est similaire à celui rapporté dans l'étude de Caillet-Gossot (66 %), réalisée à Marseille auprès de 167 enfants, [42].

Par ordre décroissant, les molécules les plus fréquemment prescrites entre 2007 et 2016 sont : méfloquine (25%), chloroquine seule ou associée à proguanil (23% au total), atovaquone-proguanil (20%).

L'accès au traitement prophylactique en France, en raison de son coût, peut constituer un frein majeur à l'initiation du traitement. L'absence de remboursement par la sécurité sociale laisse la possibilité aux laboratoires pharmaceutiques de fixer les prix.

A titre d'exemple pour les traitements les plus prescrits :

- Méfloquine : boîte de 8 comprimés 34 euros
- Atovaquone-proguanil 62,5mg/25 mg: boîte de 12 comprimés 10 euros
- Chloroquine : 10 plaquettes de 10 comprimés 5,74 euros, remboursé à 65%
- Chloroquine-proguanil : boîte de 28 comprimés 15,39 euros, remboursé à 65% (DOM-TOM)

A noter l'apparition sur le marché depuis novembre 2013 du générique du traitement par atovaquone-proguanil, permettant le plus souvent de diviser par 3 ou 4 le prix initial, qui était d'environ 30-40 euros la boîte de 12 comprimés.

Des attitudes visant à diminuer le coût de la chimioprophylaxie peuvent être observées chez les parents et/ou les médecins. Ainsi, confrontés au prix trop élevé du traitement pour un long séjour, les parents peuvent décider de n'acheter qu'une partie du traitement pensant, sur des données bien peu scientifiques mais qui nous ont été rapportées, qu'une protection dans les premières semaines du séjour pourrait être suffisante. Quant au médecin, il pourra être tenté de prescrire un traitement partiellement remboursé, tels le la chloroquine (Nivaquine®) ou proguanil (Paludrine®), alors que ce traitement est inadapté à la zone de voyage, toute l'Afrique sub-saharienne faisant désormais partie du groupe 3 (zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance).

➤ Problématique de la compliance

Alors que 67 % des enfants ont eu une prescription de chimioprophylaxie avant leur départ, la très grande majorité (84,5%) des parents de ces enfants avoue ne pas avoir suivi correctement le traitement.

Les principales raisons retrouvées au sein de notre étude sont :

- L'arrêt précoce du traitement :

« La grande majorité des parents disent avoir correctement donné le traitement prophylactique tout au long du voyage, mais l'avoir arrêté le jour du départ de la zone impaludée.

L'origine de cette erreur d'administration du traitement peut être multiple. Le prescripteur peut n'avoir pas clairement formulé les modalités de prise du médicament ou ne pas avoir assez insisté sur l'importance de la poursuite du traitement au retour. Au moment de la délivrance du traitement en pharmacie, la posologie du traitement et sa durée n'ont peut-être pas été rappelées aux parents. Surtout, du fait de l'arrêt de l'exposition aux anophèles femelles au départ du pays visité, les parents ont le sentiment que le risque de contracter un paludisme disparaît et ils estiment logique d'arrêter le traitement.

Il faut ici souligner la bonne volonté des parents à donner à leurs enfants un traitement prophylactique approprié ; ce traitement, très coûteux pour certaines bourses, est en effet bien souvent acheté. Ainsi, quels que soient le ou les éléments défailants de cette chaîne, il s'agit bien souvent d'informations mal comprises. La responsabilité de délivrer ces informations de façon claire, précise et intelligible quant à la nécessité, la posologie et la durée du traitement incombe, le plus souvent, au médecin traitant, maillon essentiel et souvent unique pour ces familles.

- La perte du traitement

Les enfants de notre étude rendent pratiquement tous visite à leur famille restée dans le pays d'origine. Ce mode de voyage nécessite souvent de nombreux déplacements locaux, régionaux ou inter-pays, la famille étant bien souvent répartie dans plusieurs villages, voire dans deux pays quand le père est burkinabé et la mère malienne, par exemple. Les valises souvent faites et défaites, la chaleur, la fatigue, les moyens de transport (minibus, taxi brousse..) où l'on doit répartir les bagages différemment, tout cela contribue au risque de perte du traitement.

- La galénique inadaptée

Dans notre étude, les molécules les plus prescrites pour la chimioprophylaxie des enfants sont la méfloquine (25%), et l'atovaquone proguanil (20%). L'enfant de moins de 6-7 ans est incapable d'avaler des comprimés. Ces derniers, une fois écrasés, ont un goût amer. Si les parents n'ont pas été informés avant le départ de cette problématique et s'ils ne savent pas avec quels aliments ils peuvent administrer le traitement (dans du yaourt très sucré par exemple), l'observance risque d'être compromise.

- La perception minorée du risque au pays

Les parents ayant grandi dans leur pays avant d'immigrer en France peuvent avoir le sentiment que le traitement chimioprophylactique est peu ou pas utile pour leur enfant. Ils reproduisent naturellement, par mimétisme, le schéma qu'ils ont connu dans leur enfance.

Or, leur enfant né et ayant grandi en France, n'a pas été exposé aux piqûres d'anophèle femelle et à une infection par *Plasmodium*. Ainsi aucune immunité acquise n'a pu être développée. Mais cette notion est parfois mal comprise par les parents.

- La problématique familiale et socio-culturelle

La pression culturelle et/ou familiale peut interférer dans la bonne compliance au traitement prophylactique.

Lors d'une visite à leur famille dans leur pays d'origine, les parents, malgré leur bonne volonté initiale de bien administrer le traitement à leur enfant, peuvent être influencés par les critiques de la famille vivant au pays sur l'utilité de donner une prophylaxie, les cousins des enfants ne prenant pas de traitement. De même les enfants en âge de jouer avec les autres enfants peuvent être gentiment moqués par leurs camarades de jeux vivant au pays, en raison des comprimés amers qu'ils prennent chaque jour ou de la crème que leur mère applique le soir ...

Ces éléments culturels peuvent favoriser la mauvaise compliance au traitement. Ils seront d'autant plus marqués que la famille se trouve en zone reculée, où l'accès à l'allothérapie est précaire (centre

de santé éloigné, qualité médiocre des traitements) et le recours à la médecine traditionnelle fréquent.

II.3 Caractéristiques biologiques

Un délai moyen de 6,5 jours entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic parasitologique de paludisme d'importation, aura été nécessaire pour les 282 enfants inclus dans notre étude.

La grande majorité (85%) des enfants présente une infection à *Plasmodium falciparum*. Cette répartition des espèces plasmodiales est représentative de l'épidémiologie du paludisme au sein des pays visités par ces enfants : 91% des enfants reviennent d'Afrique sub-saharienne.

La réalisation du frottis/goutte épaisse a été systématiquement accompagnée, à l'hôpital Robert Debré, d'un test HRP2 et d'une recherche d'aldolase.

Huit enfants (3%) ont présenté une co-infection avec une seconde espèce plasmodiale.

Le taux de parasitémie à l'admission au Service d'Accueil des Urgence de l'hôpital Robert Debré, était inférieur à 4% dans 81,9 % des cas (N = 231). Pour 6 enfants, le taux de parasitémie était supérieur à 15%. La définition de l'hyperparasitémie, susceptible d'être le reflet d'un paludisme sévère nécessitant un traitement par voie intra veineuse, a évolué au cours de ces dernières années. En 2007, la révision de la Conférence de consensus sur le paludisme d'importation notait que « l'hyperparasitémie isolée apparaît de faible valeur pronostique chez l'enfant, en France » [3].

A l'admission à l'hôpital Robert Debré, plus de la moitié des enfants avaient une hémoglobine supérieure à 10 g/dL (56,4%) et 36,9% présentait un taux de plaquettes supérieur à 150 000 /mm³.

II.4 Caractéristiques thérapeutiques

Sur une période de dix ans (2007-2016), le traitement le plus prescrit est l'atovaquone-proguanil (Malarone®) : 39,7%, soit 112 enfants. Toutefois, il est important de noter que ce traitement n'est plus prescrit dans le Service des Urgences de Robert Debré depuis 2013.

Le traitement par halofantrine a également été arrêté 2012. Seule forme galénique - parmi les médicaments antipalustres - adaptée à l'enfant, sous forme d'un sirop au délicieux goût de banane, l'halofantrine était peu cardiotoxique chez l'enfant [44]. Toutefois, cette monothérapie à courte demi-vie était à l'origine de nombreuses rechutes et l'arrivée des dérivés de l'artémisinine ont parachevé son abandon par le laboratoire fabricant, peut-être de façon prématurée.

Le traitement par **pipéraquline-arténimol** (Eurartésim®) est le traitement de première intention à Robert-Debré à l'heure actuelle, du fait de sa bonne tolérance, de la posologie simple (1 prise par

jour) et de la prise du traitement à jeun. Il représente 76% des traitements antipaludiques prescrits en 2016.

III. LES PRATIQUES ACTUELLES EN MEDECINE GENERALE

III.1 Attitude diagnostique

Pour un peu plus de la moitié de nos 282 enfants (**53.7 %**), le médecin de ville **a évoqué le diagnostic** de paludisme d'importation.

Afin de mieux comprendre pourquoi **45,4% de médecins n'ont pas inclus le paludisme d'importation dans leur diagnostic différentiel**, il nous semble utile de décrire les diagnostics envisagés.

Trois catégories principales de diagnostic ont été établies : un syndrome fébrile (32%), une gastroentérite aiguë (28%) et une infection ORL (23%). Soit la moitié (51%) de ces enfants pour qui une présentation clinique atypique ne sera pas évocatrice pour le médecin de ville d'un paludisme d'importation.

Il convient d'insister sur les 32% d'enfants présentant un syndrome fébrile et pour lesquels la **notion de voyage ne semble pas avoir été recherchée**.

III.2 Prise en charge

Deux situations sont à distinguer quant à l'approche du médecin de ville pour la prise en charge des enfants avec un paludisme d'importation :

1/Le diagnostic est évoqué (N=152)

- *Et le diagnostic parasitologique est fait en ville :*

Pour 73 enfants (25,9%), lorsqu'ils ont été adressés à l'hôpital Robert Debré, le diagnostic clinique et biologique avait été réalisé.

Cette prise en charge peut sembler adaptée : le médecin de ville mène à terme sa démarche diagnostique en confirmant son diagnostic par un frottis/goutte épaisse positif, ce qui lui permet d'adresser son patient à une structure de référence avec un diagnostic confirmé.

Mais ce type de prise en charge soulève deux problèmes. Tout d'abord, si le prélèvement sanguin est réalisé dans un laboratoire de ville où le biologiste est peu ou pas expérimenté dans la lecture du frottis à la recherche de trophozoïtes, un **risque de mauvaise interprétation biologique** à la lecture des frottis/goutte épaisse est à craindre, par exemple un résultat rendu négatif dans le cas d'une faible parasitémie. En outre, la réalisation d'un bilan biologique en ville peut **majorer le délai de**

prise en charge, ce qui est vérifié dans notre étude, qui montre que le délai de prise en charge est de **6 jours** pour ces enfants contre 3,7 jours pour ceux qui ont été adressés directement à l'hôpital.

- *Et l'enfant est directement adressé à l'hôpital Robert Debré :*

Dans notre étude, 56 enfants (19,9%) ont été adressés directement par le médecin de ville à l'hôpital Robert Debré pour suspicion de paludisme. Ces enfants ont ainsi bénéficié du **délai le plus court de prise en charge**, soit 3,7 jours. En adressant son patient dans une structure de référence, le médecin de ville lui assure un **accès rapide à un plateau technique** biologique performant et à des **biologistes expérimentés** dans la lecture du frottis/goutte épaisse, complétée par la réalisation de tests de diagnostic rapide (HRP-2, aldolase). Ainsi sont garanties la qualité et la rapidité du diagnostic, qui conditionnent une prise en charge thérapeutique efficace.

- *Et le bilan biologique initial est négatif :*

Le diagnostic de paludisme d'importation émis par le médecin de ville a été infirmé pour 23 enfants (8,2%) par un résultat d'examen parasitologique négatif. Pour les 23 enfants concernés, un **délai allongé de prise en charge** est à déplorer : 11,3 jours, retardant d'autant l'initiation d'un traitement et augmentant ainsi le risque pour l'enfant de développer un accès palustre grave.

Une des potentielles causes incriminées peut être la réalisation du bilan biologique en ville, qui du fait d'un faible taux de parasitémie au moment de l'examen a pu être interprété comme un faux négatif.

Face à la persistance de la symptomatologie, notamment la fièvre, le médecin de ville devrait envisager d'effectuer un second prélèvement pour confirmer l'absence de *Plasmodium*. Cette pratique n'est toutefois pas habituelle pour le médecin de ville, qui aura naturellement tendance à élargir sa démarche diagnostique, devant un frottis-goutte épaisse négatifs, vers des pathologies autres que le paludisme d'importation.

2/ Le diagnostic n'est pas évoqué :

Parmi les 282 enfants avec un paludisme d'importation, 128 enfants (45,4%) ont été examinés en médecine de ville sans que le diagnostic de paludisme ait été évoqué, avec pour conséquence un retard de prise en charge (délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic : 7,2 jours).

Comme nous l'avons déjà souligné, la présentation clinique atypique et variée du paludisme d'importation de l'enfant ne facilite pas le travail des médecins de ville. L'embarras gastrique fébrile évocateur de gastro-entérite (28%) ou l'infection ORL au premier plan du tableau clinique (23%) en sont le reflet.

De plus la prévalence de la fièvre comme motif de consultation chez le médecin généraliste (1/3 des motifs de consultation de l'enfant) exige, dans le cas du paludisme, de penser systématiquement à un possible retour de voyage en zone impaludée, pas toujours mentionné, loin s'en faut, par les parents.

Dans notre étude, lorsque le médecin généraliste conclut à une infection virale (principalement gastro-intestinale et ORL), il prescrit chez 52.3 % des enfants un traitement symptomatique à base d'anti-diarrhéique, anti émétique et/ou anti pyrétique. Lorsque c'est une infection bactérienne qui est suspectée (33.6 % des enfants), c'est un antibiotique qui est prescrit. Enfin, 9,4% des enfants n'ont reçu aucun traitement.

Ces traitements peuvent majorer l'atypie de la présentation clinique du paludisme d'importation chez l'enfant. Ainsi, un antibiotique pourra induire une diarrhée et un antipyrétique pourra masquer partiellement certains symptômes du paludisme.

L'absence de traitement aura pour seul avantage de ne pas interférer avec l'évolution clinique de l'enfant.

III.3 Les difficultés rencontrées par le médecin généraliste

La prise en charge du paludisme d'importation chez l'enfant représente un vrai challenge pour le médecin généraliste et les difficultés auxquelles il est confronté sont nombreuses.

➤ Sur le plan épidémiologique

La **rareté du nombre de cas** de paludisme d'importation en médecine générale, qui plus est chez l'enfant, représente un véritable frein à la mise en œuvre d'une démarche diagnostique idoine. L'ensemble des consultations en lien avec des pathologies du voyage représente, selon l'étude de Caumes, 0,4 consultations/ mois/ généraliste [33]. Le nombre de cas inclus dans notre étude, 282 enfants, sur une période de 10 ans, est également le reflet d'une très faible prévalence, bien qu'il s'agisse d'une des zones géographiques françaises les plus concernées par le paludisme d'importation chez l'enfant.

La **période de l'année** où les cas de paludisme d'importation chez l'enfant sont les plus fréquents, d'août à octobre, représente une seconde difficulté pour le médecin généraliste. La concomitance, à partir de la rentrée scolaire, début septembre, avec une recrudescence d'infections ORL et gastro-intestinales, peut contribuer à l'absence d'évocation du paludisme dans un contexte de consultations par ailleurs surchargées.

La **patientèle migrante**, chez les médecins généralistes des arrondissements nord de Paris et du département de la Seine Saint-Denis (bassin de population couvert par l'hôpital Robert Debré), est largement majoritaire. Dans ce contexte, le médecin traitant n'est peut-être pas assez vigilant en ce qui concerne la notion de voyage, et ne l'évoque pas notamment en période de rentrée scolaire où l'activité professionnelle est particulièrement dense. Par ailleurs, il arrive que les parents n'évoquent pas d'eux-mêmes le voyage quand celui-ci date de plus de 15 jours ou 1 mois, ou alors qu'ils rentrent de funérailles au pays.

➤ Sur le plan professionnel

Au cours du Diplôme d'Etudes Spécialisées de médecine générale, à moins d'avoir eu l'opportunité d'effectuer un stage d'interne au sein d'un service de maladies infectieuses et tropicales, la part accordée à **l'enseignement de la santé des voyageurs**, qui plus est chez l'enfant, est **infime**.

➤ Sur le plan personnel

Les connaissances théoriques et pratiques inadaptées, la rareté du nombre de cas et la symptomatologie trompeuse du paludisme d'importation chez l'enfant sont autant d'éléments pouvant contribuer à une prise en charge imparfaite de ces enfants.

Toutefois, même si le médecin traitant ne pense pas en premier lieu à un paludisme d'importation face à un enfant fébrile, ce qui est compréhensible, il se doit **d'être à l'écoute des parents** lorsque ces derniers évoquent un paludisme. Dans la grande majorité des cas, les parents sont originaires de pays endémiques et ils sont coutumiers des symptômes, même atypiques, du paludisme.

Au sein de notre étude, on note des situations où les parents ont affirmé avoir dit à leur médecin qu'ils pensaient que leur enfant avait le paludisme. Quelques exemples sont décrits ci-après :

- Exemple 1. A son retour du Mali en août, un enfant de 13 ans présente de la fièvre. Huit jours plus tard, les parents décident de l'amener chez le médecin traitant. Face à l'enfant fébrile, anorexique et présentant des signes de fatigue, et malgré la précision des parents d'un retour du Mali et la suggestion d'un paludisme, il est répondu aux parents qu'« il est normal d'être fatigué en rentrant d'un voyage au Mali... »
- Exemple 2. Le lendemain du retour d'un voyage au Mali, des parents consultent leur médecin traitant pour leur fille de 3 ans qui présente de la fièvre. L'enfant est traitée par paracétamol et céfixime pour une angine. Ils consultent à nouveau 13 jours plus tard, face à la persistance de la fièvre, précisent avec insistance qu'ils reviennent d'Afrique et émettent la possibilité d'un paludisme. Le médecin conclut à un syndrome viral et

conseille la poursuite du paracétamol. Enfin le surlendemain, les parents se rendent au SAU de Robert Debré face à l'aggravation de l'état de santé de leur enfant...

- Exemple 3. Une jeune fille de 14 ans, rentrant de Côte d'Ivoire deux jours plus tôt, consulte son médecin traitant pour apparition de fièvre le jour même. Inquiète, elle informe le médecin de son voyage. Un frottis/goutte épaisse est réalisé en ville avec résultat négatif. Le médecin la revoit 48h plus tard, il fait le diagnostic d'une angine et prescrit de l'amoxicilline. La jeune fille se rendra au SAU de Robert Debré une semaine plus tard du fait de la fièvre persistante et d'une asthénie.

Lorsque le médecin n'est pas à l'écoute du diagnostic évoqué par les parents, on peut imaginer que cette attitude relève d'un **mécanisme de défense**. Le médecin peut se sentir remis en cause dans son rôle diagnostique ou mal à l'aise en raison de son manque de connaissances dans ce domaine précis, ce qui peut l'amener à écarter l'hypothèse diagnostique émise par les parents.

IV. Quelles solutions pour une prise en charge du paludisme d'importation chez l'enfant adaptée à la médecine générale ?

- Des recommandations plus précises sur la prise en charge ambulatoire du paludisme d'importation chez les enfants

Au sein des dernières recommandations de la Société des Pathologies Infectieuses en Langue Française de 2007, il est uniquement stipulé que pour l'enfant, « la fréquence plus élevée des troubles digestifs ne permet pas de prendre le risque de prise en charge ambulatoire intégrale ». Aucune précision n'est apportée sur la conduite à tenir dans le référencement de l'enfant, tel que **privilégier la réalisation du frottis/goutte épaisse dans les laboratoires spécialisés**, comme les laboratoires hospitaliers.

- Une liste des laboratoires de villes ayant une expertise en parasitologie

Pour les zones d'Ile de France, où la prévalence du paludisme d'importation est la plus importante, il pourrait être intéressant que, dans les recommandations nationales sur le paludisme, soit intégrée une **liste des laboratoires hospitaliers et de ville avec une expertise** dans le diagnostic parasitologique du paludisme, d'autant que l'accès palustre simple chez l'adulte est traité en ambulatoire.

➤ Une plus grande homogénéité des recommandations

Pour la prise en charge du paludisme d'importation, les deux principales sources d'information des médecins sont le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH), dont un numéro est consacré à la santé des voyageurs et qui bénéficie d'une mise à jour annuelle, et la Conférence de consensus émise par la Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française, dont la dernière révision date de 2007 et dont une mise au point vient de paraître.

Le médecin généraliste se réfère plus souvent au BEH, du fait notamment de son actualisation annuelle. Or dans le BEH, seule la prévention du paludisme et l'endémicité pays par pays sont évoquées, sans un mot sur le paludisme d'importation déclaré chez l'enfant et la nécessité d'une prise en charge dans une structure de référence dans les plus brefs délais.

➤ Le renforcement des connaissances pour les médecins les plus exposés : universités et formation médicale continue

Malgré la rareté du paludisme d'importation chez l'enfant, certaines zones de France sont particulièrement confrontées à cette pathologie. Au sein des zones d'exercice médical où la population migrante est la plus dense, il pourrait être proposé :

- aux **étudiants de médecine générale** de renforcer leur compétence sur les problématiques de santé des voyageurs
- aux praticiens en médecine générale une **formation médicale continue** spécifique à la prise en charge des pathologies au retour de voyage.

➤ Renforcement de la qualité de la relation médecin-malade

L'approche de la relation médecin-malade en pédiatrie est particulière dans sa configuration, car elle intègre une tierce partie que sont les parents. Ces derniers peuvent constituer une source précieuse d'informations concernant la santé de leur enfant.

En raison de leur parcours de vie et de leur origine socio-culturelle, l'apport des parents est d'autant plus à considérer dans le paludisme d'importation d'autant que la plupart des médecins généralistes ne s'est jamais rendu en zone d'endémie palustre. La connaissance parentale des symptômes, même s'ils l'expriment avec leurs mots : « le corps chaud », « faire l'oiseau » (frissonner), ainsi que leur expérience quant à la gravité du paludisme, doivent être entendues par le médecin sans crainte de remise en question de son statut.

Les potentielles attitudes défensives de la part du médecin, bien souvent involontaires, peuvent être appréhendées à la fois à travers une meilleure connaissance de la relation médecin-malade et des différentes cultures des populations migrantes, grâce à des ateliers d'échanges de pratiques ou en participant à des groupe de travail de type Balint.

Cette pathologie qu'est le paludisme d'importation comporte ainsi des complexités diagnostiques telles que :

- l'absence de cas autochtones sur le territoire métropolitain, qui engendre un niveau de connaissances cliniques difficile à acquérir pour tout médecin exerçant en métropole
- une incidence élevée parmi la population originaire d'Afrique sub saharienne, du fait des voyages pour rendre visite aux amis et la famille dans les zones endémiques, sans que le médecin généraliste n'ait de connaissance sur les pays visités et/ou du parcours migratoire de ses patients
- des barrières linguistiques et socio-culturelles inhérentes à toute personne ayant une histoire migratoire.

Enfin la potentielle gravité du paludisme d'importation chez l'enfant rend le défi diagnostique réel pour le médecin généraliste. Des outils simples, que nous avons évoqués, associés à une politique de santé sans cesse en mouvement, pourraient faciliter le travail du généraliste au quotidien pour une approche diagnostique et thérapeutique efficace de cette maladie.

CONCLUSION

Les caractéristiques du paludisme d'importation chez l'enfant en France restent peu documentées, malgré son incidence élevée par rapport aux autres pays européens.

Nous décrivons dans cette étude rétrospective la prise en charge du paludisme d'importation chez 282 enfants, entre 2007 et 2016, avec un diagnostic confirmé à l'hôpital Robert Debré et ayant au préalable consulté un médecin de ville.

Nos enfants ont un âge moyen de 8,5 ans, sont originaires d'Afrique sub-saharienne, et consultent majoritairement entre août et octobre chaque année. Dans 29% des cas, l'enfant présente un antécédent d'accès palustre.

Parmi les 282 enfants atteints de paludisme d'importation, 128 (45,4%) ont été examinés en médecine de ville sans que le diagnostic de paludisme soit évoqué, avec pour conséquence une prise en charge tardive (délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic : 7,2 jours).

La présentation clinique atypique et variée du paludisme d'importation de l'enfant ne facilite pas le travail des médecins de ville. L'embarras gastrique fébrile évocateur de gastro-entérite (28%) ou l'infection ORL au premier plan du tableau clinique (23%) en sont le reflet.

Parmi les 152 enfants (54%) pour qui le diagnostic a été évoqué par le médecin de ville, le délai de prise en charge était fonction de la stratégie diagnostique mise en œuvre. Le délai le plus court (3,7 jours) concerne les enfants qui ont été directement adressés à une structure de référence. Pour ceux dont le diagnostic parasitologique a été effectué en laboratoire de ville, le délai de prise en charge est de 6 jours. Enfin, 19 enfants (7 %) ont été prélevés en ville avec un résultat initial de frottis/goutte épaisse négatif, ce qui a nettement majoré le délai de prise en charge (11,2 jours).

Des recommandations plus précises sur l'approche diagnostique, notamment en termes de structures de référence et de laboratoires agréés pour la lecture de frottis/goutte épaisse, ainsi qu'une formation médicale initiale et continue sur le thème de la santé des voyageurs, contribueraient probablement, en particulier chez les médecins exerçant dans les zones à forte densité de population migrante, à l'amélioration du diagnostic du paludisme d'importation.

ANNEXE : Questionnaire pour les patients présentant un paludisme

Nom, prénom, sexe

Date de naissance

Lieu de naissance (pays et VILLE)

Lieu de vie (pays) les 12 derniers mois

L'enfant a-t-il été dans un autre pays d'endémie palustre dans les 4 ans précédents ? oui/non

Si oui, le(s)quel(s) et quand ?

Consultation centre international vaccinations et conseils voyageurs avant départ ? oui/non

Si oui, où précisément, si possible ?

Conseils précis donnés par ce centre ?

Séjour actuel :

Dates précises

Lieux précis (capitale, ville(s), village(s) avec nom épilé si possible)

Motif de séjour (tourisme, visite à la famille, ...)

Lieux des séjours en zone d'endémie durant les 12 mois précédents

Prévention :

Moustiquaire : oui/non

Si oui, était-elle imprégnée ? Usage quotidien ou occasionnel ?

Répulsif : oui/non

Si oui, marque précise ? Application régulière ou irrégulière ?

Chimio prophylaxie : oui/non

Si oui, laquelle ?

Prise régulière, occasionnelle, arrêt au retour ou avant ?

Raison de l'arrêt (intolérance, plus de médicament disponible, ...) ?

Date précise de la dernière prise si possible ?

Malade là-bas : oui/non

Si oui, date et diagnostic de paludisme (prise de sang) ?

Traitement du paludisme précis ?

Antécédents de paludisme dans les 3 derniers mois ?

Au retour :

Date des premiers symptômes et type de symptômes (fièvre, vomissements, céphalées)

Histoire détaillée de l'évolution

Consultation d'un médecin avant de venir aux Urgences de Robert Debré

Date ? Libéral ou hospitalier ?

Prise de sang ?

Diagnostic de paludisme ?

Traitement ?

Consultation à Robert Debré :

Date

Examen clinique

Biologie : NFS plaquettes, bilirubine totale, ionogramme sanguin avec

créatinine, glycémie, CRP, PCT, frottis et antigénémie, hémoculture si fièvre

Traitement : bien détailler posologie et horaires, ECG enregistré si Halfan®

avant et 1 à 6 h après traitement

Préciser les numéros de téléphone, un fixe et un mobile ou deux mobiles

Donner un rendez-vous entre J 3 et J 5 aux jours ouvrables, le matin entre 9 h et 10 h au SAU, et noter la date sur l'observation. Prévenir L. Pull ou JYS

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur le paludisme dans le monde 2015: résumé. 2016 [cited 2017 Jan 24]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/205422>
2. Centre National de Référence du Paludisme. Rapport d'activités. 2014.
3. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, Société Française de Médecine des Armées, Société Française de Parasitologie, Société Française de Pédiatrie, Société de Médecine des Voyages, et al. [Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). Long text in French]. *Médecine Mal Infect*. 2008 Feb p. 38(2):68- 117.
4. Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. [Current data on malaria in metropolitan France]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 2002;62(3):214-8.
5. Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FAI, Shingadia D. Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):349-57.
6. Casalino E, Etienne A, Mentré F, Houzé S. Hospitalization and ambulatory care in imported-malaria: evaluation of trends and impact on mortality. A prospective multicentric 14-year observational study. *Malar J* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Jan 24];15(1). Available from: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-016-1364-9>
7. Imbert P, Minodier P. Le paludisme de l'enfant. In: *Encycl Méd Chir, Pédiatrie*. 2011. p. 8- 507- A- 30.
8. Centre National de Référence du Paludisme. Rapport d'activités. 2016.
9. Naudin J, Blondé R, Alberti C, Angoulvant F, De Lauzanne A, Armoogum P, et al. Aetiology and epidemiology of fever in children presenting to the emergency department of a French paediatric tertiary care centre after international travel. *Arch Dis Child*. 2012 Feb;97(2):107-11.
10. Le Hesran JY. [The particularities of malaria in the child]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 2000;60(1):92-8.
11. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(1):21-25.
12. Pistone T, Diallo A, Mechain M, Receveur M-C, Malvy D. Epidemiology of imported malaria give support to the hypothesis of "long-term" semi-immunity to malaria in sub-Saharan African migrants living in France. *Travel Med Infect Dis*. 2014 Jan;12(1):48-53.
13. Maltha J, Jacobs J. Clinical practice: The diagnosis of imported malaria in children. *Eur J Pediatr*. 2011 Jul;170(7):821-9.
14. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet Lond Engl*. 2002 Apr 13;359(9314):1311-2.

15. Williams TN, Obaro SK. Sickle cell disease and malaria morbidity: a tale with two tails. *Trends Parasitol.* 2011 Jul;27(7):315–20.
16. Mornand P. Paludisme grave d'importation chez l'enfant en France, Etude nationale rétrospective de 1996 à 2005. Thèse de médecine ;2008.
17. Ladhani S, Garbash M, Whitty CJM, Chiodini PL, Aibara RJ, Riordan FAI, et al. Prospective, national clinical and epidemiologic study on imported childhood malaria in the United Kingdom and the Republic of Ireland. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 May;29(5):434–8.
18. Rogier C, Gerardin P, Imbert P. Thrombocytopenia is predictive of lethality in severe childhood falciparum malaria. *Arch Dis Child.* 2004 Aug;89(8):795–6.
19. Pull L, Bellettre X, Michel JF, Bouchaud O, Siriez JY. Traitement du paludisme grave et du paludisme non compliqué à *P. falciparum* chez l'enfant en France. *Arch Pédiatrie.* 2013 Nov;20(11):1260–4.
20. Naing C, Raclou V, Whittaker MA, Aung K, Reid SA, Mak JW, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries: meta-analysis of randomized controlled studies. *PloS One.* 2013;8(12):e78819.
21. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2015//Health recommendations for travellers, 2015. [cited 2017 Jan 24]; Available from: http://sante.marseille.fr/sites/default/files/contenu/sante/CentreVaccination/beh_recommandationssanitaires.pdf
22. Ameli.fr. Le parcours de soins coordonnés [Internet] [Internet]. [cited 2017 Jan 21]. Available from: <http://www.ameli.fr/assures/soins-etremboursements/comment-etre-rembourse/le-parcours-de-soinscoordonnes/objectif-des-soins-coordonnes.php>
23. Spira AM. Preparing the traveller. *Lancet Lond Engl.* 2003 Apr 19;361(9366):1368–81.
24. Genty S, Ralaimazava P, Matheron S, Keswani M, Leclerc D, Heller M, et al. Problèmes de santé des migrants africains qui voyagent au pays. NUMÉRO THÉMATIQUE Santé Voyag Recomm Sanit 2006. 2006;168.
25. Rovira C. Place des médecins généralistes pour les conseils sanitaires aux voyageurs dans les pays en développement: enquête à l'aéroport de Roissy Charles de Gaulle (France). Thèse de médecine ; 2015.
26. Acquier M. Paludisme d'importation de l'enfant au CHU de Rennes, étude descriptive et rétrospective entre 2005 et 2015. Mise en évidence des prescripteurs des chimio prophylaxies et évaluation de leurs adéquations aux recommandations actuelles: place du médecin généraliste? Thèse de médecine ;2016.
27. Calleri G, Behrens RH, Schmid ML, Gobbi F, Grobusch MP, Castelli F, et al. Malaria chemoprophylaxis recommendations for immigrants to Europe, visiting relatives and friends - a Delphi method study. *Malar J.* 2011;10(1):137.
28. Ayache A. Prévention du paludisme d'importation: évaluation des pratiques des pédiatres et des médecins généralistes du 92. Thèse de médecine ; 2012.

29. Wieten RW, Harting J, Biemond PM, Grobusch MP, van Vugt M. Towards improved uptake of malaria chemoprophylaxis among West African travellers: identification of behavioural determinants. *Malar J.* 2013;12(1):360.
30. Chalumeau M, Holvoet L, Chéron G, Minodier P, Foix-L'Hélias L, Ovetchkine P, et al. Delay in diagnosis of imported *Plasmodium falciparum* malaria in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Mar;25(3):186–9.
31. Cavasino MT. Paludisme d'importation de l'enfant. Impact de la prophylaxie antipaludéenne sur la présentation clinico-biologique. Etude rétrospective de 98 cas (2006-2013). Thèse de médecine ; 2014.
32. Stäger K, Legros F, Krause G, Low N, Bradley D, Desai M, et al. Imported Malaria in Children in Industrialized Countries, 1992–2002. *Emerg Infect Dis.* 2009 Feb;15(2):185–91.
33. Caumes E, Legros F, Duhot D, Cohen J, Arnould P, Mosnier A. Health Problems in Returning Travelers Consulting General Practitioners: Table 1. *J Travel Med.* 2008 Nov 1;15(6):457–9.
34. Ladhani S, Shingadia D, Riordan A. Don't forget children with imported malaria in non-endemic countries. *BMJ.* 2013 Jun 25;346(jun25 1):f4042–f4042.
35. Halbert J, Shingadia D, Zuckerman JN. Fever in the returning child traveller: approach to diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2014 Oct 1;99(10):938–43.
36. Elmansouf L, Dubos F, Dauriac A, Courouble C, Pruvost I, Dervaux B, et al. Évaluation des pratiques dans la prise en charge du paludisme d'importation de l'enfant dans la région Nord–Pas-de-Calais. *Médecine Mal Infect.* 2011 Mar;41(3):145–51.
37. Dubos F, Dauriac A, El Mansouf L, Courouble C, Aurel M, Martinot A. Imported malaria in children: incidence and risk factors for severity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Feb;66(2):169–74.
38. Boutin J-P, Pradines B, Pagès F, Legros F, Rogier C, Migliani R. [Epidemiology of malaria]. *Rev Prat.* 2005 Apr 30;55(8):833–40.
39. Goldman-Yassen AE, Mony VK, Arguin PM, Daily JP. Higher Rates of Misdiagnosis in Pediatric Patients Versus Adults Hospitalized With Imported Malaria: *Pediatr Emerg Care.* 2016 Apr;32(4):227–31.
40. Neave PE, Jones CO, Behrens RH. Challenges facing providers of imported malaria-related healthcare services for Africans visiting friends and relatives (VFRs). *Malar J.* 2014;13(1):17.
41. Eloy O, Bruneel F, Diebold C, Belaid Y, Foucaud P, Charara O, et al. [Pediatric imported malaria. Experience of the hospital center of Versailles (1997-2001)]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2003 Aug;61(4):449–53.
42. Parola P, Minodier P, Soula G, Jaffré Y, Badiaga S, Retornaz K, et al. [Imported malaria at the Marseilles Hôpital-Nord, France: a prospective study on 352 cases between 2001 and 2003]. *Med Mal Infect.* 2005 Oct;35(10):482–8.
43. Caillet-Gossot S, Laporte R, Noël G, Gautret P, Soula G, Delmont J, et al. Family compliance with counseling for children traveling to the tropics. *J Travel Med.* 2013 Jun;20(3):171–6.

44. Siriez J-Y, Lupoglazoff J-M, Bouchy-Bagros M-L, Pull L, Denjoy I. Effect of halofantrine on QT interval in children. *Pathog Glob Health*. 2012 May;106(2):124–5.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Etude descriptive du paludisme d'importation pour une approche diagnostique adaptée à l'enfant en médecine générale.

Introduction : Le médecin généraliste est en première ligne dans la prise en charge des enfants au retour d'un voyage. Parmi les pathologies que ces enfants peuvent présenter, le paludisme d'importation, dont l'évolution est potentiellement grave, peut constituer, du fait de sa rareté et de sa clinique atypique, un problème diagnostique.

Objectif : Evaluer l'attitude diagnostique et thérapeutique des médecins généralistes qui ont examiné les enfants avec un paludisme d'importation avant la consultation hospitalière et analyser les raisons de la non évocation du diagnostic par le généraliste.

Méthode : Etude rétrospective monocentrique à l'hôpital Robert Debré entre 2007 et 2016. 282 enfants avec un paludisme d'importation ET ayant au préalable consulté un médecin généraliste ont été analysés de manière descriptive.

Résultats : Parmi ces enfants, 128 (45,4%) ont été examinés en médecine de ville sans que le diagnostic de paludisme soit évoqué, avec pour conséquence une prise en charge retardée (délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic : 7,2 jours). La présentation clinique atypique et variée du paludisme d'importation de l'enfant ne facilite pas le travail des médecins de ville.

Parmi les 152 enfants (54%) pour qui le diagnostic a été évoqué, le délai de prise en charge le plus court (3,7 jours) concerne les enfants adressés directement à une structure de référence. Ce délai est plus long pour ceux qui ont eu un diagnostic parasitologique réalisé en laboratoire de ville (6 jours), a fortiori lorsque le résultat initial du frottis/goutte épaisse était négatif (11,2 jours).

Conclusion : Des recommandations nationales précisant les structures de référence et les laboratoires agréés pour la lecture de frottis/goutte épaisse, une homogénéisation des recommandations, ainsi qu'une formation médicale initiale et continue renforcée sur le thème de la santé des voyageurs, contribueraient probablement -pour les médecins généralistes exerçant dans les zones à forte densité de population migrante - à l'amélioration du diagnostic du paludisme d'importation et à la réduction du délai de prise en charge de ces enfants.

Mots clés : Paludisme chez l'enfant, médecine générale, pédiatrie

Descriptive survey on imported malaria for a better ambulatory care management of children

Introduction: General Practitioners (GPs) are at the front line in the management of unwell children returning from abroad. Amongst the diseases affecting these children, imported malaria, and its potentially severe forms, represents a real diagnostic challenge due to its infrequency and the atypical clinical signs.

Objective: To evaluate diagnostic and therapeutic attitude of GPs who reviewed children with imported malaria prior to hospital attendance, and analysis of the underlying reasons for misdiagnoses.

Methods: Retrospective single-center survey conducted at Robert Debré Hospital (Paris, France) between 2007 and 2016. 282 children were included with proven imported malaria AND a prior consultation with a GP were included, with descriptive analysis of the data.

Results: Among these children, 128 (45.6%) were reviewed by a GP without a diagnosis of malaria being made, resulting in delayed management (mean delay between onset of symptoms and diagnosis: 7.2 days). Imported malaria's varied and atypical clinical signs make it very difficult to reach the right diagnosis in a primary care setting. Among the 152 children (54%) with a correct diagnosis of malaria by their GP, the mean delay from symptoms to diagnosis was 3.7 days when these children were sent directly to a tertiary reference hospital. The mean delay was greater for children with community-based laboratory test requested by GP's (6 days), and even longer for those with negative initial laboratory test results (11.2 days).

Conclusion: National guidelines including a list of referral hospitals and laboratory centers approved for analysis of thick and thin blood films, homogeneous guidelines, specific medical training program and continuing medical education on traveler's health management, especially for GP's working in areas with high density of migrants, could all potentially improve diagnostic reliability for imported malaria and tend to reduce delays to medical management of children with imported malaria.

Keywords: Malaria, General Practitioners, Pediatrics

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06